



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**HEMOGLOBİN A1C DÜZEYİ 9 VE ÜZERİ OLAN YENİ TANI TIP**  
**2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA C-PEPTİT VE**  
**İNSÜLİN DÜZEYLERİNİN GLİSEMİK KONTROL VE TEDAVİ**  
**SEÇİMİNİ BELİRLEME ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Sevilay Arifoğlu Özcan**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA 2022**



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**HEMOGLOBİN A1C DÜZEYİ 9 VE ÜZERİ OLAN YENİ TANI TIP**  
**2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA C-PEPTİT VE**  
**İNSÜLİN DÜZEYLERİNİN GLİSEMİK KONTROL VE TEDAVİ**  
**SEÇİMİNİ BELİRLEME ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Sevilay Arifoğlu zcan**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. İhsan Ateş**

**Uzm. Dr. Enes Seyda Şahiner**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA 2022**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım eğitim sorumlum ve tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. İhsan Ateş'e,

Bilgi birikimi, hasta ve klinik yaklaşımlarıyla örnek aldığım aynı zamanda tez sürecimde desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. M. Fatih Acehan'a, tez istatistik sürecimde yardımcı olan Uzm. Dr. Ali Can Kurtipek'e,

Dahiliye yandal kliniklerinde birlikte çalıştığım hocalarım, yandal asistanı uzman abi ve ablalarım,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli Genel Dahiliye Kliniği asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük katkıya sahip olan, sonsuz sevgi ve fedakarlıklarla bizi yetiőtiren annem Aydan Arifoğlu'na, babam Hasan Arifoğlu'na, sevgisini hep yanımda hissettiğim canım kız kardeőtım Hatice Arifoğlu'na,

Varlığıyla hayatıma anlam katan canım eőtım Dr. V. Cem Özcan'a teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevilay Arifoğlu Özcan

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. TİP 2 DİABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Patogenezi.....	3
2.1.4. Semptom ve Tanı Kriterleri .....	5
2.1.5. Özellikleri .....	6
2.1.6. Hastalık Seyri.....	8
2.1.7. Tedavi .....	10
2.1.7.1. Diyet ve Egzersiz .....	10
2.1.7.2. Farmakolojik Tedavi.....	11
2.1.8. Tip 2 Diyabette Tedavi Hedefleri.....	18
2.1.9. Tip 2 Diyabet Komplikasyonları .....	19
2.2. C-PEPTİT .....	20
2.3. İNSÜLİN .....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	23
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	23

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ .....	25
4. BULGULAR .....	26
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇLAR .....	47
KAYNAKLAR .....	48
EKLER .....	57
EK-1: Etik Kurul Kararı .....	57
ÖZGEÇMİŞ .....	58



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: American Diabetes Association
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glukozu,
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BAG</b>	: Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>DCCT</b>	: Diabetes Control and Complications Trial
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>EASD</b>	: European Association for the Study of Diabetes
<b>FPG</b>	: Fasting plasma glucose
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
<b>GFR</b>	: Glomerular Filtration Rate
<b>GLP-1</b>	: Glucagon like peptide-1
<b>HbA1c</b>	: Hemoglobin A1c
<b>HDL-K</b>	: High density lipoprotein kolesterol (yüksek dansiteli lipoprotein)
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDF</b>	: International Diabetes Federation
<b>KB</b>	: Kan Basıncı
<b>LDL-K</b>	: Low density lipoprotein kolesterol (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol
<b>MODY</b>	: Maturity onset diabetes of the young
<b>NGSP</b>	: National Glycohemoglobin Standardization Program (Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı)
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diabetes Mellitus
<b>TURDEP</b>	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
<b>VKİ</b>	: Vücut kütle indeksi
<b>YRG</b>	: Yüksek Risk Grubu

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b>	Monoterapide anti-hiperglisemik ilaçlara yanıt .....	14
<b>Tablo 2.2.</b>	İnsülin tipleri ve etki profilleri .....	16
<b>Tablo 4.1.</b>	Gruplar yaş, cinsiyet ve ek hastalıklarının karşılaştırılması.....	26
<b>Tablo 4.1.</b>	Grupların vücut ağırlığı, boy ve beden kitle indekslerinin karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 4.3.</b>	Hastaların kullandıkları toplam farklı oral antidiyabetik sayısı .....	27
<b>Tablo 4.4.</b>	Hastaların kullandıkları oral antidiyabetik ilaç gruplarının sıklıkları ...	27
<b>Tablo 4.5.</b>	Grupların tedavi öncesi laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 4.6.</b>	Grupların 3. ay laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 4.7.</b>	İnsülin kabul etmeyen grubun tedavi öncesi ve 3. Ay kontrol laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 4.8.</b>	İnsülin kabul eden grubunun tedavi öncesi ve 3. Ay kontrol laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	30
<b>Tablo 4.9.</b>	Grupların ilk 3 ayda tedavi hedefi verilerinin karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 4.10.</b>	İnsülin kabul etmeyen grupta tedavi öncesi C-peptit düzeylerine göre ilk 3 ayda laboratuvar parametrelerde değişimin karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 4.11.</b>	İnsülin kabul eden grupta tedavi öncesi C-peptit düzeylerine göre ilk 3 ayda laboratuvar parametrelerde değişimin karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 4.12.</b>	İnsülin kabul etmeyen grupta tedavi öncesi insülin düzeylerine göre ilk 3 ayda laboratuvar parametrelerde değişimin karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 4.13.</b>	İnsülin kabul eden grupta tedavi öncesi insülin düzeylerine göre ilk 3 ayda laboratuvar parametrelerde değişimin karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 4.14.</b>	İnsülin kabul etmeyen grubun kullanılan farklı oral antidiyabetik sayısına göre ilk 3 ayda açlık plazma glukozu ve hemoglobin A1c değişim verilerinin karşılaştırılması .....	33
<b>Tablo 4.15.</b>	İnsülin kabul eden grubun kullanılan farklı oral antidiyabetik sayısına göre ilk 3 ayda açlık plazma glukozu ve hemoglobin A1c değişim verilerinin karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 4.16.</b>	İnsülin kabul eden grubun OAD kullanıp kullanılmaya göre ilk 3 ayda açlık plazma glukozu ve hemoglobin A1c değişim verilerinin karşılaştırılması .....	33

- Tablo 4.17.** İnsülin kabul eden grubun insülin rejimine göre ilk 3 ayda açlık plazma glukozu ve hemoglobin A1c değişim verilerinin karşılaştırılması..... 34
- Tablo 4.18.** Grupların ilk 3 ayda kanıtlı hipoglisemi yaşama durumlarına göre karşılaştırılması ..... 34
- Tablo 4.19.** İnsülin kabul eden grubun OAD kullanımına göre ilk 3 ayda kanıtlı hipoglisemi yaşama durumlarına göre karşılaştırılması..... 34
- Tablo 4.20.** İnsülin kabul etmeyen grubun OAD sayısına göre ilk üç ayda kanıtlı hipoglisemi yaşama durumlarına göre karşılaştırılması..... 35
- Tablo 4.21.** İnsülin kabul eden grubun enjeksiyon sayısına göre ilk üç ayda kanıtlı hipoglisemi yaşama durumlarına göre karşılaştırılması..... 35
- Tablo 4.22.** Uygulanan insülin dozu ile ilk üç ayda kanıtlı hipogliseminin ilişkisi . 35

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.** Tip 2 diabetes mellitus tarama ve tanı algoritması ..... 8
- Şekil 2.2.** Anti hiperglisemik ilaçların klinik özellikleri ve özel hasta gruplarında tercih edilme durumları ..... 18
- Şekil 3.1.** Çalışma sürecinin algoritma özeti ..... 24



## ÖZET

### **Hemoglobin A1c Düzeyi 9 Ve Üzeri Olan Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında C-Peptit Ve İnsülin Düzeylerinin Glisemik Kontrol Ve Tedavi Seçimini Belirleme Üzerine Etkisi**

**Amaç:** Tip 2 diabetes mellitus, insülin direnci ve insülin sekresyonunun göreceli disfonksiyonu ile tanımlanan bir hastalıktır. Prevelansı gün geçtikçe artan, akut metabolik aynı zamanda kronik dejeneratif komplikasyonlara sebep olan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi hedeflerine erken ulaşılması ve hasta uyumunun sürekliliği ile meydana gelebilecek morbidite ve mortalitenin azaltılması önemlidir. C-peptit, pankreas beta hücrelerinden insülinle eşit miktarlarda üretilip diyabetli hastalarda endojen insülin sekresyonunu göstermektedir. Uluslararası kılavuzlar hastada katabolizma(kilo kaybı) kanıtı, hiperglisemi semptomları(poliüri,polidipsi vs) varsa veya Hemoglobin A1c (HbA1c) seviyeleri (>%10 [86 mmol/mol]) veya plazma glukoz seviyeleri ( $\geq 300$  mg/dl) ise insülin tedavisine başlanmasını önermektedir. İnsülinin kilo alımı, hipoglisemi gibi istenmeyen yan etkileri yanısıra uygulama zorluğu, iğne korkusu gibi sebeplerle hastalar kullanımını kabul etmeyebilmektedir. Bu çalışmada HbA1c seviyeleri %9 ve üzeri olan yeni tanı tip 2 diyabetliler, insülin tedavisini kabul etmeyip yalnızca oral antidiyabetiklerle tedavi edilenler ve insülin tedavisi içeren rejimlerle tedavi edilenler olarak karşılaştırılmış olup bazal C-peptit ve insülin düzeylerinin tedavi seçimini belirleme ve glisemik kontrol üzerine etkisi incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız prospektif, tek merkezli ve gözlemsel bir araştırma olarak tasarlanmış olup Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde Ekim 2021-Temmuz 2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya 18 yaş ve üzerinde olan, HbA1c düzeyi 9 ve üzeri olup yeni tanı alan tip 2 diyabet hastaları dahil edilmiştir. Hastalar insülin tedavisini kabul eden ve insülin tedavisini kabul etmeyenler olarak 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan tedavi öncesi glisemik kontrol düzeylerini ölçmek amacıyla kan örnekleri alınmış ve açlık plazma glukozu(APG), HbA1c, trigliserit, total kolesterol, HDL-K(yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol), LDL-K(düşük dansiteli lipoprotein kolesterol) yanı sıra C-peptit ve insülin parametreleri ölçülmüştür. 3 ay sonra hastalardan glisemik kontrol

düzeylerini değerlendirmek amacıyla kan alınmış olup her iki grubun laboratuvar verileri tedavi öncesi ve sonrası aynı zamanda 3. ay verileri olarak karşılaştırıldı. Hastaların ayrıca hipoglisemi semptomları sorgulanmıştır. Hipoglisemi semptomları sırasında ölçülen kan şekeri < 70 mg/dl olanlar, rastgele bakılan kan şekeri < 70 mg/dl olanlar ve hipoglisemi semptom varlığında karbonhidrat alımıyla semptomu düzelenler kanıtli hipoglisemi olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS 26.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** İstatistiksel değerlendirmeye takip süresini tamamlayan 204 hasta dahil edildi. Her iki grup yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi(VKİ) ve ek hastalıklar açısından karşılaştırıldığında benzer olarak saptandı. Tedavi öncesi laboratuvar verileri karşılaştırıldığında ise insülin tedavisini kabul eden grupta insülin kabul etmeyen gruba göre APG, HbA1c, trigliserit düzeyleri daha yüksek; HDL-K ise daha düşük saptandı. Çalışma sonucunda insülin kullanmayı kabul eden grupta APG, HbA1c, total kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol değerlerinde anlamlı düşüş; HDL değerinde ise anlamlı artış gözlemlendi( $p<0,001$ ). İnsülin kullanmayı kabul etmeyen grupta APG, HbA1c, total kolesterol, trigliserit ve LDL-K değerlerinde anlamlı düşüş gözlemlendi( $p<0,001$ ). Her 2 grup 3. ay laboratuvar verileri ile karşılaştırıldığında ise APG, HbA1c, total kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol değerlerinde istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı. Üçüncü ay kontrolde, tanı anına göre açlık plazma glukozu değişimi ve HbA1c düzeylerindeki düşüş, insülin kabul eden grupta insülin kabul etmeyen gruba göre daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Hemogloblin A1c  $\leq$  %7 hedefine ulaşma açısından karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında farklılık saptanmadı. İnsülin kabul eden grupta insülin kabul etmeyen gruba kıyasla ilk üç ay içindeki kanıtli hipoglisemi insidansı istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha fazla saptandı. Bu verilere göre insülin kabul eden grubun insülin kabul etmeyen gruba göre hipoglisemi yaşama riski 2,7 kat daha yüksekti ( $p=0,001$ , OR:2,73, %95 CI: 1,47-5,08).Başlangıç C-peptit düzeylerinin dağılımına göre C-peptit çeyreklik dilimleri oluşturuldu. Birinci çeyreklik, median ve üçüncü çeyreklik sırasıyla 1,22, 1,71, 2,33 olarak bulundu. Tedavi öncesi C-peptit düzeyinin farklı çeyreklik dilimleri arasında, 3. ay APG ve HbA1c düşüş miktarlarında her iki grupta da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi öncesi açlık insülin düzeyleri için ise birinci çeyreklik, median ve üçüncü çeyreklik sırasıyla 6,2, 10, 15,4 olarak bulundu. Bu çeyreklikler arasında 3. aydaki

APG ve HbA1c düşüş miktarları açısından her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, her iki grupta tedaviyle APG, HbA1c ve lipit profillerinde anlamlı düşüş gözlemlendi. 3. Ay kontrol laboratuvar verileri karşılaştırıldığında ise APG, HbA1c ve lipit profillerinde istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı. İnsülin kullanan grupta insülin kullanmayan gruba göre hipoglisemi yaşama riskinin daha yüksek olduğu görüldü. 3 aylık takip sonucunda bazal C-peptit ve insülin düzeylerinin glisemik kontrol ve tedavi seçimini belirleme üzerine anlamlı etkisi bulunmadı ancak her ne kadar ortalama HbA1c düşüşü insülin kullanmayan grupta daha düşük olsa da, hedefe ulaşmada insülin kullanan grup ile aralarında fark olmadığını göstermiş olduk.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 2 diabetes mellitus, c-peptit, insülin, glisemik kontrol.

## ABSTRACT

### **The Effect of C-Peptide and Insulin Levels on Glycemic Control and Treatment Choice in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Hemoglobin A1c Level 9 and Above**

**Aim:** Type 2 diabetes mellitus is a disease characterized by insulin resistance and relative dysfunction of insulin secretion, with acute metabolic and chronic degenerative complications whose prevalence is increasing day by day. It is important to reach treatment goals early and to reduce the morbidity and mortality that may occur with patient compliance. The C-peptide is produced from pancreatic beta cells in equal quantities as insulin, demonstrating endogenous insulin secretion in patients with diabetes. International guidelines recommend initiation of insulin therapy if the patient has evidence of catabolism (weight loss), symptoms of hyperglycemia (polyuria, polydipsia, etc.), or if the patient has hemoglobin A1c (HbA1c) levels (>10% [86 mmol/mol]) or blood glucose levels ( $\geq 300$  mg/dl). Patients may not accept the use of insulin due to side effects such as weight gain, hypoglycemia, difficulty of administration and fear of needles. In this study, newly diagnosed type 2 diabetics with HbA1c levels 9% and above were compared as those who did not accept insulin therapy and were treated only with oral antidiabetics and those treated with regimens containing insulin therapy, and the effect of basal C-peptide and insulin levels on treatment selection and glycemic control was examined.

**Materials and Methods:** The study was designed as a prospective, single-centered and observational study. It was conducted at Ankara City Hospital Internal Medicine Clinic between October 2021-July 2022 and newly diagnosed type 2 diabetes patients aged 18 years and over, with HbA1c levels of 9% and above were included in the study. Patients were divided into 2 groups as those who accepted insulin therapy and those who did not accept insulin therapy. Blood samples were taken from patients to measure glycemic control levels so fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, triglycerides, total cholesterol, HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), LDL-C (low density lipoprotein cholesterol) as well as C-peptide and insulin parameters were measured before treatment. After 3 months, blood was taken from patients to evaluate glycemic control levels and the laboratory data of both groups

were compared as pre and post treatment, and also, they were compared as 3rd month data. Patients were also questioned for their hypoglycemia symptoms. Those with blood glucose < 70 mg/dl measured during hypoglycemia symptoms, blood glucose < 70 mg/dl measured at any time, and those whose symptoms improved with carbohydrate intake in the presence of hypoglycemia symptoms were accepted as proven hypoglycemia. SPSS 26.0 (SPSS Inc, Chicao, IL, USA) package program was used for statistical analysis.

**Results:** 204 patients who completed the follow-up period were included in the statistical evaluation. Both groups were similar in terms of age, sex, body mass index and co-morbidities. The pre-treatment laboratory data of both groups were compared. FPG, HbA1c, triglycerides were higher and HDL-C was lower in the group that accepted insulin treatment than in the group that did not accept insulin. At the end of the study, a significant decrease in FPG, HbA1c, total cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol levels ( $p < 0.001$ ) and a significant increase in HDL-cholesterol level ( $p < 0.001$ ) was observed in the group that accepted insulin therapy. In the group that did not accept use of insulin, a significant decrease in FPG, HbA1c, total cholesterol, triglycerides and LDL-C levels were reported ( $p < 0.001$ ). When both groups were compared with the laboratory data of the 3rd month, there was no statistical difference in FPG, HbA1c, total cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol levels. At the third month of control, decrease in FPG and HbA1c levels were significantly greater in the insulin-accepting group ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference between the two groups in achieving the target of hemoglobin A1c  $\leq 7\%$ . The incidence of proven hypoglycemia in the first three months was significantly higher in the insulin-accepted group compared to the group that did not accept insulin therapy. The group that accepted insulin therapy had a 2.7-fold higher risk of experiencing hypoglycemia ( $p = 0.001$ , OR: 2.73, 95% CI: 1.47-5.08). C-peptide quartiles were created according to the distribution of initial C-peptide levels. The first-quarter, median and third-quarter were 1.22, 1.71, 2.33, respectively. There was no significant difference between the different quarters of pre-treatment C-peptide levels in both groups in the amount of FPG and HbA1c decline in 3rd month. For fasting insulin levels before treatment, the first quarter, median and third quarters were 6.2, 10, 15.4, respectively.

In both groups, there was no significant difference between these quarters in terms of FPG and HbA1c reduction amounts.

**Conclusion:** In our study, a decrease in FPG, HbA1c and lipid profiles were reported in both groups after treatment. When the 3rd month laboratory data were compared, there was no significant difference in FPG, HbA1c and lipid profiles in both groups. It was seen that the group that used insulin had a higher risk of experiencing hypoglycemia than the group that did not use insulin. Basal C-peptide and insulin levels had no significant effect on glycemic control and determination of treatment choice at the end of 3 months of follow-up, but although the mean HbA1c decrease was lower in the group that did not accept insulin therapy, we showed that there was no significant difference in both groups in achieving treatment goal.

**Key Words:** Diabetes mellitus, type 2, c-peptide, insulin, glycemic control

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diabetes mellitus, insülin direnci ve insülin sekresyonunun göreceli disfonksiyonu ile tanımlanan bir hastalıktır. Prevelansı gün geçtikçe artan akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara sebebiyet veren bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın etkin tedavi edilmesi, tedavi hedeflerine erken ulaşılması, hasta uyumunun süreklilik göstermesi ile meydana gelebilecek komplikasyonların geciktirilmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması büyük önem arz etmektedir.

C-peptit, pankreas beta hücrelerinden insülinle eşit miktarlarda üretilip diyabetli hastalarda endojen insülin sekresyonunun en iyi ölçüsü olarak kabul edilmektedir. Tip 2 DM'de (Tip 2 diabetes mellitus) beta hücre fonksiyonundaki anormallikler ve beta hücre kitlesinin küçülmesiyle endojen insülin salgılama kapasitesi giderek azalmaktadır. Bununla birlikte, kötü kontrollü diyabetik hastalarda rezidüel  $\beta$ -hücre fonksiyonunu saptamak için C-peptit ölçümünün klinik uygulamaya dahil edilip edilemeyeceği açık bir tartışmadır.

Bazal insülin konsantrasyonları ise tip 2 diyabette yüksek, düşük veya normal olabilir. Tip 2 diyabet hastalarının başlangıç tedavilerinin belirlenmesinde insülin ölçümü değerli kabul edilir. Tedaviye başlamadan ölçülen insülin konsantrasyonu düşük olduğu zaman, insülin veya insülin salgılatıcıların başlanması o kadar uygun denilse de insülin konsantrasyonlarının düzeyi ile tip 2 diyabetlilerin daha etkin tedavi edileceği henüz kanıtlanmamıştır. ADA (American Diabetes Association )/EASD (European Association for the Study of Diabetes) kılavuzları, öncelikle HbA1c (hemoglobin A1c) düzeylerine dayalı insülin tedavisi başlanmasını önermektedir. İnsülin rejimleri,  $\beta$ -hücre rezervi hala mevcutken, hastalığın erken bir aşamasında başlandığında hastaların gereksiz kilo alımına ve hipoglisemi gibi istenmeyen yan etkilere maruz kalmasına sebep olabilmektedir.

Yeni tanı almış kötü kontrollü tip 2 diyabetli hastaların tedavi planlanmasında endojen insülin sekresyonunun göstergesi olan C-peptitin ve insülin konsantrasyonlarının rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Bu sebeple Ankara Şehir

Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerinde yeni tanı alan tip 2 diabetes mellitus hastaları değerlendirilmiş olup insülin tedavisi endikasyonu konulan hastalar, insülin tedavisini kabul etmeyip yalnızca oral antidiyabetiklerle tedavi edilenler ve insülin tedavisini kabul edip oral antidiyabetiklere ek veya tek başına insülin rejimleriyle tedavi edilenler olarak 2 grupta karşılaştırıldı. Bazal C-peptit ve insülin düzeylerinin glisemik kontrol ve tedavi rejimini belirlemede etkili olup olmadığını incelemeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

#### 2.1.1. Tanım

Tip 2 diyabet, beta hücre disfonksiyonunun olduğu göreceli insülin eksikliği veya insülin etkisinde direncin söz konusu olduğu organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeteri düzeyde faydalanamadığı bir metabolizma hastalığıdır(1).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

IDF (International Diabetes Federation) 2021 verilerine göre dünyada diyabet hastalığına sahip 537 milyon birey bulunmaktadır. Ülkemizde ise diyabet hasta sayısının 10 milyonu aştığı belirtilmektedir. 2045 yılına kadar dünyada diyabet hastalığına sahip birey sayısının 700 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir. Diyabetin ülkeler, toplumlar ve bireyler üzerine yarattığı olumsuz, yıkıcı etkiler yılda 4 milyondan fazla ölüme yol açmaktadır(2). Türkiye’de 2002 ve 2010 yıllarında epidemiyolojiye yönelik yapılan iki çalışmadan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)’e göre tip 2 dm prevalansı %7,2 olarak saptandı(3). Hastaların %67,7’si daha önceden bilinen tip 2 dm hastaları olup, %32,3’ü ise yeni tanı diyabet hastalarıdır. 2010 yılında yayımlanan TURDEP-2 çalışmasına göre ise tip 2 dm prevalansı %13,7 iken bu vakaların %54,5’i daha önceden bilinen tip 2 dm hastası olup, %45,5’inin yeni tanı aldığı saptanmıştır(4). 2018 yılında yayımlanan PURE (The Prospective of Urban Rural Epidemiology)-Türkiye çalışmasına göre ise 2015 yılında Türkiye’de diabetes mellitus prevalansı %21 olarak saptanmıştır(5).

#### 2.1.3. Patogenezi

Tip 2 diyabet patofizyolojisinin temelinde pankreas  $\beta$ -hücreleri tarafından kusurlu insülin sekresyonu ve insüline duyarlı dokuların insüline uygun şekilde yanıt verememesi vardır. İnsülin salınımı ve aktivitesi, glukoz homeostazı için gerekli olduğundan, insülinin sentezi ve salınımında yer alan moleküler mekanizmalar sıkı bir şekilde düzenlenir. Bu süreçlerde yer alan mekanizmaların herhangi birindeki kusurlar, hastalığın gelişiminden sorumlu olan metabolik bir dengesizliğe yol

açabilir(6). Öte yandan insülin direnci, karaciğerde artan glukoz üretimine ve kas, karaciğer hem de yağ dokusunda glukoz alımının azalmasına katkıda bulunur.  $\beta$ -hücre disfonksiyonu genellikle insülin direncinden daha şiddetlidir(7). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kusurlu insülin sekresyonunun sebebi olarak azalmış  $\beta$ -hücre kütlesi ya da azalmış insülin biyosentezinin olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcut değildir. Bir prohormone olan proinsulin ,beta hücresinden ayrılmadan bölünür ve eşit dozlarda insulin ve C-peptit salgılanır(8). Açlık plazma insülin miktarları tip 2 dm hastalarında genellikle normal ya da artmıştır. Bu artış insülin direncinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(9). Glukoza karşı meydana gelen insülin yanıtı bifazik yanıt şeklinde olup akut yanıt ilk 10 dakikada gözlemlenir. Geç yanıt ise hiperglisemi devam ettiği sürece korunur. Diyabet varlığında ise akut yanıt belirgin azalır ya da görülemezken, geç yanıt ise genellikle korunur(10). Tip 2 dm de meydana gelen bir diğer durum ise normal kişilerde var olan periyodik 12-15 dakikalık oskulatuar insülin sekresyonunun kaybolmasıdır. Azalan bu insülin pulsallitesi, beta hücre disfonksiyonuna katkı sağladığı düşünülmektedir(11). İnsülin sekresyonu düzenlenmesi karmaşık bir yapıya sahiptir. Glukozun yanı sıra bazı aminoasit ve serbest yağ asitleri insulin sekresyonunu uyarmaktadır. Gıda alımında salınan glukagon benzeri polipeptit-1 (GLP1) gibi gastrik hormonları, kolinerjik ve b2-adrenerjik agonistler glukoz etkisini güçlendirirken; a2 agonistler, somatostatin ve bazı prostoglandinler insülin sekresyonunu olumsuz yönde etkilemektedir(12). Beta hücre metabolizması sonucu glukoz, ATP(adenozin trifosfat) duyarlı  $K^+$  kanallarını kapatan ATP üretir. Kapanmayla birlikte B hücre zarı depolarizasyonuna neden olur ve voltaj bağımlı  $Ca^{++}$  kanallarının açılmasına sebep olur. Bununla birlikte hücre içi  $Ca^{++}$  seviyelerinin artmasına ve insülinin ekzositozuna neden olur. Bu mekanizmalarda meydana gelebilecek insülin salınımını artıran veya inhibe edici faktörler insülin sekresyonunda bozulmaya sebep olabilir(9). İnsülin direnci, normoglisemiyi sağlayabilmek için daha fazla miktarlarda insülin ihtiyacının olmasıdır(13). Karaciğerde insülin direnci, bir gecelik açlık sonrası artan glukoz üretimi ve yemek sonrası glukoz üretiminin baskılanmasının azalması olarak görülmektedir. Emilim sonrası glukozun büyük çoğunluğu insulin bağımsız dokular tarafından (özellikle beyin) ve yaklaşık %25'i kadarı insülin duyarlı hücreler tarafından kullanılmaktadır. Böylece karaciğerdeki insülin direnci, glukoz metabolizması açısından ekstrahepatik dokulardaki insülin rezistansından daha önemli

iken yemek sonrası dönemde glukoz kas ve karaciğer tarafından benzer oranlarda alındığından insülin duyarlılığı açısından eşit öneme sahiptir. Artan hepatik glukoz üretimi, glukoneogenezin artışı ile ilişkili olabilir(14). Glukoneogenez artışının, serbest yağ asitlerinin plazma seviyelerindeki artışla bu reaksiyondaki bazı kilit rol oynayan enzimlerin aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülür. Tip 2 diyabetli bireylerde glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesinde artış saptanmıştır(15). İskelet kası ve yağ dokusunda, insülin sinyal kaskadında bulunan normal olmayan durumlar insülin ile regule olan glukoz transporterı GLUT-4 aktivitesini bozmaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların kaslarında GLUT-4 ekspresyonu normal olarak bulunduğundan bozulmuş glukoz transportu, insülin aracılı GLUT-4'ün kas hücrelerine hatalı translokasyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir(14). Birçok çalışmada, kronik hipergliseminin ekstrahepatik insülin direncinin, yani glukotoksisitenin gelişimine doğrudan katkı koyduğunu göstermektedir(16–18). Bazı çalışmalarda ise zayıf tip 2 diyabetik bireylerde sıfır veya minimal insülin rezistansı gösterilmiş olup böylece insülin direncinin yalnızca glukotoksisite veya lipotoksisiteden kaynaklanmadığını çok daha karmaşık bir ilişki olduğunu göstermektedir(10,19,20).

#### **2.1.4. Semptom ve Tanı Kriterleri**

Diabetes mellitusun sık görülen semptomları halsizlik, iştahsızlık, çok su içme isteği, sık idrara çıkma iken daha az sıklıkta kaşıntı, tekrarlayan mantar infeksiyonları, bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı olarak sıralanabilir(1).

Diyabet tanısı aşağıdaki tanı kriterlerinden iki ayrı ölçümde en az birinin varlığı ile konulur(21)

1. A1C  $\geq$ 6,5 (48mmol/mol). (Test, NGSP sertifikalı ve DCCT testine göre standardize edilmiş bir yöntem kullanılan laboratuvarında yapılmalıdır.)
2. APG  $\geq$ 126 mg/dL (7 mmol/L) (Açlık, en az 8 saat boyunca kalori alınmaması olarak tanımlanır.)
3. 75 gr'lık Oral Glukoz Tolerans Testi(OGTT)'nin 2. saatindeki kan şekeri  $\geq$ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olması

4. Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomlarına sahip hastada, herhangi bir zamanda ölçülen bir kan glukozunun  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) olması

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program (Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı) DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması )

### 2.1.5. Özellikleri

Düşük ve orta gelirli ülkelerde diyabetin %90-95'ini oluşturmaktadır(22). Hiperglisemi, meydana gelebilecek semptomları tetikleyecek kadar şiddetli olmadığından tip 2 DM genellikle yıllarca tanı konmadan kalır(23). Bu kişiler makro ve mikrovasküler komplikasyonlar geliştirme açısından risklidir(24). Komplikasyonlar genç başlangıçlı T2DM'de özel bir problem olarak görülmekte ve benzer süreli T1DM(tip 1 diabetes mellitus) ile karşılaştırıldığında daha yüksek ölüm oranları, daha fazla komplikasyon ve olumsuz kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkilendirilmektedir(25,26). Yaş, obezite, sağlıksız yaşam tarzı ve önceki GDM(gestasyonel diabetes mellitus) dahil olmak üzere birçok faktör T2DM geliştirme riskini artırır. T2DM'nin sıklığı, özellikle genç ve orta yaşlı insanlarda, farklı ırk ve etnik alt gruplar arasında da değişiklik göstermektedir. Ayrıca sıklıkla güçlü ailesel, olası genetik veya epigenetik yatkınlıkla ilişkilidir(27). Ketoasidoz T2DM'de nadirdir, ancak görüldüğü zaman genelde enfeksiyon, miyokard infarktüsü gibi başka bir hastalığın stresiyle bağlantılı olarak ortaya çıkmaktadır(28,29). Özellikle yaşlı kişilerde hiperosmolar koma ortaya çıkabilir(30). T2DM hastalarında insülin konsantrasyonları normal ya da yükselmiş olabilir, ancak kan şekeri normale getirilemediğinde, glukoz ile uyarılan insülin sekresyonundaki göreceli bir kusuru yansıtır. Dolayısıyla bu hastalarda insülin salgısı kusurludur ve insülin direncini kompanse etmede yetersiz kalır. İnsülin direnci fiziksel aktivite, kilo kaybı ve/veya hipergliseminin tedavi edilmesiyle düzelebilir(31–33).

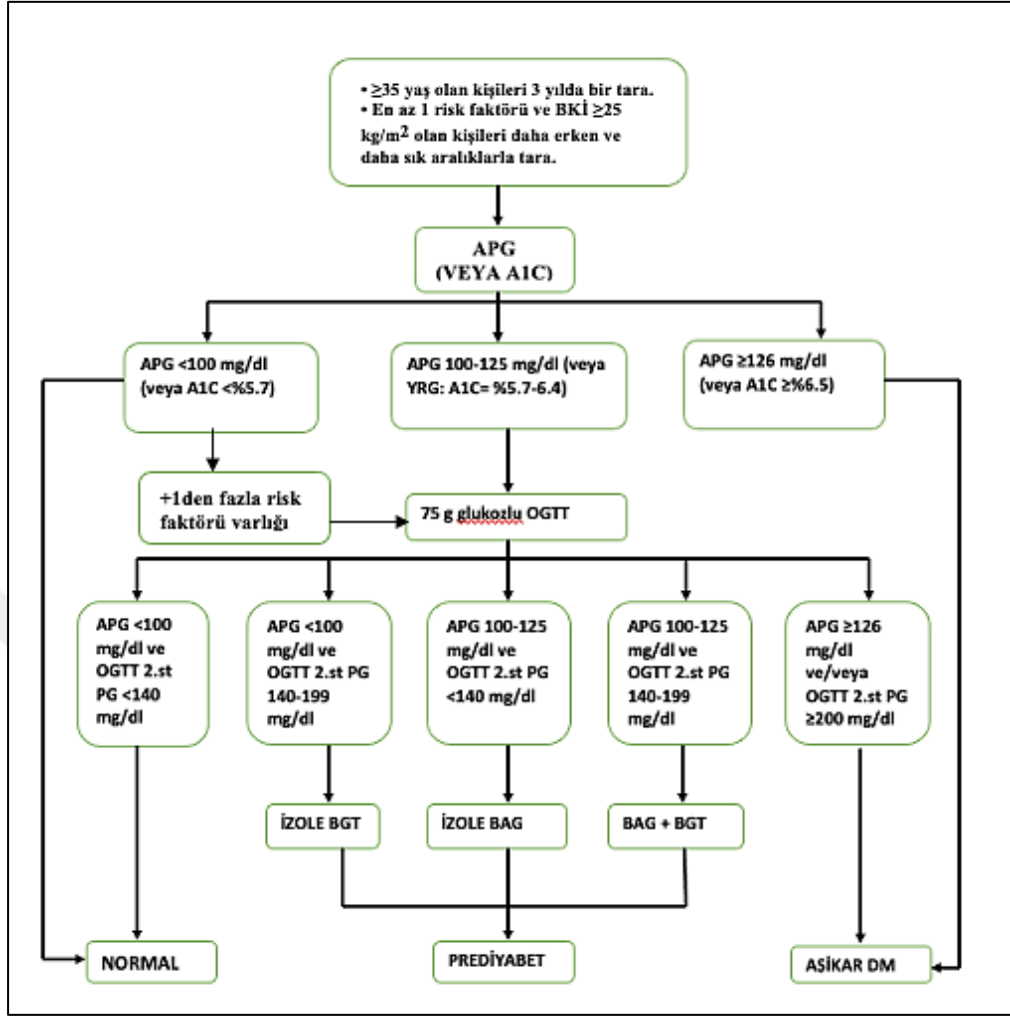
Diyabet riski yüksek olan kişiler(1)

- 1. ve 2. derece akrabalarında diyabet hastalığı bulunanlar
- Diyabet sıklığı fazla olan ırka ait kişiler

- Doğum kilosu 4 kg ya da üzerinde bebek doğurmuş veya önceden gestasyonel diyabet tanısı olanlar
- Hipertansiyonlu bireyler (Kan Basıncı  $\geq 140/90$  mmHg)
- Dislipidemiye sahip kişiler (HDL-K  $< 35$  mg/dl veya trigliserit  $\geq 250$  mg/dl)
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kişiler
- İnsülin direncine ait klinik hastalığı ya da bulguları olan bireyler
- Koroner, serebral ya da periferik vasküler hastalığa sahip bireyler
- Düşük doğum kilosu ile doğan bireyler
- Sedanter yaşamı olan ya da fiziksel aktivitesi düşük olanlar
- Doymuş yağlar yönünden zengin ve posa açısından düşük diyet yapan bireyler
- Şizofreni hastası ve atipik antipsikotik ilaçlar kullanan bireyler
- Renal transplantasyon gibi solid organ transplantasyonu operasyonu geçirmiş olanlar
- Uzun süre kortikosteroid veya antiretroviral ilaç kullanan bireyler

#### Diyabet taraması yapılması önerilen kişiler(1)

- Vücut kitle indeksinden(VKİ) bağımsız tercihen APG ile 35 yaşından itibaren 3 yılda bir ,
- VKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> sahip asemptomatik bireylerin yukarıda belirtilen risklerden birine sahip olmasıyla, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (ör. yılda bir) ,
- Önceden prediyabet (bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya yüksek risk grubu(YRG)) saptanan bireylerde yılda bir ,
- Önceden gestasyonel diabetes mellitus tanısı almışlarda 3 yılda bir diyabet açısından kontrollerinin yapılması önerilmektedir



Şekil 2.1. Tip 2 diabetes mellitus tarama ve tanı algoritması

APG: Açlık Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, 2.stPG: OGTT’de 2.saat PlazmaGlukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu (Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Temd Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu (2022)’ndan alıntılandı(1)

### 2.1.6. Hastalık Seyri

Tip 2 diyabet, genelde 30 yaşından sonra görülmekte ancak obezitenin artması ile özellikle son yıllarda çocukluk ya da adolesan çağlarda da ortaya çıkmaktadır. Genetik faktörlerin de ön planda olduğu tip 2 dm de ailede diyabet tanısı olan bireylerin artışı ile gelecek nesillere geçiş riski artmaktadır. Çoğu hastada tanı anında herhangi bir semptom görülmez iken bazı hastalar diyabetin klasik semptom ve bulgularından olan çok su içme isteği, idrara sık çıkma, bulanık görme, el ve ayakta

uyuşma, mantar infeksiyonları gibi şikayetler ile başvurabilmektedirler. Tanı anında diyabetik ketoasidoz beklenmemekte ancak uzun süre hipergliseminin varlığında ya da beta hücre rezervinde azalmanın meydana geldiği ileri dönemlerde görülebilir(1). Sıklıkla hipertansiyon ve dislipideminin de eşlik etmesiyle koroner, serebral ve periferik damar hastalık riskinde artış görülür. Tip 2 DM hastalarının üçte ikisinin ölüm nedeni kalp damar hastalıklarına bağlı gelişmektedir(34). Sağlıklı durumdan aşikar diyabetin gelişmesi kompanzasyon, adaptasyon, nonstabil erken dekompanzasyon, stabil dekompanzasyon ve şiddetli dekompanzasyon olmak üzere beş evrede açıklanmıştır(35)

Evre 1, kompanzasyon evresi, beta hücre kütlelerinin normal ya da artmış olduğu evredir. Artmış insülin direnci, normoglisemiyi sağlamak için insülin sekresyonunu artırır. Örneğin yüksek miktarda insülin sekresyonunun olduğu obezite ve intravenöz glukoz yükünü takiben artmış olan akut glukoz ile uyarılmış insülin sekresyonunun eşlik ettiği insülin direncinde görülür.

Evre 2, adaptasyon evresi, normogliseminin sağlanamadığı, beta hücrelerinin kompanzasyonunun olmayıp glukoz seviyesinin yükselmeye devam ettiği, beta hücresi işlevinde ve farklılaşmasında meydana gelen değişikliklerin olduğu evredir. Akut glukoz ile uyarılmış insülin sekresyonunun kaybı şeklinde meydana gelir. Genel olarak, 2. evredeki kişilerde yıllarca diabetes mellitus gelişmez.

Evre 3, nonstabil erken dekompanzasyon evresi, beta hücre kütlelerindeki belirgin bir düşüş

ve/veya insülin direncindeki artış sebebiyle beta hücrelerinin glukoz seviyesini prediyabet aralığında tutamadığı evredir.

Evre 4, stabil kompanzasyon evresi, beta hücre kütlelerinin yaklaşık % 50 oranında azaldığı evredir. Ancak insülin sekresyonunun ketoasidozu önlemek için hala yeterli olduğu bildirilmektedir. Hastalar için bu aşama nispeten uzun bir süre sürer.

Evre 5, şiddetli kompanzasyon evresi, şiddetli beta hücre kaybının ortaya çıktığı, hastaların ketotik olma eğiliminde olup kesin olarak insüline bağımlı olduğu

son aşamadır. Bu durum genelde tip 1 diyabetiklerde görülür, ancak nadiren tip 2 diyabette de görülmektedir(35).

### **2.1.7. Tedavi**

Tip 2 diyabet tedavisi; hastaların eğitimini, beslenme, egzersiz mikro ve makrovasküler komplikasyonların değerlendirilmesi ,normoglisemiye yaklaşmanın hedeflenmesi, kardiyovasküler ve diğer risk faktörlerinin azaltılması, insülin ya da lipid metabolizmasını etkileyecek ilaçlardan kaçınılmasını içerir. Tedaviye yaklaşım yaş, yaşam beklentisi ve mevcut komorbitelere bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. Yapılan bazı çalışmalarda bariatrik cerrahi, agresif insülin tedavisi ve kilo vermeye yönelik yapılan müdahalelerle tip 2 diyabette remisyonlar meydana gelse de hastaların büyük çoğunluğunda glisemik hedeflerin sürdürülebilmesi için sürekli tedaviye ihtiyaç vardır. Hiperglisemide azalma sağlamaya yönelik tedaviler; insülin mevcudiyetini artırmaya (insülin uygulanması yolu ile veya insülin sekresyonunu artıran ajanlar ile), insülin duyarlılığını artırmaya, gastrointestinal sistemden karbonhidrat iletimini ve emilimini geciktirmeye, üriner glukoz atılımını artırmaya yönelik yaklaşımlar ya da bu yaklaşımların kombinasyonu şeklindedir.

#### **2.1.7.1. Diyet ve Egzersiz**

Diyetisyenler tarafından sağlanan medikal beslenme terapileri ile A1c de tip 1 diyabetiklerde %1-1,9, tip 2 diyabet hastalarında %0,3-2 düşüş sağlandığı tespit edilmiş(36). ADA kılavuzuna göre fazla kilolu veya obezitesi olan hastalarda minimum %5 kilo kaybı önerilmekte. Karbonhidrat alımı olarak 1000 kcal başına en az 14 gram lif olacak şekilde lif içeriği yüksek ve az işlenmiş besin gıdaları, günlük protein alım hedeflerinin mevcut yeme düzenine göre kişiselleştirilmesi, tekli ve çoklu doymamış yağlardan zengin Akdeniz tipi beslenme düzeni önerilmektedir. Sodyum tüketimini < 2,300 mg/gün ile sınırlandırılması tavsiye edilmektedir. Alkol kullanan diyabetik hastalarda ise miktarın erkeklerde 2 birim/gün kadınlarda ise 1 birim/gün ü aşmaması önerilmekte( bir birim 12 oz biraya, 5 oz kadeh şaraba, 1,5 oz damıtılmış alkollü içkiye eşittir). Egzersiz olarak art arda 2 günden fazla olmayan haftanın en az 3 günü toplam 150 dakika ya da orta-şiddetli yoğunlukta ya da haftada en az 75 dakika

şiddetli aerobik aktiviteler önerilmektedir. Diyabetli hastalara sigara, diğer tütün ürünleri, e-sigara önerilmemektedir(37).

### 2.1.7.2. Farmakolojik Tedavi

Tip 2 diyabet tedavisinde oral antidiyabetik ajanlar, insülin-dışı injeksiyon formunda kullanılan antihiperглиsemik ajanlar ve insülin kullanılmaktadır. Ülkemizde insülin dışı kullanılan ajanlar biguanid grubu ilaçlar, insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), tiazolidindionlar, insülinmimetikler (inkretin-bazlı ilaçlar), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleridir (glukoretikler; gliflozinler)(1).

#### Biguanidler:

Metformin, glisemik etkinlik, genel tolere edilebilirliği, kilo alımı açısından nötr, hipoglisemi riskinin düşük olması ve uygun maliyeti nedeniyle tip 2 dm tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Olumsuz kardiyovasküler etkileri olmadığı gibi, kardiyovasküler olayları da azalttığı bilinmektedir(38–40). Karaciğerde artan glukoneogenezi baskılar, lipid ve kolesterol biyosentezini negatif açıdan etkiler, kas glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunuolumlu etkiler, barsaktan glukoz emilimini azaltır, iştahı bir miktar baskılar ve mikrobiyota üzerine de olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir(1). Metforminin başlıca yan etkileri şişkinlik, karın rahatsızlığı ve ishale bağlı gastrointestinal intolerans, laktik asidoz, vitamin B12 eksikliği olmakla birlikte FDA(U.S Food and Drug Administration)' ya göre ileri derece böbrek yetmezliği olduğunda (tGFH <30 ml/dk ise) metformin kullanımı kontrendike olup tGFH 30-45 ml/dk ise metformin başlanması önerilmemekte, hala hazırda metformin kullanıyor ise tGFH 30-45 ml/dk aralığında doz azaltılmalıdır(41).

#### İnsülin Salgılatıcılar (Sekretogoglar):

Sülfanilüre grubu ilaçlar: Pankreas beta hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanalının (K-ATP kanalı) bir bileşeni de sülfonilüre reseptörüdür(42). Pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı K-ATP kanalı tarafından düzenlenir. Sülfonilürenin bağlanması ile bu kanallar inhibe olur böylece insülin sekresyonu uyarılır(43). İkinci kuşak sülfanilüreler grubunda gliklazid, glipizid, glibenklamid, glimepirid,

glibornurid, glikuidon yer almaktadır. Kontrolsüz tip 2 dm hastalarında (açlık plazma glukoz >250 mg/dl, HbA1c >%9) insülin tedavisinin reddedildiği durumlarda hiperglisemi kontrol edilebilmek adına yüksek doz sülfanilüreler önerilmektedir(44). Ayrıca en yaygın üç MODY(Maturity-Onset Diabetes of Young) alt tipinden ikisi olan HNF1A ve HNF4A geninde mutasyonları olan hastalarda ise sülfonilüre ile tedavide başarılı yanıtlar alınmaktadır(45). HbA1c de %1-2 düşüş sağlamaktadır(46,47). Başlıca yan etkileri arasında kilo artışı, hipoglisemi, deri döküntüsü, hepatotoksite, agranülositoz, kemik iliği aplazisi bulunmaktadır(1).

Glinid grubu ilaçlar (Meglitinidler): Sülfanilüre grubuna benzer şekilde etki edip insülin sekresyonunu artırsa da yapısal olarak farklı olup etkilerini farklı pankreatik beta hücre reseptörleri yoluyla gösterir(48). Glinidler, daha hızlı bir başlangıca ve kısa etki süresine sahiptirler(49). Kısa etkili sekretogoglar olarak bilinen bu grupta repaglinid ve nateglinid yer almaktadır. Özellikle postprandiyal hiperglisemi azaltmak için yemeklerle birlikte kullanılır. HbA1c de %1-1,5 düşüş sağlamaktadır(50). Sülfonilüreler ile benzer kilo alma riskine sahiptir, ancak daha az hipoglisemi riski vardır(51,52).

#### Tiazolidindionlar:

Bu ilaçlar glukoz kullanımını artırmak için yağ ve kas dokusu üzerine etki ederek insülin duyarlılığını artırır, hepatik glukoz üretimini azaltırlar(53,54). Bu etkilerini glukoz ve lipid metabolizmasında rol oynayan çoklu genlerin transkripsiyonunda değişiklikler yaratarak, çoğunluğu PPAR-gama olmak üzere bir ya da daha çok peroksizom proliferatör ile aktifleşen reseptöre (PPAR) bağlanıp aktive ederek gösterirler(53,55). Böylece insülin duyarlılığını artırıp, insülin direncini düşürürler. Bu grupta pioglitazon ve rosiglitazon yer almakta olup, ülkemizde sadece pioglitazon kullanılmaktadır. Önde gelen yan etkileri arasında ödem, anemi, kilo artışı, LDL-K artış, kırık riskinde artış, karaciğer enzimlerinde yükselme, mesane kanseri riskinde minimal artış bulunmaktadır(1). HbA1c de yaklaşık %0,5-1,4 düşüş sağlamaktadır(56). Pioglitazonun biyopsi ile kanıtlanmış non-alkolik steatohepatit (NASH) varlığında karaciğerde inflamasyon ve yağlanmanın yanısıra fibrozisi de iyileştirildiği gösterilmiş olup uzun vadeli klinik sonuçlar üzerindeki etkileri bilinmemektedir(57).

### Alfa Glukozidaz İnhibitörleri:

Bu ilaçlar, düşük etkinlik ve zayıf tolerans nedeniyle pek tercih edilmese de gastrointestinal yan etkiler tolere edildiği sürece, yüksek tokluk glukoz seviyelerine sahip kişilerde kombinasyon rejiminin bir parçası olarak kullanılabilir. Bu grupta akarboz ve miglitol olup, ülkemizde akarboz bulunmaktadır. Oral olarak alındığında, kompleks polisakkarit karbonhidratları doza bağlı bir şekilde monosakkaritlere dönüştüren üst gastrointestinal enzimleri(alfa-glukozidazlar) inhibe ederler. Diyetteki karbonhidrat emilimini yavaşlatır. Tokluk kan şekeri üzerine etkili olup akarboz ayrıca insülin duyarlılığını artırır(58). Hipoglisemiye neden olmayıp, HbA1c de %0,55-1 oranında düşüş sağlamaktadır(59). Akarbozun kardiyovasküler olay riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır(60).

### İnsülinmimetikler (İnkretin-Bazlı İlaçlar):

Glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri: GLP-1, ince bağırsağın L hücrelerindeki proglukagon gen ürünüdür. Gıda alımıyla salgılanıp etkisini pankreas adacıklarından glukoz bağımlı insülin salınımını uyarak gerçekleştirir(61,62). Bu grupta eksenatid, liraglutid, dulaglutid, liksisenatid, albiglutid olup, GLP-1 reseptör aktivasyonu ile pankreas beta hücrelerinde glukoz hassasiyetini artırır, mide boşalmasını yavaşlatarak doyma hissini artırır(63). Hipoglisemi riski düşük olup kilo kaybı da sağlamaktadırlar. Kullanımı injektablardır. HbA1c'de %0,5-1 düşüş sağlamaktadırlar(64). Kardiyovasküler hastalığa sahip kişilerde olumlu sonuçları olup öncelikli kullanım endikasyonu mevcuttur(65). Yan etkilerine bakıldığında gastrointestinal sebepler görülmekle birlikte pankreatit öyküsü varlığında kullanımı kontraendikedir(1).

Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-İ): Bu grup ilaçlar, öğün sonrası endojen inkretinlerin yıkımını geciktirip endojen GLP-1 ve GİP(glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid) düzeylerini artırır. İnsülin salınımını glukoz bağımlı yükseltirler. Tokluk glukoz miktarını azaltırlar(66). Grup, sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptinden oluşmaktadır. Hipoglisemi yan etkisi düşük olup, kilo açısından nötrdürler. HbA1c de %0,6-0,9 düşüş sağlamaktadırlar(67,68). Yan etkilerine bakıldığında üst solunum yolu infeksiyonu benzeri şikayetler, eklem

ağrıları ön planda olup, pankreatit öyküsü ve ağır karaciğer-böbrek yetmezlikleri varlığında kullanımları kontraendikedir. Linagliptin, diyaliz hastalarında bile doz ayarlaması gerektirmeden kullanılabilir(1).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ, glukoretikler; gliflozinler):

Böbrek proksimal tübüllerine etki ederek böbrekten glukoz geri emilimini azaltır ve üriner glukoz atılımını artırır. Grupta dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin, ertugliflozin yer almaktadır. Hipoglisemi yan etkisi düşük olup, kilo kaybının yanı sıra kan basıncını düşürücü etkisi de vardır(69). Yapılan çalışmalarda SGLT2-İ kullanımının kardiyovasküler hastalığa sahip kişilerde olumlu sonuçları olup hastaneye yatışları ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir(70,71). Yan etkileri arasında sıvı kaybı, poliüri, tansiyon düşüklüğü, genitoüriner enfeksiyonlar ve öglisemik ketoasidoz yer almaktadır(1).

**Tablo 2.1.** Monoterapide anti-hiperglisemik ilaçlara yanıt ( TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022, s.101'den alıntılanmıştır)

	APG'de azalma	HbA1c'de azalma
Yaşam tarzı değişimi	40-60 mg/dl	%1.0-2.0
Metformin	50 mg/dl	%1.0-1.5
İnsülinler	50-80 mg/dl	%1.5-3.5
Sulfonilüreler	40-60 mg/dl	%1.0-2.0
Glinidler	30 mg/dl	%0.5-1.5
Tiazolidindionlar	25-55 mg/dl	%0.5-1.4
Alfa glukozidaz inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-0.8
GLP-1 agonistleri	20-30 mg/dl	%1.0-1.5
DPP-4 inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-1.0
SGLT-2 inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-1.0

OAD: Oral antidiyabetik, APG: Açlık plazma glukoz, A1C: Hemoglobin Alc, GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4, SGLT2: Sodyum glukoz kotransporter 2

### İnsülin tedavisi:

İnsülin plazma glukozuna sekonder pankreas beta hücrelerinden sentez edilen anabolik bir hormondur. Beta hücre fonksiyonunun olmadığı tip 1 diyabette replasman olarak kullanılmasının yanı sıra tip 2 diyabette bozulan insülin sekresyonunun, glukotoksisite ve lipotoksisitenin düzeltilmesinde, insülinopeninin neden olduğu ketoasidoz, hipertrigliseridemi gibi katabolik ve metabolik bozuklukların önlenmesi veya tedavi edilmesinde kullanılır(72). İnsülinin başlıca etki mekanizmaları arasında glikojen depolanmasını artırması, hepatik glukoz çıkışını baskılaması, glukozun hücre içine girişinin sağlanması, periferde ve karaciğerde insülin hassasiyetini artırması, yağ ve proteinlerin yıkımını baskılaması bulunmaktadır. İnsülinler kısa/hızlı/çok hızlı etki süreli ya da inhaler, orta etkili ve uzun/çok uzun etkili olmak üzere başlıca 3 gruptan oluşmaktadır. Kısa/hızlı/çok hızlı etkili veya inhaler insülinler prandial ihtiyacı karşılar, orta/uzun/çok uzun etkili insülinler ise bazal ihtiyacı karşılamaktadır. Bunların yanı sıra kısa/hızlı etkili insülinler ile orta/uzun etkili insülinlerin çeşitli kombinasyonlarının geliştirildiği karışım preparatları da kullanılmaktadır. İnsülin dozu hesaplanırken, daha önce insülin kullanmamış kişilerde, bazal insülin 0,1-0,2 IU/kg/gün olarak başlanabilir. İdamede ise tip 1 diyabetlilerde 0,4-1,0 IU/kg/gün tip 2 diyabetlilerde ise 0,3-1,2 IU/kg/gün şeklinde düzenlenebilir. Bazal-bolus insülin tedavilerinde ise günlük insülin gereksinimin yaklaşık yarısı bazal, geriye kalan ise bolus şeklinde hesaplanır(1).

**Tablo 2.2.** İnsülin tipleri ve etki profilleri\* (TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022, s.106'dan alıntılanmıştır)

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
<b>PRANDİYAL(ÖĞÜN ÜZERİNE ETKİLİ) İNSÜLİNLER</b>				
<b>ÇOK HIZLI ETKİLİ</b>				
Çok Hızlı Etkili Aspart**	16-20 dk	1.5-2.2 st	5 st	Berrak
Çok Hızlı Etkili Lispro**	20 dk	2-2.9 st	5 st	Berrak
<b>HIZLI ETKİLİ</b>				
Lispro U100 & U200	15-30 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Lispro U100**	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Glulisin	15 - 30 dk	30 - 60 dk	4 st	Berrak
Aspart	15 dk	1 - 3 st	3 - 5 st	Berrak
Regüler İnhaler İnsülin**	12 dk	20 - 40 dk	3 st	Toz
<b>KISA ETKİLİ</b>				
Regüler U100	30 - 60 dk	2 - 4 st	5 - 8 st	Berrak
<b>BAZAL ETKİLİ İNSÜLİNLER</b>				
<b>ORTA ETKİLİ</b>				
Regüler U500**	30 dk	2 - 4 st	<24 st	Berrak
NPH	1 - 2 st	4 - 10 st	>14 st	Bulanık
<b>UZUN ETKİLİ</b>				
Detemir	3 - 4 st	6 - 8 st (≈Piksiz)	20 - 24 st	Berrak
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Glargin U300	90 dk	Piksiz	<36 st	Berrak
Degludec U100 & U200**	30 - 60 dk	Piksiz	<42 st	Berrak
<b>DUAL İNSÜLİNLER</b>				
<b>KARIŞIM</b>				
NPH/Reg 70/30	30 dk	2 - 4 st	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 70/30	6 - 12 dk	1 - 4 st	18 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 75/25	15 - 30 dk	30 - 150 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15 - 30 dk	30 - 180 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 30/70***	10 - 20 dk	1.6 - 3.2 st	14 - 24 st	Bulanık
<b>KO-FORMÜLASYON</b>				
Deg/Asp 70/30***	14 - 72 dk	2 - 3 st	>24 st	Berrak

\*Etki başlangıcı, pik etki ve etki süresi hastaya özgü nedenlerle değişim gösterebilir. Pik etki ve etki süresi bağımlı olup yüksek dozlarda etki süresi uzar. \*\*Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır. \*\*\*Diğerlerinden farklı olarak etki süresi daha uzundur (uzun etkili karışım) ve kısa/hızlı etkili insülin ile bu insülinin protaminle etkisinin uzatılmış halinin karışımını değil, iki ayrı insülin preparatının karışımını içermektedir (Ko-formülasyon). NPH: Nötral protamin Hagedorn, Reg: Regüler, NPA: Nötral protamin aspart, Asp: Aspart, NPL: Nötral protamin lispro, Lis: Lispro, Deg: Degludec.

### **İnsülin tedavi protokolleri (1):**

Bazal insülin: Gün içerisinde 1 ya da 2 doz orta veya uzun etki süreli olarak planlanır.

Bifazik karışım insülin: Gün içerisinde 2 doz orta/uzun etki süreli + hızlı/kısa etki süreli karışım insülin olarak kullanılmaktadır.

Bazal insülin ve GLP-1 analogu hazır kombinasyonu: Günde 1 kez uygulanabilir. Doz ayarı açlık kan şekeri(AKŞ) ne göre bazal insülin dozu üzerinden yapılır.

Multipl (çoklu) doz insülin enjeksiyonları (Bazal-bolus tedavi): Gün içerisinde 3 defa öğünlerden önce hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde 1 defa orta/uzun etkili (bazal) insülin ya da günde 3 defa öğünlerden önce hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde 2 defa orta/uzun etkili (bazal) insülin ya da gün içerisinde 3 kez analog karışım insülin kullanılabilir. İnsülin degludec/aspart kombinasyonu gün içerisinde 3 defa kullanılmamalıdır. Bazal insülin tedavisi yetersiz kaldığında tip 2 diabetes melitus hastalarında bazal-bolus insülin tedavisine geçilebilir. Böylece gün içerisinde 1 defa (en fazla kalori alınan öğünden önce) bolus insülin dozu eklenerek başlanabilir (bazal+plus). Bu yetersiz kaldığında, sırayla 2. ve 3. bolus insülin dozları (bazal + 2 plus, bazal + 3 plus) eklenir.

Sürekli cilt altı insülin infüzyon tedavisi: İnsülin pompası ile uygulanmakta olup, bazal bolus ve düzeltme dozları özel olarak hesaplanmaktadır.

ÖZELLİKLER	MET	SU/GLN	PİO	DPP4-İ	GLP-1RA	SGLT2-İ	AGİ	İNS
Maliyet	↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑-↑↑↑
Kilo değişimi	↓/↔	↑↑	↑↑	↔	↓↓	↓	↔	↑↑↑
Hipoglisemi riski	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑↑
Ödem riski	↔	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↑
ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TERCİH EDİLME DURUMU	İleri yaş(<75 yaş)	ü	ü GLN	ü!..	ü ü	ü	ü	ü Bazal !..Bolus
	KVH/yüksek KV risk	ü	ü!..	ü	ü	ü ü	ü ü	ü
	Kalp yetersizliği	ü!..	ü!..	X	ü /saxagliptinX	ü	ü ü	ü ü
	Hiper/dislipidemi	ü ü	ü	ü!..	ü	ü	ü	ü ü
	İleri DM komplikasyonları	ü	ü!..	ü!..	ü	ü	ü	ü!..
	Yağlı karaciğer hast(NASH)	ü	ü	ü ü	ü	ü ü	ü	ü ü
	Kronik böbrek hast.	ü!../X	ü!../X	ü!../X	ü	ü	ü ü	ü!../X

MET:Metformin, SU:Sülfanilüreler, GLN:Glinidler, PİO:Pioglitazon, DPP4-İ:Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1RA:Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, SGLT2-İ:Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri, İNS:İnsülinler, KV:Kardiyovasküler, DM:Diabetes mellitus, ↑:Artırır, ↓:Azaltır, ↔:Nötral, ✓:Tercih edilebilir, !..:Dikkatle kullanılmalı, X:Kontraendike, !../X:Genelde kontraendike olmakla birlikte,bazı durumlarda dikkatle kullanılabilir; vaka bazında karar verilmelidir.

Bu tabloda kullanılan renkler trafik ışıklarına uygun olarak düzenlenmiştir. Yeşil tonları ilacın kullanılabilmesi,sarı ve turuncu dikkatle kullanılacağı, kırmızı kullanılmaması gerektiği anlamına gelmektedir.

**Şekil 2.2.** Anti hiperglisemik ilaçların klinik özellikleri ve özel hasta gruplarında tercih edilme durumları (TEM Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022, s.117'den alınmıştır)

### 2.1.8. Tip 2 Diyabette Tedavi Hedefleri

Diyabetin neden olduğu komplikasyonlar, makrovasküler (ateroskleroz) ve mikrovasküler hastalığın (retinopati, nefropati ve nöropati) bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar tanı anında mevcut olabileceği gibi sıklığı da zamanla artış gösterebilmektedir. Hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi tedavisi,

sigaranın bırakılması ile komplikasyonların gelişimi geciktirilebilir, ilerlemesi yavaşlatılabilir(73). HbA1c de her %1'lik azalma, diyabetin neden olduğu ölümlerde %21, miyokard enfarktüsü için %14 ve mikrovasküler komplikasyonlar gelişiminde %37 düzeyinde azalma sağladığı saptanmıştır(74). Çoğu hasta için HbA1c değerinin tedavi hedefi  $\leq$  % 7 (53 mmol/mol) olarak kabul edilmektedir(75). Bu A1C hedefine ulaşmak için 80 ila 130 mg/dL (4,4 ila 7,2 mmol/L) açlık glukozu ve 180 mg/dL'den (10 mmol/L) düşük tokluk glukoz seviyeleri hedeflenmelidir(76). A1C hedefi, komorbideteleri olan yaşlı hastalarda, şiddetli hipoglisemi öyküsü olan, çoklu ilaç kullanımı veya sınırlı bir yaşam beklentisi olanlar için biraz daha yüksek (örn.  $<$  % 8 [ $<$ 64 mmol/mol]) belirlenmelidir. Artmış kardiyovasküler riske sahip (10 yıllık risk  $>$  % 10 ) diyabetli bireylerde ateroskleroz ve kardiyovasküler kalp hastalıklarının primer korumasında ve sekonder korumada aspirin (günde 75-162 mg) önerilmektedir. Düşük riskli diyabetik hastalarda aspirinin artan gastrointestinal kanama riskinden dolayı rutin kullanımı önerilmemektedir (77,78). 2022 ADA kılavuzuna göre, hipertansiyonu olan çoğu hastada sistolik ve diyastolik kan basınçları sırasıyla  $<$ 140 mmHg ve  $<$ 90 mmHg olarak hedeflenmesi yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıyan bireylerde ise  $<$ 130/80 mmHg olarak tedavi edilmesi önerilmektedir(79). Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde kilo kontrolü, egzersiz, sağlıklı beslenme önerileri yanı sıra lipid kontrolü de sağlanmalıdır. Diyabete sahip bireylerde LDL-K  $<$ 100 mg/dl, Trigliserit  $<$ 150 mg/dl, HDL-K erkekte  $\geq$ 40 mg/dl (kadında  $\geq$ 50 mg/dl), Non-HDL-K  $<$ 130 mg/dl olarak hedeflenmeli, kardiyovasküler hastalığa sahip diyabetli bireyler ile metabolik sendrom, akut koroner sendrom gibi çoklu risk faktörüne sahip bireylerde ise hedef LDL-K  $<$ 70 mg/dl olarak belirlenmiştir(80).

### **2.1.9. Tip 2 Diyabet Komplikasyonları**

#### **Akut komplikasyonlar:**

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperozmolar hiperglisemik durum
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

**Kronik komplikasyonlar:** Diyabetle ilgili komplikasyonlar vasküler ve vasküler olmayanlar şeklinde ayrılır. DM'nin vasküler komplikasyonları ayrıca mikrovasküler ve makrovasküler olarak ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabete özgü iken makrovasküler komplikasyonlar ise genel popülasyonda da görülen ek patofizyolojik özelliklere sahiptir. Vasküler olmayan komplikasyonlar arasında enfeksiyonlar, cilt değişiklikleri, işitme kaybı ve artan bunama riski ve bozulmuş bilişsel işlev de yer almaktadır(81).

Mikrovasküler komplikasyonlar(81):

- Göz ( retinopati (nonproliferatif/proliferatif) , makula ödemi)
- Nöropati (sensörial ve motor (mono ve polinöropati), otonom)
- Nefropati ( albüminüri ve azalan böbrek fonksiyonu)

Makrovasküler komplikasyonlar:

- Koroner kalp hastalığı
- Periferik arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

Diğer kronik komplikasyonlar:

- Katarakt-glokom
- Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu)
- Enfeksiyöz komplikasyonlar (diyabetik ayak)
- Gastrointestinal(gastroparezi,ishal)
- Dermatolojik
- Periodontal hastalık
- İşitme kaybı

## 2.2. C-PEPTİT

Pankreatik beta hücre fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan yararlı ve yaygın bir yöntemdir(82). İnsülin ve 31 amino asitten oluşan C-peptit, proinsülinin parçalanmasıyla eşit miktarlarda oluşur(83,84). C-peptit yarı ömrü insüline göre daha

uzundur. Bu sebeple açlık C-peptit düzeyleri insüline göre daha yüksektir(82,85). C-peptit düzeyleri böbrek yetmezliği varlığında dikkatli değerlendirilmelidir. Çoğunluğu böbrekler tarafından metabolize edilirken az bir kısmı değişmeden idrarla atılmaktadır(86). İnsülin sekresyonu değerlendirilmesinde önemli yeri vardır. İnsülin tedavisi almayan hastalarda periferik insülin değil portal insülin düzeylerini yansıtır(82). Eksojen insülinde de etkilenmeyip, insülin antikorları ile de çapraz reaksiyon vermemektedir(87). C-peptitin ölçülebileceği çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar spot idrar C-peptiti, 24 saatlik üriner C-peptit, serumda rastgele, açlık veya uyarılmış olarak sayılabilir(86). C-peptit, diyabet alt tipinin belirsizliği söz konusu olduğunda kullanılabilir. 5 yıl gibi bir süre insülin tedavisi kullanmakta olan hastalarda C-peptit sekresyonu devam ediyor ise tip 1 diyabetten uzaklaşıp tip 2 diyabet ya da MODY düşünülmelidir(82). Klinikte kullanıldığı bir diğer durum ise açlık hipoglisemidir. Endojen ve eksojen hiperinsülinemi ayırımında kullanılır. Faktiyel hipoglisemi durumunda düşük C-peptit değerleri görülürken, insülinomada yüksek değerler görülmektedir(88).

### 2.3. İNSÜLİN

Pankreastaki Langerhans adacıklarının  $\beta$  hücreleri tarafından üretilen anabolik bir hormon olan insülin, rekombinant DNA(deoksiribo nükleik asit) teknolojisi ile üretilen ilk bileşik olup günümüzde rekombinant insan insülinleri kullanılmaktadır. Glukoz, vagal uyarı, enterik hormonlar (kolesistokinin, sekretin, gastrin gibi) ve bazı ilaçlar (sülfonilüre grubu oral antidiyabetikler,  $\beta$ -adrenerjik agonistler gibi) insülin sekresyonunu uyarırken, somatostatin, alfa adrenerjik uyarı ve bazı ilaçlar (fenitoin, kolşisin diazoksit gibi) insülin salgılanmasını baskılar. Glukozun yağ ve kas hücrelerine alımını, glukozun depolanması için glikojen veya yağa dönüştürülmesini sağlar. Portal dolaşımdan ilk geçişte insülinin yaklaşık yarısı karaciğer tarafından parçalanmakta, böbreklerde de parçalanma gerçekleşmektedir. Bu yüzden plazma insülin konsantrasyonu insülin sekresyon hızını doğru yansıtmamaktadır. İnsülin direnci veya insülin sekresyonunun değerlendirilmesinde dolaşımdaki insülinin ölçümü yardımcı olabilmektedir(87). Bazal insülin konsantrasyonları tip 2 diyabette yüksek, düşük veya normal olabilir(89). Ancak tip 2 diyabet hastaları için başlangıç tedavisinin belirlenmesinde insülin ölçümünün değerli olduğu düşünülmektedir.

Tedaviye başlamadan ölçülen insülin konsantrasyonu ne kadar düşükse, tedavide insülin veya insülin salgılatıcı ilaçların kullanılması o kadar uygun denilse de insülin ölçümüyle tip 2 diyabet hastalarının daha etkili tedavi edileceğine dair bir kanıt henüz bulunmamaktadır(90).



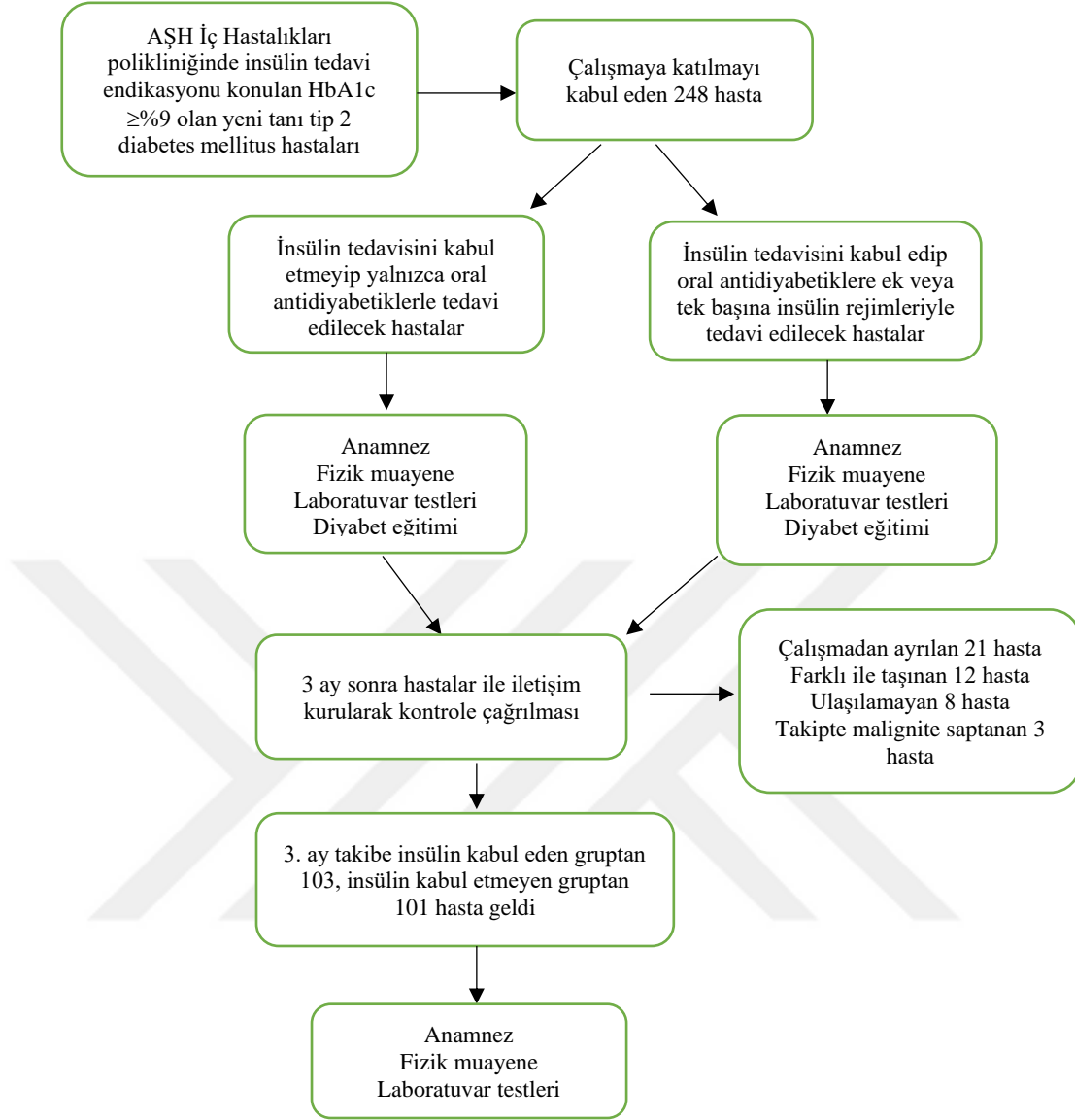
### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması; 2013 yılında Brezilya’da güncellenmiş Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği’ne ve İyi Klinik Uygulamalar Kuralları’na uygun olarak planlanmış ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E2-21-920 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışma Ekim 2021-Temmuz 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde gözlemsel prospektif bir tasarımla tez çalışması olarak yapıldı.

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerinde değerlendirilen, 18 yaş ve üzerinde olan, hemoglobin A1c düzeyi 9 ve üzeri olup yeni tanı alan Tip 2 Diabetes Mellitus hastaları dahil edilmiştir. Cinsiyet ayrımı yapılmamıştır.

18 yaşından küçük bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. 18 yaş ve üzerinde olup, HbA1c düzeyi 9dan düşük olan hastalar, daha önce tanı almış takipli Tip 2 DM hastaları, mental retardasyonu olan, kan şekeri regülasyonunu etkileyecek ilaç kullanan(örneğin steroid kullanımı) ya da kan şekeri regülasyonunu etkileyecek durumları olan hastalar (örneğin akut enfeksiyon varlığı, acil operasyon ihtiyacı gibi), malignitesi olan hastalar, diyabete bağlı akut komplikasyon gelişen hastalar(örneğin diyabetik ketoasidoz) çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 248 hasta katılmıştır. Hastalar insülin tedavisini kabul etmeyip yalnızca oral antidiyabetiklerle tedavi edilenler ve insülin tedavisini kabul edip oral antidiyabetiklere ek veya tek başına insülin rejimleriyle tedavi edilecekler olarak 2 gruba ayrılmıştır. Takip sürecinde 3 hastada malignite saptanmış, 12 hasta farklı illerde takibini devam ettirmek istemiş, 8 hastaya telefon ile ulaşılamayıp, 21 hasta da çalışmadan çekilmek istediğini beyan etmiştir. Sonuç olarak 3. ayın sonunda insülin tedavisini kabul eden grupta 103, insülini kabul etmeyen grupta 101 hasta ile toplam 204 hasta değerlendirilmiş ve istatistiksel analize dahil edilmiştir.



**Şekil 3.1.** Çalışma sürecinin algoritma özeti

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerinde değerlendirilen HbA1c düzeyi 9 ve üzeri olan yeni tanı Tip 2 Dm hastaları araştırma hakkında bilgilendirilip, çalışmaya katılmayı kabul edenlere gönüllü olur formları imzalatılmıştır. Hastalar ilk tanı anında farklı doktorlar tarafından değerlendirilmiş ancak kılavuzlara göre katabolik özelliklere sahip (kilo kaybı, hipertrigliseridemi), hiperglisemi semptomları (poliüri, polidipsi) olan, yüksek kan glukoz seviyelerine sahip olup insülin tedavi endikasyonu konulan hastalardan insülin tedavisini kabul etmeyenlere yalnızca oral antidiyabetikler (oad) başlanmış. İnsülin tedavisini kabul eden gruba ise oad tedavisine ek olarak veya tek başına insülin rejimleri başlanmış. Hastaların yaşı, cinsiyeti,

BMI(vücut kitle indeksi), eşlik eden kronik hastalıkları ve diyabete yönelik başlanan tedavileri kaydedilmiştir. Herhangi bir tedavi başlanmadan antekübit venden 10-12 saat açlık sonrası kan alınarak Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda açlık plazma glukozu, HbA1c düzeyi, LDL-K, HDL-K, trigliserit, total kolesterol, ALT( Alanin transaminaz), AST(Aspartat transaminaz), ALP(Alkalin fosfataz), GGT(Gama-glutamil transpeptidaz), üre, kreatinin, tGFH(tahmini glomerüler filtrasyon hızı), C-peptit, insülin düzeyleri çalışılmıştır. 3. ay kontrol döneminde tanı anında bakılan parametreler yeniden çalışılıp glisemik kontrol düzeyi değerlendirilmiş olup ayrıca tüm hastaların hipoglisemi durumu ADA kılavuzuna göre sorgulanıp, hipoglisemi semptomları sırasında ölçülen kan şekeri < 70 mg/dl olanlar, rastgele bakılan kan şekeri < 70 mg/dl olanlar ve hipoglisemi semptom varlığında karbonhidrat alımıyla semptomu düzelenler kanıtli hipoglisemi olarak kabul edilmiştir. İnsülin grubunda yer alan hastaların kullanmış oldukları toplam insülin dozları da ayrıca kaydedilmiştir

### 3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Sayısal verilerin normal dağılım gösterip göstermediği dağılım grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan verilerin gösterimi ortalama ( $\pm$ standart sapma); normal dağılıma uymayan verilerin ise ortanca (birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik) şeklinde verilmiştir. Nitel verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayı (sütun içindeki yüzdelik) olarak sunulmuş olup gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson Ki Kare testi kullanılmıştır. Ki kare testi ile aralarında istatistiksel anlamlılık bulunan ( $p < 0,05$ ) ikili gruplar arasında olasılıklar oranı (odds ratio - OR) hesaplaması yapılmış ve bu oran için %95 güven aralığı (confidence interval - CI) belirtilmiştir. Sürekli değişkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Student t ve Mann Whitney U testlerinden uygun olan uygulanmıştır. Bağlı değişkenler olan grup içinde başvuru ve üçüncü ay laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Wilcoxon testi ile yapılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS 26.0 (SPSS Inc, Chicao, IL, USA) paket programı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

İlk kez polikliniklerimizde tip 2 diyabet tanısı aldıktan sonra takip süresini tamamlayan 204 hasta istatistiksel analize dahil edilmiştir. Katılımcıların 101'i insülin tedavisini kabul etmediğinden yalnız oral antidiyabetikler (OAD) reçete edilmiş (insülin kabul etmeyen grup), diğer 103 hastaya ise OAD'ye ek olarak veya tek başına insülin tedavisi başlanmış (insülin kabul eden grup). Grupların yaş, cinsiyet ve eşlik eden komorbid durumlar açısından benzer oldukları saptandı (Tablo 4.1). Her iki grupta hastaların ortalama beden kitle indeksleri 30'un üzerinde olup boy, kilo ve beden kitle indeksi gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (Tablo 4.2).

**Tablo 4.1.** Gruplar yaş, cinsiyet ve ek hastalıklarının karşılaştırılması

Değişkenler	İnsülin kabul etmeyen grup (n=101)	İnsülin kabul eden grup (n=103)	Tüm Hastalar (n=204)	p
Yaş, (yıl)	53,15 (±10,73)	52,02 (±10,97)	52,58 (±10,84)	0,458
Erkek, n(%)	64 (63,4)	67 (65)	131 (64,2)	0,802
Kadın, n(%)	37 (36,6)	36 (35)	73 (35,8)	
Hipertansiyon, n(%)	29 (28,7)	26 (25,2)	55 (27)	0,577
Koroner arter hastalığı, n(%)	15 (14,9)	9 (8,7)	24 (11,8)	0,175
Kronik böbrek hastalığı, n(%)	2 (2)	3 (2,9)	5 (2,5)	0,667
Konjestif kalp yetersizliği, n(%)	4 (4)	6 (5,8)	10 (4,9)	0,537
Hipotiroidi, n(%)	5 (5)	4 (3,9)	9 (4,4)	0,711
Serebrovasküler olay, n(%)	2 (2)	2 (1,9)	4 (2)	0,984
Astım, n(%)	2 (2)	1 (1)	3 (1,5)	0,549
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n(%)	2 (2)	1 (1)	3 (1,5)	0,549

**Tablo 4.2.** Grupların vücut ağırlığı, boy ve beden kitle indekslerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İnsülin kabul etmeyen grup (n=101)	İnsülin kabul eden grup (n=103)	Tüm hastalar (n=204)	p
Vücut ağırlığı (kg)	85 (78, 98)	88 (79, 96)	86 (78, 97)	0,894
Boy (cm)	170 (162, 175)	168 (163, 178)	170 (162, 176)	0,595
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	30,45 (27,8, 33,8)	30,20 (27,3, 34,1)	30,2 (27,5, 34,1)	0,688

İnsülin kabul eden gruptaki hastaların beşte birine herhangi bir OAD başlanmazken, geri kalanı insüline ek en az bir OAD almıştı. Hastaların aldıkları farklı grup OAD sayıları Tablo 4.3'te ve OAD gruplarının sıklıkları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Buna göre en sık kullanılan OAD grupları sırasıyla: metformin, SGLT-2 inhibitörleri ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) inhibitörleri idi.

**Tablo 4.3.** Hastaların kullandıkları toplam farklı oral antidiyabetik sayısı

Değişkenler	İnsülin kabul etmeyen grup (n=101)	İnsülin kabul eden grup (n=103)	Tüm hastalar (n=204)
OAD Kullanmıyor, n(%)	0 (0)	21 (20,4)	21 (10,3)
Bir OAD, n(%)	9 (8,9)	26 (25,2)	35 (17,2)
İki OAD, n(%)	56 (55,4)	41 (39,8)	97 (47,5)
Üç OAD, n(%)	33 (32,7)	13 (12,6)	46 (22,5)
Dört OAD, n(%)	3 (3)	2 (1,9)	5 (2,5)

OAD: Oral antidiyabetik ilaç

**Tablo 4.4.** Hastaların kullandıkları oral antidiyabetik ilaç gruplarının sıklıkları

Değişkenler	İnsülin kabul etmeyen grup (n=101)	İnsülin kabul eden grup (n=103)	Tüm hastalar (n=204)
Metformin, n(%)	100 (99)	78 (75,7)	178 (87,3)
Sulfonilüreler, n(%)	21 (20,8)	8 (7,8)	29 (14,2)
Tiazolidindionlar, n(%)	4 (4)	3 (2,9)	7 (3,4)
Alfa-glukozidaz inhibitörü, n(%)	0 (0)	1 (1)	1 (0,5)
DPP4 inhibitörleri, n(%)	43 (42,6)	26 (25,2)	69 (33,8)
SGLT-2 inhibitörleri, n(%)	64 (63,4)	39 (37,9)	103 (50,5)

DPP4: Dipeptidil peptidaz-4, SGLT-2: Sodyum glukoz kotransporter-2

Tip 2 DM tanısı aldıklarında hastalardan istenen rutin laboratuvar testleri karşılaştırıldığında insülin kabul eden grubun insülin kabul etmeyen gruptan daha düşük C-peptit, daha yüksek açlık plazma glukozu ve hemogloblin A1c düzeylerine sahip olduğu saptandı. Ayrıca insülin grubu daha yüksek ALP, trigliserit ve daha düşük HDL-K düzeyine sahipti (Tablo 4.5). Üçüncü ay kontrol başvurusunda gruplar arasındaki bu farklılıklar saptanmadı (Tablo 4.6).

**Tablo 4.5.** Grupların tedavi öncesi laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İnsülin kabul etmeyen grup (n=101)	İnsülin kabul eden grup (n=103)	Tüm hastalar (n=204)	p
C-peptit (µg/L)	1,84 (1,35, 2,36)	1,58 (1,1, 2,2)	1,71 (1,22, 2,32)	<b>0,043</b>
Açlık insülin (mU/L)	8,5 (5,1, 13,3)	10,4 (6,5, 16,5)	9,9 (6,1, 15,4)	0,075
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	234 (192, 273)	274 (225, 326)	254 (208, 305)	<b>&lt;0,001</b>
Hemogloblin A1c (%)	10,7 (9,8, 11,8)	12,3 (11, 13,2)	11,25 (10,3, 12,7)	<b>&lt;0,001</b>
AST (IU/L)	21 (16, 30)	20 (15, 28)	20,5 (16, 30)	0,630
ALT (IU/L)	29 (22, 43)	29 (20, 43)	29 (20, 43)	0,438
ALP (IU/L)	97 (83, 119)	107 (90, 126)	102,5 (85, 124)	<b>0,035</b>
GGT (IU/L)	32,5 (22, 56)	34 (24, 51)	33 (23, 51)	0,595
Üre (mg/dL)	30 (25, 33,5)	28 (23, 34)	28 (24, 34)	0,709
Kreatinin (mg/dL)	0,82 (0,76, 0,92)	0,88 (0,77, 1,02)	0,85 (0,76, 0,97)	0,071
tGFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	92 (85, 102)	92 (77, 102)	92 (83, 102)	0,283
Total kolesterol (mg/dL)	198 (171, 225)	201 (170, 229)	199,5 (170, 226)	0,741
Trigliserit (mg/dL)	168 (131, 222)	194 (144, 313)	183 (136, 284)	<b>0,020</b>
HDL kolesterol (mg/dL)	39 (35, 48)	36,5 (30, 42)	38 (32, 45)	<b>0,006</b>
LDL kolesterol (mg/dL)	120 (94, 144)	115 (90, 139)	118,5 (91, 143)	0,426

AST: Asparat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transaminaz, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

**Tablo 4.6.** Grupların 3. ay laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İnsülin kabul etmeyen grup (n=101)	İnsülin kabul eden grup (n=103)	Tüm hastalar (n=204)	p
C-peptit (µg/L)	1,58 (1,31, 2,01)	1,53 (0,94, 2,37)	1,58 (1,22, 2,14)	0,430
Açlık insülin (mU/L)	8,4 (5,9, 12)	16,5 (10,7, 29,9)	10,7 (7,1, 18,1)	<b>&lt;0,001</b>
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	117 (99, 142)	112 (96, 135)	115 (98, 140)	0,205
Hemoglobin A1c (%)	6,9 (6,4, 7,5)	7 (6,4, 7,7)	6,9 (6,4, 7,7)	0,732
AST (IU/L)	21 (18, 25)	21 (17, 26)	21 (17, 25)	0,835
ALT (IU/L)	23 (19, 30)	23 (18, 32)	23 (19, 32)	0,795
ALP (IU/L)	74 (64,5, 92,5)	76 (68, 91)	76 (66, 92)	0,425
GGT (IU/L)	24 (17, 32)	25 (17, 38)	24 (17, 34)	0,533
Üre (mg/dL)	32 (26, 39)	32 (26, 36)	32 (26, 39)	0,955
Kreatinin (mg/dL/1.73m <sup>2</sup> )	0,78 (0,69, 0,88)	0,81 (0,68, 0,95)	0,79 (0,69, 0,91)	0,555
tGFH (ml/dk)	97,5 (90,5, 105)	99 (91, 107)	98 (91, 106)	0,631
Total kolesterol (mg/dL)	170 (146, 200)	173 (149, 195)	172 (148, 198)	0,924
Trigliserit (mg/dL)	134 (96, 177)	147 (103, 207)	139 (100, 193)	0,200
HDL kolesterol (mg/dL)	42 (35, 48)	40 (36, 45)	41 (36, 47)	0,339
LDL kolesterol (mg/dL)	100 (77, 122)	98 (80, 121)	98,5 (78,5, 122)	0,975

AST: Asparat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transaminaz, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

İnsülin kabul etmeyen grupta üçüncü ay kontrolde tedavi öncesine göre C-peptit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu, insülin kabul eden grupta ise tedavi öncesi ve üçüncü ay C-peptit düzeylerinin benzer olduğu saptandı (Tablo 4.7 ve 4.8). Her iki grupta da açlık plazma glukozu, hemoglobin A1c ve lipit profilinde önemli ölçüde düzelme gözlemlendi.

**Tablo 4.7.** İnsülin kabul etmeyen grubun tedavi öncesi ve 3. Ay kontrol laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

İnsülin kabul etmeyen grup	Tedavi öncesi	3. Ay kontrol	p
C-peptit (µg/L)	1,84 (1,35, 2,36)	1,58 (1,31, 2,01)	<b>0,021</b>
Açlık insülin (mU/L)	8,5 (5,1, 13,3)	8,4 (5,9, 12)	0,147
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	234,5 (192,5, 273,5)	117 (99, 142)	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobin A1c (%)	10,7 (9,8, 11,8)	6,9 (6,4, 7,5)	<b>&lt;0,001</b>
AST (IU/L)	21 (16, 30)	21 (18, 25)	0,124
ALT (IU/L)	29 (22, 43)	23 (19, 30)	<b>&lt;0,001</b>
ALP (IU/L)	97 (83, 119)	74 (64,5, 92,5)	<b>&lt;0,001</b>
GGT (IU/L)	32,5 (22, 56)	24 (17, 32)	<b>&lt;0,001</b>
Üre (mg/dL)	30 (25, 33,5)	32 (26, 39)	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin (mg/dL)	0,82 (0,76, 0,92)	0,78 (0,69, 0,88)	<b>&lt;0,001</b>
tGFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	92 (85, 102)	97,5 (90,5, 105)	<b>&lt;0,001</b>
Total kolesterol (mg/dL)	198 (171, 225)	170 (146, 200)	<b>&lt;0,001</b>
Trigliserit (mg/dL)	168 (131, 222)	134 (96, 177)	<b>&lt;0,001</b>
HDL kolesterol (mg/dL)	39 (35, 48)	42 (35, 48)	0,058
LDL kolesterol (mg/dL)	120 (94, 144)	100 (77, 122)	<b>&lt;0,001</b>

AST: Asparat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, ALP: Alkale fosfataz, GGT: Gama glutamil transaminaz, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

**Tablo 4.8.** İnsülin kabul eden grubunun tedavi öncesi ve 3. Ay kontrol laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

İnsülin kabul eden grup	Tedavi öncesi	3. Ay kontrol	p
C-peptit (µg/L)	1,58 (1,1, 2,2)	1,53 (0,94, 2,37)	0,278
Açlık insülin (mU/L)	10,4 (6,5, 16,5)	16,5 (10,7, 29,9)	<b>0,002</b>
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	274 (225, 326)	111,5 (96, 135)	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobin A1c (%)	12,3 (11, 13,2)	7 (6,4, 7,7)	<b>&lt;0,001</b>
AST (IU/L)	20 (15, 28)	21 (17, 26)	0,990
ALT (IU/L)	29 (20, 43)	23 (18, 32)	<b>&lt;0,001</b>
ALP (IU/L)	107 (90, 126)	76 (68, 91)	<b>&lt;0,001</b>
GGT (IU/L)	34 (24, 51)	25 (17, 38)	<b>&lt;0,001</b>
Üre (mg/dL)	28 (23, 34)	32 (26, 36)	<b>0,002</b>
Kreatinin (mg/dL)	0,88 (0,77, 1,02)	0,81 (0,68, 0,95)	<b>&lt;0,001</b>
tGFH (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	92 (77, 102)	99 (91, 107)	<b>&lt;0,001</b>
Total kolesterol (mg/dL)	201 (170, 229)	173 (149, 195)	<b>&lt;0,001</b>
Trigliserit (mg/dL)	194 (144, 313)	147 (103, 207)	<b>&lt;0,001</b>
HDL kolesterol (mg/dL)	36,5 (30, 42)	40 (36, 45)	<b>&lt;0,001</b>
LDL kolesterol (mg/dL)	115 (90, 139)	98 (80, 121)	<b>&lt;0,001</b>

AST: Asparat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, ALP: Alkale fosfataz, GGT: Gama glutamil transaminaz, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Üçüncü ay kontrolde, tanı anına göre açlık plazma glukozu (APG) ve hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerindeki düşüş, insülin kabul eden grupta insülin kabul etmeyen gruba göre daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Başlangıç HbA1c düzeyleri gruplar arasında farklı olduğundan, mutlak düşüşün yanısıra HbA1c  $\leq 7\%$  hedefine ulaşma kriteri de gruplar arasında karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.9). Her iki grupta ortanca 5 kilogramlık bir vücut ağırlığı azalması saptandı ve grupların vücut ağırlığı değişim miktarları benzerdi.

**Tablo 4.9.** Grupların ilk 3 ayda tedavi hedefi verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	İnsülin kabul etmeyen grup (n=101)	İnsülin kabul eden grup (n=103)	Tüm hastalar (n=204)	p
Açlık plazma glukozu (mg/dL) değişimi	-100 (-158, -65)	-163 (-209, -104)	-131 (-182, -72)	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobin A1c (%) değişimi	-3,6 (-4,6, -2,6)	-5,1 (-6,2, -3,6)	-4,05 (-5,6, -3)	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobin A1c $\leq 7\%$ hedefine ulaşma, n(%)	56 (55,4)	58 (56,3)	114 (55,9)	0,901
Vücut ağırlığında değişim (kg)	-5 (-8, -3)	-5 (-9, -2)	-5 (-9, -2)	0,553

Başlangıç C-peptit düzeylerinin dağılımına göre hastaların tedavi yanıtlarını değerlendirmek için önce tüm çalışma grubu içinde C-peptit çeyreklik dilimleri oluşturuldu. Birinci çeyreklik, median ve üçüncü çeyreklik sırasıyla 1,22, 1,71, 2,33 olarak bulundu. Tedavi öncesi C-peptit düzeyinin farklı çeyreklik dilimleri arasında, üçüncü aydaki APG ve HbA1c düşüş miktarları açısından insülin kabul etmeyen grupta (Tablo 4.10) veya insülin kabul eden grupta (Tablo 4.11) istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi öncesi açlık insülin düzeyleri için ise birinci çeyreklik, median ve üçüncü çeyreklik sırasıyla 6,2, 10, 15,4 olarak bulundu. Bu çeyreklikler arasında üçüncü aydaki APG ve HbA1c düşüş miktarları açısından her iki hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.12, 4.13).

**Tablo 4.10.** İnsülin kabul etmeyen grupta tedavi öncesi C-peptit düzeylerine göre ilk 3 ayda laboratuvar parametrelerde değişimin karşılaştırılması

İnsülin kabul etmeyen grup	C-Peptit Çeyreklik Dilimleri				p
	1. (<1,22)	2. (1,23-1,71)	3. (1,72-2,32)	4. (>2,33)	
Açlık plazma glukozu (mg/dL) değişimi	-143 (-177, -59)	-76 (-118, -51)	-102 (-163, -65)	-117 (-157, -72)	0,18 2
Hemoglobin A1c (%) değişimi	-3,6 (-5,5, -3)	-3,2 (-4,1, -2,3)	-3,8 (-4,9, -2,4)	-3,7 (-4,5, -2,8)	0,57 0

**Tablo 4.11.** İnsülin kabul eden grupta tedavi öncesi C-peptit düzeylerine göre ilk 3 ayda laboratuvar parametrelerde değişimin karşılaştırılması

İnsülin kabul eden grup	C-Peptit Çeyreklik Dilimleri				p
	1. (<1,22)	2. (1,23-1,71)	3. (1,72-2,32)	4. (>2,33)	
Açlık plazma glukozu (mg/dL) değişimi	-169 (-238, -104)	-162 (-220, -105)	-164,5 (-194, -124,5)	-132 (-194, -96)	0,65 3
Hemoglobin A1c (%) değişimi	-5,5 (-7, -4,6)	-4,9 (-6,3, -2,8)	-4,25 (-6,15, -3,7)	-4,6 (-5,7, -3,6)	0,23 8

**Tablo 4.12.** İnsülin kabul etmeyen grupta tedavi öncesi insülin düzeylerine göre ilk 3 ayda laboratuvar parametrelerde değişimin karşılaştırılması

İnsülin kabul etmeyen grup	İnsülin Çeyreklik Dilimleri				p
	1. (<6,2)	2. (6,3-10)	3. (10,1-15,3)	4. (>15,4)	
Açlık plazma glukozu (mg/dL) değişimi	-111 (-191, -55)	-104 (-145, -76)	-98 (-156, -48)	-87,5 (-156, -66)	0,88 4
Hemoglobin A1c (%) değişimi	-3,6 (-5,4, -2,3)	-3,5 (-4,4, -3,2)	-3,5 (-4,5, -2,3)	-3,7 (-4,2, -2,95)	0,83 4

**Tablo 4.13.** İnsülin kabul eden grupta tedavi öncesi insülin düzeylerine göre ilk 3 ayda laboratuvar parametrelerde değişimin karşılaştırılması

İnsülin kabul eden grup	İnsülin Çeyreklik Dilimleri				p
	1. (<6,2)	2. (6,3-10)	3. (10,1-15,3)	4. (>15,4)	
Açlık plazma glukozu (mg/dL) değişimi	-186 (-245, -162)	-125 (-186, -76,5)	-147 (-194, -115)	-153 (-220, -96)	0,10 1
Hemoglobin A1c (%) değişimi	-5,6 (-8,1, -4,6)	-5,1 (-6,1, -3,8)	-4,8 (-5,9, -3,6)	-4,85 (-5,9, -2,9)	0,11 6

Her iki grupta da üç veya daha fazla grup OAD kullananların, iki veya daha az grup OAD kullananlara göre APG düşüş miktarları istatistiksel açıdan benzerken, HbA1c düşüşleri anlamlı ölçüde daha fazlaydı (Tablo 4.14, 4.15).

**Tablo 4.14.** İnsülin kabul etmeyen grubun kullanılan farklı oral antidiyabetik sayısına göre ilk 3 ayda açlık plazma glukozu ve hemogloblin A1c değişim verilerinin karşılaştırılması

İnsülin kabul etmeyen grup	Bir veya İki OAD (n=65)	Üç veya Dört OAD (n=36)	p
Açlık plazma glukozu (mg/dL) değişimi	-96 (-145, -64)	-120 (-178, -65)	0,141
Hemogloblin A1c (%) değişimi	-3,4 (-4,2, -2,4)	-4,1 (-5,3, -3,2)	<b>0,012</b>

OAD: Oral antidiyabetik ilaç

**Tablo 4.15.** İnsülin kabul eden grubun kullanılan farklı oral antidiyabetik sayısına göre ilk 3 ayda açlık plazma glukozu ve hemogloblin A1c değişim verilerinin karşılaştırılması

İnsülin kabul eden grup	İki veya daha az OAD (n=88)	Üç veya Dört OAD (n=15)	p
Açlık plazma glukozu (mg/dL) değişimi	-163 (-208, -104)	-162 (-238, -107)	0,600
Hemogloblin A1c (%) değişimi	-4,85 (-5,95, -3,4)	-6,1 (-7,4, -4,8)	<b>0,033</b>

OAD: Oral antidiyabetik ilaç

İnsülin kabul eden grupta insüline ek OAD kullananlar ve kullanmayanlar üçüncü aydaki APG ve HbA1c düşüş miktarlarına göre karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** İnsülin kabul eden grubun OAD kullanıp kullanmamaya göre ilk 3 ayda açlık plazma glukozu ve hemogloblin A1c değişim verilerinin karşılaştırılması

İnsülin kabul eden grup	OAD kullanmıyor (n=21)	OAD kullanıyor (n=82)	p
Açlık plazma glukozu (mg/dL) değişimi	-163 (-194, -105)	-162 (-211, -104)	0,931
Hemogloblin A1c (%) değişimi	-4,3 (-5,5, -3,5)	-5,15 (-6,3, -3,8)	0,406

OAD: Oral antidiyabetik ilaç

Kullandıkları insülin rejimine göre yalnız bazal insülin ve çoklu insülin enjeksiyonu (bazal-bolus veya hazır karışım) uygulayanlar karşılaştırıldığında üçüncü aydaki APG ve HbA1c düşüş miktarları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** İnsülin kabul eden grubun insülin rejimine göre ilk 3 ayda açlık plazma glukozu ve hemoglobin A1c değişim verilerinin karşılaştırılması

İnsülin kabul eden grup	Yalnız bazal insülin	Çoklu enjeksiyon	p
Açlık plazma glukozu (mg/dL) değişimi	-158 (-204, -102)	-162,5 (-210, -104)	0,763
Hemoglobin A1c (%) değişimi	-5,1 (-5,9, -3,6)	-5,1 (-6,6, -3,6)	0,575

İnsülin kabul eden grupta, insülin kabul etmeyen gruba kıyasla ilk üç ay içindeki kanıtlı hipoglisemi insidansı istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha fazlaydı (Tablo 4.18). Bu verilere göre insülin kabul eden grupta insülin kabul etmeyen gruba göre hipoglisemi yaşama riski 2,7 kat daha yüksekti (p=0,001, OR:2,73, %95 CI: 1,47-5,08).

**Tablo 4.18.** Grupların ilk 3 ayda kanıtlı hipoglisemi yaşama durumlarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	İnsülin kabul etmeyen grup (n=101)	İnsülin kabul eden grup (n=103)	Tüm Hastalar (n=204)	p
Hipoglisemi yaşadı, n(%)	21 (20,8)	43 (41,7)	64 (31,4)	<b>0,001</b>
Hipoglisemi yaşamadı, n(%)	80 (79,2)	60 (58,3)	140 (68,6)	

İnsülin kabul eden gruptaki hastalardan insüline ek OAD kullanan ve kullanmayanların ilk üç ay içinde kanıtlı hipoglisemi sıklıkları benzerdi (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19.** İnsülin kabul eden grubun OAD kullanımına göre ilk 3 ayda kanıtlı hipoglisemi yaşama durumlarına göre karşılaştırılması

İnsülin kabul eden grup	OAD kullanmıyor (n=21)	OAD kullanıyor (n=82)	p
Hipoglisemi yaşadı, n(%)	8 (38,1)	35 (42,7)	0,704
Hipoglisemi yaşamadı, n(%)	13 (61,9)	47 (57,3)	

İnsülin kabul etmeyen grubun içinde üç veya daha fazla gruptan oral antidiyabetik kullananların, daha az gruptan oral antidiyabetik kullananlara göre hipoglisemi riski 4 kat artmıştı (p=0,005, OR:4,03, %95 CI: 1,74-11).(Tablo 4.20)

**Tablo 4.20.** İnsülin kabul etmeyen grubun OAD sayısına göre ilk üç ayda kanıtlı hipoglisemi yaşama durumlarına göre karşılaştırılması

İnsülin kabul etmeyen grup	Bir veya İki OAD (n=65)	Üç veya Dört OAD (n=36)	p
Hipoglisemi yaşadı, n(%)	8 (12,3)	13 (37,1)	<b>0,005</b>
Hipoglisemi yaşamadı, n(%)	57 (87,7)	23 (63,9)	

OAD: Oral antidiyabetik

İnsülin kabul eden grupta çoklu insülin enjeksiyonu (bazal-bolus veya hazır karışım) uygulayan hastalarda hipoglisemi sıklığı yalnız bazal insülin kullananlara göre daha fazla gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21.** İnsülin kabul eden grubun enjeksiyon sayısına göre ilk üç ayda kanıtlı hipoglisemi yaşama durumlarına göre karşılaştırılması

İnsülin kabul eden grup	Yalnız bazal insülin (n=50)	Çoklu enjeksiyon (n=53)	p
Hipoglisemi yaşadı, n(%)	19 (38)	24 (45,3)	0,454
Hipoglisemi yaşamadı, n(%)	31 (62)	29 (54,7)	

İnsülin kabul eden gruptaki hastalardan ilk üç ayda kanıtlı hipoglisemi yaşayanların ortanca günlük insülin dozu 22 ünite iken hipoglisemi yaşamayanların 19 ünite bulundu ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22.** Uygulanan insülin dozu ile ilk üç ayda kanıtlı hipogliseminin ilişkisi

İnsülin kabul eden grup	Hipoglisemi yaşadı (n=43)	Hipoglisemi yaşamadı (n=60)	p
Günlük toplam insülin dozu(ünite)	22 (12, 30)	19 (12, 33)	0,923

## 5. TARTIŞMA

Tip 2 diabetes mellitus, insülin direnci ve progresif  $\beta$ -hücre fonksiyonu kaybı ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Tanı sırasında yaklaşık %40-50  $\beta$  hücre fonksiyonunun kaybolduğu ve sonrasında her yıl tahmini ek olarak %4-5'lik bir azalma olduğu tespit edilmiştir(91).

C-peptit, pankreas beta hücrelerinden insülinle eşit miktarlarda üretilir. Diyabetli hastalarda endojen insülin sekresyonunun en iyi ölçüsü olarak kabul edilmektedir(82). Beta hücre fonksiyonundaki azalmayı açıklamak için, beta hücre sayısında azalma, beta hücresinde farklılaşma veya diğer hücre tiplerine farklılaşma gibi birkaç model önerilmiştir(92). Bununla birlikte Tip 2 DM'nin remisyonunun mümkün olduğu, beta hücre fonksiyonunun kısmen geri dönüşümlü olabileceği düşünülmektedir(93). Artık yaygın kabul edilen görüş, normogliseminin erken sağlanması ile beta hücre fonksiyonunun korunabileceğidir.

İnsülin tedavisinin glukotoksisiteyi azaltarak beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiğine dair kanıtlar mevcuttur(94). Bunun yanı sıra beta hücre kaybını yavaşlatmada etkili, böylece hastalığın doğal seyrini ve prognozunu iyileştirebilecek glukoz düşürücü ajanların (SGLT-2i, GLP-1RA, DPP4 inh.) olduğu çok sayıda prelinik, klinik çalışmalarda gösterilmiştir(95–97). Çalışmamızda yeni tanı tip 2 dm hastaları, insülin tedavisini kabul etmeyip yalnızca oad kullananlar ve oadye ek olarak veya tek başına insülin tedavisi kullananlar olarak karşılaştırıldı. Her 2 grupta C-peptit, insülin düzeylerinin glisemik kontrol ve tedavi seçimini belirleme üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışmamız, yeni tanı almış kötü kontrollü diyabetik 204 katılımcı ile yapılmış olup her 2 grupta tedaviye başlanmadan alınan açlık C-peptit düzeylerinin dağılımına göre C-peptit çeyreklik dilimleri oluşturuldu. C-peptit < 1,22 ng/ml: 1. Grup;  $1,23 \leq$  C-peptit < 1,71 ng/ml: 2. Grup;  $1,72 \leq$  C-peptit < 2,32 ng/ml: 3. Grup; C-peptit  $\geq$  2,33 ng/ml: 4. Grup olarak belirlendi. 3. Ay sonunda insülin kabul etmeyen grupta ortalama en yüksek açlık plazma glukoz değişimi 1. Grupta görüldü. HbA1c değişimi ise 3. Grupta en fazlaydı ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi. İnsülin kabul eden grupta ise ortalama en yüksek açlık plazma glukoz değişimi ve HbA1c değişimi 1.

Grupta görüldü. C-peptit düzeyinin en düşük olduğu grupta insülin ile tedavi daha etkili görülmesine rağmen bu bulgular da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak gruplar arasında bazal C-peptit düzeylerinin glisemik kontrol ve tedavi seçimini belirleme üzerine anlamlı etkisi bulunmadı. Huang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada C-peptit <1,12 ng/ml olan hastalarda glisemik kontrole ulaşmanın zor olduğu, tedaviye insülin eklenmesi gerektiği belirtildi(98). Yine Dario ve arkadaşlarının çalışmasında ise C-peptit <1.09 ng/ml iken bazal-bolus tedavisinin daha iyi olduğu saptanmış(99). Bizim çalışmamızda her 2 grupta düşük C-peptit düzeylerinde daha iyi açlık plazma glukozu değişimleri saptanmış olup, C-peptitin endojen insülin sekresyonunu yansıtmasının yanı sıra aydınlatılması gereken farklı etkilerinin de olabileceğini düşündürmektedir. Diyabetin ileri evresinde inkretin reseptör ekspresyonu azaldığından, inkretin bazlı tedaviler, özellikle diabetes mellitusun erken evresinde, ileri evreye kıyasla  $\beta$ -hücre glukoz toksisitesine karşı daha olumlu etkiler göstermektedir. GLP-1 reseptör aktivatörü ve DPP-4 inhibitörü gibi inkretin bazlı ilaçlar, glisemik kontrolü iyileştirir ve insan deneklerde ve hayvan modellerinde  $\beta$ -hücre fonksiyonundaki bozulmayı azaltır. Bir çalışmada tip 2 diyabetli fareler GLP-1 reseptör aktivatörü, liraglutid ile 2 hafta tedavi edildiğinde, insülin biyosentezi ve glukozla uyarılan insülin salgısının arttığı gösterilmiştir(100,101). Yine başka bir çalışmada DPP-4 inhibitörünün SGLT-2 inhibitörü ile birlikte, tip 2 diyabetik farelerde ileri evreye kıyasla, özellikle diabetes mellitusun erken evresinde,  $\beta$ -hücre fonksiyonu ve kütlesi üzerinde daha olumlu etkiler gösterdiği saptanmıştır(102). Bu çalışmalara da bakıldığında glukotoksositeye sadece insülin tedavisinin faydalı olmadığı, oral glukoz düşürücü ajanların da etkili olduğunu söylemek mümkündür.

C-peptit konsantrasyonunun diyabet süresi ile birlikte azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir(103). Özellikle 10 yıllık bir hastalık süresi, beta hücre kaybının kalıcı hale geldiği geri dönüşümünün zor olduğu bir eşik olarak görünmektedir(104). Buna karşın diyabet süresi ortalama 20 yıl olan hastalarda yeterli beta hücre rezervinin hala korunduğunu gösteren çalışmalar da vardır(99). Bizim çalışmamız 3 aylık kısa bir takip süresine sahip olup kontrolde C-peptit düzeylerine bakıldığında her 2 çalışma grubunda bir miktar azaldığı, insülin kabul etmeyen grupta ise bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü( $p=0,021$ ). Buna karşın

yapılan bir çalışmada 123 tip 2 diyabetli hasta, ortalama HbA1c değeri %11,07 ( $\pm 2,01$ ), ortalama başlangıç C-peptit düzeyi 2,35 ( $\pm 1,85$ ) ng/ml, ortalama açlık plazma glukozu 308,17 ( $\pm 117,41$ ) mg/dl ile hastaneye yatırılmış. Kısa süreli hiperglisemi kontrolü sonrası açlık C-peptit düzeylerindeki değişim analiz edilmiş. %61,8 hastada taburculuk öncesi bakılan C-peptit düzeylerinin arttığı saptanmış(105).

Günlük pratikte insülin duyarlılığını kolay, hızlı ve uygun maliyette değerlendiren bir çok yöntem bulunmuş ve bu yöntemlerin insülin direncini değerlendirmede kuvvetli korelasyon gösterdiği saptanmış. Yapılan gözlemlerde bunlardan biri olan açlık insülin konsantrasyonunun insülin direncini doğruya yakın gösterebildiği saptanmış. Normal glukoz toleransına sahip kişilerde açlık insülin >13 IU/ml olanların %74'ünde; >18 IU/ml olan kişilerin de hepsinde insülin direnci saptanmış(106). Biz de çalışmamızda başlangıç açlık insülin düzeylerinin dağılımına göre hastaların glisemik kontrollerini değerlendirmek üzere her 2 çalışma grubu içinde insülin çeyreklik dilimleri oluşturduk. İnsülin düzeyi < 6,2 mU/L: 1. Grup; insülin düzeyi: 6,3-10 mU/L: 2. Grup; insülin düzeyi: 10,1-15,3 mU/L: 3. Grup ve insülin düzeyi: > 15,4 mU/L: 4. Grup olarak belirlendi. 3. Ay kontrolde AKŞ ve HbA1c düşüş miktarları arasında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Böylece gruplar arasında açlık insülin düzeylerinin de glisemik kontrol ve tedavi seçimini belirleme üzerine anlamlı etkisi bulunmadı.

Literatürde tip 2 diyabetli hastalarda C-peptitin kullanıldığı bir çok çalışma mevcuttur.

Huang ve arkadaşları, C-peptit ve glisemik kontrol oranı ile diyabetik komplikasyonlar (mikrovasküler komplikasyon ve serebral enfarktüs) arasındaki ilişkiyi araştırmış ve C-peptit bazlı tip 2 diyabetes mellitus tedavisini değerlendirmişler. Bizim çalışmamızdan farklı olarak diyabet süresi 5 yılın üzerinde olan tip 2 diyabetli hastalar çalışmaya alınmış. 1377 katılımcı ile yaptıkları çalışmada hastaları bizim çalışmamızda olduğu gibi açlık C-peptit düzeylerine göre 4 gruba ayırmışlar. C-peptit <1,12 ng/ml: 1. Grup; 1,12 ≤ C-peptit <1,71 ng/ml: 2. Grup; 1,71 ≤ C-peptit <2,51 ng/ml: 3. Grup ve C-peptit ≥ 2,51 ng/ml: 4. Grup olarak belirlenmiş. 4. Gruptaki hastalar, daha kısa diyabet süresi ve daha düşük HbA1c değerine sahip bulunmuş. 3. Gruptaki hastalar ise daha düşük diyabetik nefropati ve diyabetik

retinopati insidansının yanı sıra daha yüksek glisemik kontrol oranı göstermiş. Glisemik kontrolü HbA1c < %7 olarak belirlemişler. 1. Gruptaki hastalarda ise en düşük açlık plazma glukozu saptanmasına rağmen en düşük glisemik kontrol bu grupta saptanmış. Çalışmalarında yüksek C-peptit seviyeleri ile glisemik kontrole ulaşma olasılığının arttığı gösterilmiş. C-peptit <1,12 ng/ml olan hastalarda glisemik kontrole ulaşmanın zor olduğu, tedaviye insülin eklenmesi gerektiği belirtildi(98). Çalışmamızdan farklı olarak Huang ve arkadaşları tedavi altındaki hastalarda C-peptit düzeylerini değerlendirmişler. Hastaların tedavi öncesi C-peptit düzeyleri hakkında bilgi verilmemiş. Tedavi ile beta hücre fonksiyonu iyileşmiş, insülin duyarlılıkları zamanla azalmış ya da artmış olabilir. Uzunlulu ve arkadaşları, insülin tedavisi alan 249 tip 2 dm hastasını C-peptit değerlerine göre 3 gruba ayırmışlar. Ortalama HbA1c, APG ve C-peptit konsantrasyonları sırasıyla %8,88 ± 1,87, 184,29 ± 77,88 mg/dL ve 1,95 ± 1,37 ng/mL idi. Hastaların sadece %6 (n=15) sında yetersiz beta hücre rezervi saptanmış (c-peptit < 0,5 ng/ml). Diyabet yıllarına bakıldığında, C-peptit <0,5 ng/ml olan grupta 14,8±8,2 yıl, C-peptit: 0,5-2 ng/ml grubunda 15,1±9,0 yıl ve C-peptit > 2 ng/ml grubunda ise 12,1±7,7 yıl olarak saptanmış. Bulgular istatistiksel açıdan anlamlıydı. Hastaların çoğu obez olup özellikle abdominal obeziteye sahip olmasına rağmen çoğunluk yeterli C-peptit düzeyine sahipti. İnsülin direnci ile ilgili parametreler olan bel çevresi, kalça çevresi, BMİ, trigliserit konsantrasyonları yeterli beta hücre rezervine sahip hastalarda daha yüksek bulundu. C-peptit konsantrasyonları ile bu parametreler arasında bulunan pozitif korelasyon, bu hastalarda birincil problemin insülin eksikliği değil, insülin direnci olduğu inancını daha da destekler ve bu nedenle bu hastalar için insülin tedavisinin gerekli olup olmadığı sorusunu gündeme getirir(107). Yine başka bir çalışmada Deep ve arkadaşları tip 2 dm hastalarını C-peptit değerlerine göre kategorize etmişler. C-peptit <0.5 ng/mL , C-peptit: 0.5-3.2 ng/ml ve C-peptit: >3.2 ng/mL sırasıyla %2, %38 ve %60 olarak bulunmuş. Çalışma sonucunda yüksek glukoz konsantrasyonlarının insülin yetersizliğinden ziyade insülin direncinin bir sonucu olduğunu belirtmişler. C-peptit konsantrasyonları endojen insülin rezervlerini yansıttığından, tedavi seçeneklerini iyileştirmek için zayıf glisemik kontrolü olan hastalarda C-peptit konsantrasyonlarının değerlendirilmesini önerdiler(108). Bizim çalışmamızdaki hastalar yeni tanı aldığından ne kadar süredir hiperglisemiye maruz kaldıkları ve diyabet süreleri

bilinmemekle birlikte insülin tedavisini kabul eden grubunun ortanca C-peptit düzeyi 1,58 (1,1, 2,2) ng/ml iken insülin kabul etmeyen grubun 1,84 (1,35, 2,36) ng/ml idi. 3 aylık takip sonrası kontrolde insülin kabul eden grupta A1c seviyeleri %12,3den %7ye gerilerken, insülin kabul etmeyen grupta %10,7den %6,9a geriledi. Her iki grup da hedef A1c değerlerine ulaşmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Uluslararası kılavuzlara bakıldığında hastada katabolizma(kilo kaybı) kanıtı, hiperglisemi semptomları(poliüri,polidipsi vs) varsa veya Hba1c seviyeleri (>%10 [86 mmol/mol]) veya kan glikoz seviyeleri ( $\geq 300$  mg/dl) ise insülin tedavisine başlanmasını önermektedir(72). Beta hücre rezervi hala mevcutken başlanan insülin rejimleri, hastaları gereksiz yere kilo alımına, hipoglisemi gibi istenmeyen yan etkilere maruz bırakabilir. Hipogliseminin kardiyovasküler olaylar, miyokard enfarktüs ve inme riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir(109). Ayrıca, zayıf glisemik kontrole sahip olup bu nedenle insülin tedavisine geçilen hastaların çoğu, genellikle yaşlı yetişkinler olduğundan olası eş zamanlı görme zayıflığının varlığı ile dozlama hatalarına zemin oluşturup ciddi advers sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle daha uygun güvenlik profili için insülin tedavisine alternatif tedavilerin değerlendirilmesi gerekli olabilir.

Literatürde diyabette hipogliseminin incelendiği birçok çalışma mevcuttur. Uluslararası bir çalışma olan PREDICTIVE (Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: An International Variability Evaluation) çalışmasında toplam hipoglisemi atakları, tip 1 hastalarda hasta-yıl başına 47,5 ve tip 2 diyabetli hastalarda hasta-yıl başına 9,2 idi. Şiddetli hipoglisemi ve gece hipoglisemisi insidans oranları T1DM'li hastalarda sırasıyla 3,0 ve 13,8 iken T2DM'li hastalarda sırasıyla 0,8 ve 3,4 olarak bulunmuştur. İnsülin tedavisiyle hastalarda hipoglisemi sıklığı; diyabet süresi, insülin enjeksiyonlarının sayısı ve açlık glikoz değişkenliği ile anlamlı, pozitif bir ilişki gösterdi(110). Yine uluslararası bir çalışmanın Türkiye kohortunda insülin ile tedavi edilen tip 1 ve tip 2 dm hastalarında hipoglisemi insidansını geriye dönük ve ileriye dönük olarak belirlemişler. Çalışmada 2348 hasta kaydedildi (T1DM = 306 hasta, T2DM = 2042 hasta). T1DM hastalarında, hastaların %96,8'i ileriye dönük olarak hipoglisemik olaylar (İnsidans oranı [IR]: hasta-yıl başına 68,6 olay ), geriye dönük olarak %74,0 hasta hipoglisemik olaylar (IR: 51,7 hasta-yıl başına) bildirdi. T2DM hastalarında, hastaların %95,9'u (IR: 28,3 olay ) ileriye dönük olarak hipoglisemik olaylar bildirirken, %53,6 hasta (IR: 23,0 olay

) geriye dönük olarak hipoglisemik olaylar bildirdi. Neredeyse tüm hastalar prospektif dönemde hipoglisemi bildirmiş(111). ADA kılavuzunda tanımlanan ve sınıflandırılan hipoglisemiye göre(75) çalışmamızda gruplar kanıtlı hipoglisemi yaşama durumlarına göre karşılaştırıldığında insülin kabul etmeyen grupta 21(%21,2) , insülin tedavisini kabul eden grupta 43 hastada(%41,7) hipoglisemi gözlemlendi. İnsülin kabul eden grupta, insülin kabul etmeyen gruba kıyasla ilk üç ay içindeki kanıtlı hipoglisemi insidansı istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha fazlaydı( $p=0,001$ ). Bu verilere göre insülin kabul eden grupta insülin kabul etmeyen gruba göre hipoglisemi yaşama riski 2,7 kat daha yüksekti ( $p=0,001$ , OR:2,73, %95 CI: 1,47-5,08). Birçok çalışmada belirli glukoz düşürücü ilaç sınıflarının glisemik etkilerinden ziyade kardiyovasküler, böbrek ve mortalite üzerine olumlu etkileri de gösterilmiştir(70,112,113). Bu açıdan da bakıldığında hastanın klinik özelliklerine, eşlik eden komorbite durumu da gözetenilerek oad tedavisine daha çok yer vermemiz gerektiğini düşünmekteyiz.

Monami ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği meta analizde, T2DM'li kişilerde hipoglisemiye indüklemeyen ilaçlarla glisemik kontrolün iyileştirilmesinin, en azından %7'nin üzerindeki HbA1c seviyeleri için uzun vadeli kronik vasküler komplikasyon riskinde (majör kardiyovasküler olaylar ve renal advers olaylar) ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. HbA1c'nin bu eşliğin altına düşürülmesi bazı olumlu etkilere sahip olabilir, ancak bu konuda doğrudan kanıt yoktur. Hipoglisemi indükleyen ilaçlarla HbA1c düşüşü sağlandığında, komplikasyonlarda ilerleyici bir azalmanın yanı sıra şiddetli hipoglisemi riskinde artış gözlenmiş(114). Bizim çalışmamızda insülin kabul etmeyen grup kendi içinde bir veya iki oad kullananlar, üç veya dört oad kullananlar olarak karşılaştırıldığında üç veya dört oad kullananlarda 3 ayda HbA1c değişimi % -4,1(-5,3 , -3,2) ile daha fazla düşüş göstererek istatistiksel olarak anlamlı saptandı( $p=0,012$ ). Aynı zamanda üç veya daha fazla gruptan oral antidiyabetik kullananların, daha az gruptan oral antidiyabetik kullananlara göre hipoglisemi riski 4 kat artmıştı ( $p=0,005$ , OR:4,03, %95 CI: 1,74-11). Tedaviyi yoğunlaştırma seçenekleri arasında özellikle hipoglisemi etkisi olan sülfanilürelerden de yararlanılmasıyla bu etkinin ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz. Yoğun glisemik kontrol, şiddetli hipoglisemi riskinin yanı sıra polifarmasiye bağlı yan etkiler ve maliyet açısından da ek yük getirebilir. Bu sebeple

glisemik hedeflerin hastalara göre bireyselleştirilmesi, tedavi yükünü azaltmaya ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik çalışılmalı.

İnsülin direnci ve tip 2 diyabetin ortak özelliği, HDL-K seviyelerinde azalma ile ilişkili hipertrigliseridemi ile karakterize dislipidemidir. Birçok çalışmada artmış plazma trigliserit düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunan T2DM ile ilişkili olduğu bulundu. Ayrıca lipoprotein lipaz gen mutasyonlarının, T2DM hastalarında dislipidemide önemli bir rol oynayabileceği belirtildi. Yüksek trigliserit ve insülin direncinin, HDL kolesterolün azalmasıyla bağımsız ve ters orantılı olduğu belirtildi(115–117). Bizim çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde bulgular literatürle uyumluydu ancak her 2 çalışma grubunun tedavi öncesi parametreleri karşılaştırıldığında insülin kabul eden grupta AKŞ, HbA1c ve trigliserit düzeyleri daha yüksek, HDL-K ise daha düşüktü. Bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar arasındaki bu farklılığın sebebi olarak tedaviyi düzenleyen doktorların mevcut laboratuvar karşısında insülin ile tedavi konusunda daha ısrarcı davranmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Tip 2 DM de adiposit hücre sayısında meydana gelen artış ile inflamatuvar süreçlerin tetiklendiği böylece pankreas beta hücrelerin etkilendiği bilinmektedir. German ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vücut kitle indeksi (bmi) yüksekliği ile tip 2 dm gelişme riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır(118). Bizim çalışmamız yeni tanı almış tip 2 diyabetliler ile yapılmış olup tüm hastaların ortanca bmi 30,2 kg/m<sup>2</sup> idi. Hastalığın progresyonunda kilo vermenin önemi bilinmekle birlikte insülinin de kilo aldırıcı yan etkisi bilinmektedir. Yeni tanı alan hastalarda insülin tedavisine karşı yaygın olarak belirtilen engeller arasında, hastada hastalığının ilerleme korkusu ve iğne kaygısının yanı sıra kilo alma endişesi vardır(119). Çalışmamızda her iki grupta ortanca 5 kilogramlık kilo kaybı saptandı ve grupların vücut ağırlığı değişimleri benzerdi. Literatürün aksine bu bulgunun insülin kabul eden grupta insüline ek oad alanların bu durumu nötralize edebileceğinin yanı sıra hastaların yeni tanı almış olmasından dolayı diyet ve egzersiz önerilerine daha çok dikkat etmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda her 2 grubun 3. Ay laboratuvar verileri karşılaştırıldığında açlık insülini hariç diğer tüm parametrelerde ( Apg, HbA1c, karaciğer fonksiyon testleri,

lipid profili, üre, kreatinin, tGFH ) istatistiksel anlamda fark saptanmadı. Ayrıca hemoglobin A1c  $\leq$  %7 hedefine ulaşan insülin kabul etmeyen grupta 56 hasta(%55,4), insülin kabul eden grupta 58 hasta(%56,3) vardı. Bu açıdan da her 2 grup arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı( $p=0,901$ ). Kontrolde, tanı anına göre açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeylerindeki düşüş, insülin kabul eden grupta insülin kabul etmeyen gruba göre daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın insülinin etkisinin yanı sıra her 2 grubun başlangıç HbA1c düzeylerinin farklılığından da kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda yeni tanı almış kötü kontrollü diyabetiklerde yalnızca oral antidiyabetiklerle tedavi edilmenin hedefe ulaşma açısından insülin ile tedavi edilen grup ile aralarında fark olmadığını göstermiş olduk.

Erken glisemik kontrolün önemini vurgulayan bir kohort çalışmasında yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastalara tedavi başlanıp tanıdan 1 yıl sonra glisemik kontrol açısından değerlendirip HbA1c düzeylerine göre gruplandırmışlar. En az 10 yıllık izlem sonrası, ilk yıl maruz kalınan HbA1c düzeylerinin diyabet komplikasyonları ve mortalite için gelecekteki risk ile güçlü bir ilişkisi olduğunu bulmuşlar. 1. yıl HbA1c  $<$  %6,5 saptananlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek HbA1c seviyeleri mikrovasküler ve makrovasküler olaylar için daha yüksek risk ile ilişkiliydi. HbA1c  $\geq$  %7 olanlar ise daha yüksek mortalite riski ile ilişkiliydi(120). Bu bulgular erken glisemik kontrolün miras etkisi olarak yorumlanabilir. Çalışmamızda 3 aylık takip süresinde her 2 grupta glisemik kontrole ulaşma açısından fark saptanmamış olması önemlidir.

Bir çok çalışmada kötü kontrollü diyabet varlığında tedaviye insülinle başlanması önerilmektedir. Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada şiddetli hiperglisemisi olan yeni başlangıçlı tip 2 diyabetik hastalarda 6 aylık insülin tedavisinin oad tedavisine kıyasla beta hücre fonksiyonunda anlamlı iyileşmeyi ve yeterli glisemik kontrolü daha etkili sağladığını gösterdiler(121). Yine benzer başka bir çalışmada erken insülin tedavisi ile  $\beta$ -hücre fonksiyonunun önemli ölçüde iyileştiği ve yeni teşhis edilen tip 2 diyabetli hastalarda uzun süreli glisemik kontrolü kolaylaştırdığı gösterildi. Erken insülin tedavisi ile ortalama HbA1c seviyelerinin  $10,7 \pm 1,8$ 'den  $6,2 \pm 1,1$ 'e ( $p < 0,001$ ) önemli ölçüde azaldığı ve HbA1c değerinin  $<$  %7 olması için yaklaşık 2,6 ay gerektiğinin yanı sıra glisemik kontrolün 48 ay

boyunca iyi korunduğu belirtildi(122). Mu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise HbA1c  $\geq$ %9 olan tip 2 diyabetli hastaları rastgele oad+insülin grubu veya yalnızca oad grubu olmak üzere atamışlar. 3 ay sonra normoglisemi sağlanınca tedaviler durdurulup hastalar sadece diyet ve egzersiz ile takip edilmişler. İnsülin grubu hedeflenen glisemik kontrol düzeylerine oad grubundan daha erken ulaşmış. 1 yıllık takip sonucunda insülin grubunda daha fazla hasta hedef glisemik durumu korumuş. Her iki grup da bizim çalışmamızda olduğu gibi glisemik kontrol ve lipid profilinde düşüş açısından istatistiksel anlamda farklılık göstermedi ancak insülin grubunun beta hücre fonksiyonunu daha iyi geliştirdiği gösterildi(123). Bu çalışmaların yanı sıra insülinin maliyeti, son yirmi yılda diğer tıbbi harcamaların birkaç katı hızla istikrarlı bir şekilde artmaktadır(124). Ayrıca hipoglisemi ve kilo artışı gibi yan etkileri de bilinmektedir. Çalışmamız 3 aylık bir periyodu kapsamaktaydı ancak kısa takip süresine karşı literatürde çalışmamızı destekleyici yayınlar da vardır. . Zuo pp ve arkadaşları, insülin tedavisi(n=1136) veya oral antidiyabetik (n=1136) alan tip 2 diyabetli hastaları karşılaştırmışlar ve grupların ortalama tedavi süreleri sırasıyla 10,15 yıl ve 9,81 yıl olarak saptanmış. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, diyabet süresi, bmi, açlık kan şekeri, lipid profili açısından anlamlı fark yoktu. Hastaları diyabet sürelerine göre gruplandırmışlar ( <5 yıl, 5 $\leq$  <10yıl, 10 $\leq$  <15yıl,  $\geq$ 15yıl ). Diyabet süresi 5 yıldan az olan hastalarda, oad ile tedavi edilenlerin, insülin ile tedavi edilenlere göre daha iyi glisemik kontrole sahip oldukları bulundu. Diyabet süresi 5 yılı aştığında, bizim çalışmamızda olduğu gibi her iki grupta da glisemik kontrol istatistiksel olarak farklı değildi(125). Chon ve arkadaşlarının yeni tanı tip 2 dm katılımcılar ile yaptığı bir çalışmada yoğun insülin tedavisi alan(n=45) ve kombine oral antidiyabetik tedavi(n=44) alan iki grup karşılaştırılarak uzun süreli glisemik kontrol ve beta hücre fonksiyonunun korunması üzerine etkiler karşılaştırılmış. Çalışmada 12 hafta sonunda her iki grupta HbA1c <%7 hedefine ulaşıldığı görüldü. İnsülin grubunda A1c seviyeleri %10,3 den %6,8e gerilerken oad grubunda %10,1 den %6,6 ya geriledi. Açlık plazma glukozları her iki grupta da <120 mg/dl olarak kaydedildi. 12 hafta sonunda insülin grubu, oad grubuna göre beta hücre fonksiyonunda daha fazla gelişme gösterdi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Açlık kan şekeri, bmi veya insülin duyarlılığındaki değişikliklerde de anlamlı fark gözlenmedi(126).

Levin ve arkadaşları, kötü kontrollü 1830 Tip 2 diyabet hastalarını kullandıkları oral antidiyabetik sayısına göre gruplandırmışlar (1, 2 veya  $\geq 3$  OAD) ve daha sonra hastalara insülin başlanarak en az 1 yıl takip edilmişler. Başlangıç ortalama HbA1c düzeyi %9,2 idi. Takip sırasında 1 OAD grubu, 2 ve  $\geq 3$  OAD grupları ile karşılaştırıldığında, hemoglobin A1c'de daha fazla azalma (sırasıyla %1,7 vs %1,0 vs %0,9;  $P < 0.0001$ ), glisemik hedefe daha fazla ulaşma (sırasıyla %38,2 vs %26,7 vs %19,6;  $P < 0.0001$ ) ve daha düşük hipoglisemi insidansı (sırasıyla %2,7 vs %6,6 vs %5,0;  $P = 0,0002$ ) göstermiş. İnsülin tedavisine erken başlamanın hem glisemik kontrol hem de maliyet açısından önemine vurgu yapmışlar(127). Buna karşın bizim çalışmamızda ortanca HbA1c deki düşüş, insüline ek iki veya daha az oad (n=88) kullananlarda üç veya daha fazla oad kullananlara(n=15) göre daha azdı.(sırasıyla %4,85 vs %6,1;  $p=0,033$ ). Bu farklılığın gerek iki çalışma arasında kullanılan oad sınıflarının farklılığı, başlangıç hemoglobin A1c değerlerininin farklılığı gerekse de çalışmalara arası takip sürelerinin farklılığından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız, bir tez çalışması olarak tasarlanmış olup, tek merkezli yürütüldü ve takip süresi 3 ay olarak planlandı. Mevcut bu kısıtlılıklarının yanı sıra takip edilen hastalara tedavi başında bir kez doktoru tarafından hastalık hakkında bilgi verilmiş, diyet egzersiz önerileri yine doktoru ve diyetisyeni tarafından anlatılmıştır. Denetim mekanizması tasarlanmadığından tüm hastaların bu önerilere optimal uyum göstermemiş olabileceği düşünülürse sonuçların etkilenme olasılığı vardır. Ayrıca, hastalar farklı doktorlar tarafından mevcut klinik özellikleri, komorbite durumları gözetilerek bireysel değerlendirilmiş olup farklı insülin kullanım planları yanısıra farklı sınıflardan birçok hipoglisemik ajan kullanılmıştır. Çalışmamızda bu ilaçların glisemik kontrole etkileri ayrı ayrı incelenmemiştir. Tüm hipoglisemik ajanlar ile beta hücre fonksiyonu arasındaki ilişki analiz edilememiştir. Bu durum bulgularımızın genellenmesini sınırlayabilir. Biz çalışmamızda endojen insülin sekresyonunu, beta hücre rezervini değerlendirmek için açlık C-peptit yöntemini kullandık. Klinik araştırmalarda, glukagon ile uyarılmış C-peptit, C-peptit indeksi gibi farklı yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Ayrıca çalışmamızda glisemik kontrol açısından kilo kaybı, açlık plazma glukozu değişimi ve HbA1c değişimi ele alınmıştır. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar açısından incelenmemiş olup

Çalışma sonunda gruplar arasında hedeflenen HbA1c değerine ulaşma açısından istatistiksel anlamda fark saptanmasa da hem komplikasyon gelişimi açısından hem de hastalık remisyonunun takibi açısından daha kapsamlı, uzun yıllar surecek çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda HbA1c düzeyi 9 ve üzeri olan ve yeni tanı alan tip 2 diyabetiklerde, kılavuzlara göre insülin tedavisi önerilmiş olanlarda, tedaviyi kabul etmeyip yalnızca oral antidiyabetiklerle tedavi edilen ve oadye ek veya tek başına insülin rejimleri kullanan hastalar 2 gruba ayrılarak 3 aylık takip sonucunda glisemik kontrol açısından karşılaştırması yapılmıştır. Tedavi öncesi bakılan C-peptit ve insülin düzeylerinin glisemik kontrol ve tedavi seçimini belirleme üzerinde etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda, tüm çalışma gruplarında tedaviyle açlık plazma glukozu, hemoglobin A1c, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit konsantrasyonlarında istatistiksel anlamda düşüş saptanmıştır. Gruplar 3 ay sonra karşılaştırıldıklarında ise açlık insülini hariç bakılan parametreler açısından istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı. Her iki grup da HbA1c ≤ %7 hedefine ulaşmada istatistiksel anlamda farklılık göstermedi. İnsülin kabul eden grupta insülin kabul etmeyen gruba göre hipoglisemi yaşama riskinin 2,7 kat daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışma sonucunda bazal C-peptit ve insülin düzeylerinin glisemik kontrol ve tedavi seçimini belirleme üzerine anlamlı etkisi bulunmadı ancak kötü kontrollü yeni tanı tip 2 diyabetiklerde her ne kadar ortalama HbA1c düşüşü insülin kabul etmeyen grupta daha düşük olsa da, hedefe ulaşmada insülin grubu ile aralarında fark olmadığını göstermiş olduk.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Temel Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 2022.
2. IDF Diabetes Atlas. 10th Edition: International Diabetes Federation: 2021.
3. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1551–6.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169–80.
5. Oğuz A, Telci Çaklılı Ö, Tümerdem Çalık B, PURE Investigators. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(7):613–23.
6. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17).
7. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:37.
8. Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, Taniguchi M, Iwamoto Y. Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1988 Jun;31(6):355–60.
9. Ostenson CG. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiol Scand*. 2001 Mar;171(3):241–7.
10. Pignon J, Giacca A, Ostenson CG, Lam L, Vranic M, Efendic S. Normal hepatic insulin sensitivity in lean, mild noninsulin-dependent diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Oct;81(10):3702–8.
11. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988 May 12;318(19):1231–9.
12. Efendic S, Kindmark H, Berggren PO. Mechanisms involved in the regulation of the insulin secretory process. *J Intern Med Suppl*. 1991;735:9–22.
13. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995 Jul;75(3):473–86.
14. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000 Jul;106(2):171–6.
15. Efendic S, Karlander S, Vranic M. Mild type II diabetes markedly increases glucose cycling in the postabsorptive state and during glucose infusion irrespective of obesity. *J Clin Invest*. 1988 Jun;81(6):1953–61.
16. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest*. 1987 May;79(5):1510–5.
17. Richter EA, Hansen BF, Hansen SA. Glucose-induced insulin resistance of skeletal-muscle glucose transport and uptake. *Biochem J*. 1988 Jun 15;252(3):733–7.

18. Zierath JR, Galuska D, Nolte LA, Thörne A, Kristensen JS, Wallberg-Henriksson H. Effects of glycaemia on glucose transport in isolated skeletal muscle from patients with NIDDM: in vitro reversal of muscular insulin resistance. *Diabetologia*. 1994 Mar;37(3):270–7.
19. Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev*. 1998 Aug;19(4):491–503.
20. Byrne MM, Sturis J, Sobel RJ, Polonsky KS. Elevated plasma glucose 2 h postchallenge predicts defects in beta-cell function. *Am J Physiol*. 1996 Apr;270(4 Pt 1):E572-9.
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement\_1): S17–S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
22. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019.
23. U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Diabetes*. 1995 Nov 1;44(11):1249–58.
24. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *The Lancet*. 2006 Nov;368(9548):1681–8.
25. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. Long-Term Complications and Mortality in Young-Onset Diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Dec 1;36(12):3863–9.
26. Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino RB, Dolan L, Imperatore G, et al. The SEARCH for Diabetes in Youth Study: Rationale, Findings, and Future Directions. *Diabetes Care*. 2014 Dec 1;37(12):3336–44.
27. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001 Dec;414(6865):782–7.
28. Newton CA, Raskin P. Diabetic Ketoacidosis in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2004 Sep 27;164(17):1925.
29. Umpierrez G, Casals MMC, Gebhart SSP, Mixon PS, Clark WS, Phillips L. Diabetic Ketoacidosis in Obese African-Americans. *Diabetes*. 1995 Jul 1;44(7):790–5.
30. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care*. 2014 Nov 1;37(11):3124–31.
31. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2018 Feb;391(10120):541–51.
32. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, el Khatib N, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jun;8(6):477–89.
33. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May;7(5):344–55.

34. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006 May;23(5):469–80.
35. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004 Dec;53 Suppl 3:S16-21.
36. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1659–79.
37. Committee ADAPP. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Dec 16;45(Supplement\_1):S60–82. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc22-S005>
38. Williams JW, Katon W, Lin EHB, Noël PH, Worchel J, Cornell J, et al. The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. *Ann Intern Med*. 2004 Jun 15;140(12):1015–24.
39. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR, UKPDS Group. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes?: U.K. prospective diabetes study 61. *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1410–7.
40. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1304–11.
41. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Accessed 22 April 2022. Available from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain>.
42. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP, Boyd AE, González G, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*. 1995 Apr 21;268(5209):423–6.
43. Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1997 Apr 28;157(8):836–48.
44. Davidson MB. Successful treatment of markedly symptomatic patients with type II diabetes mellitus using high doses of sulfonylurea agents. *West J Med*. 1992 Aug;157(2):199–200.
45. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med*. 2009 Apr;26(4):437–41.
46. Hermann LS, Scherstén B, Bitzén PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care*. 1994 Oct;17(10):1100–9.
47. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TWC, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 May;56(5):973–84.

48. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL, Rolin B, MacKay P, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes*. 1998 Mar;47(3):345–51.
49. Repaglinide for type 2 diabetes mellitus. *Med Lett Drugs Ther*. 1998 May 22;40(1027):55–6.
50. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):193–203.
51. Guardado-Mendoza R, Prioleta A, Jiménez-Ceja LM, Sosale A, Folli F. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci*. 2013 Oct 31;9(5):936–43.
52. Meneilly GS. Effect of repaglinide versus glyburide on postprandial glucose and insulin values in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Jan;13(1):63–5.
53. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004 Sep 9;351(11):1106–18.
54. Petersen KF, Krssak M, Inzucchi S, Cline GW, Dufour S, Shulman GI. Mechanism of troglitazone action in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000 May;49(5):827–31.
55. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev*. 18 Suppl 2:S10–5.
56. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care*. 2000 Nov;23(11):1605–11.
57. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2297–307.
58. Meneilly GS, Ryan EA, Radziuk J, Lau DC, Yale JF, Morais J, et al. Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Aug;23(8):1162–7.
59. van de Laar FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GEHM, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003639.
60. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):486–94.
61. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2011 May;2(2):101–21.
62. Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism*. 2014 Jan;63(1):9–19.
63. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol*. 1997;273(5):E981–8.

64. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylurea. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 May 1;28(5):1083–91. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1083>
65. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.
66. Demuth HU, McIntosh CHS, Pederson RA. Type 2 diabetes--therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta*. 2005 Aug 1;1751(1):33–44.
67. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006 Nov;49(11):2564–71.
68. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):1979–87.
69. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012;2(5).
70. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
71. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1094.
72. Committee ADAPP. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Dec 16;45(Supplement\_1):S125–43. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>
73. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992 Jul;15(7):815–9.
74. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865.
75. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S83–96.
76. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care*. 2014 Apr;37(4):1048–51.
77. Gaziano JM, Greenland P. When should aspirin be used for prevention of cardiovascular events? *JAMA*. 2014 Dec 17;312(23):2503–4.
78. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529–39.

79. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S144–74.
80. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard B v, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):811–22.
81. Powers AC, Stafford JM, Rickels MR. Diabetes Mellitus: Complications. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine 21e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1190500856>
82. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med*. 2013 Jul;30(7):803–17.
83. Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science*. 1967 Aug 11;157(3789):697–700.
84. Yosten GLC, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 Dec 1;307(11):E955–68.
85. Little RR, Wielgosz RI, Josephs R, Kinumi T, Takatsu A, Li H, et al. Implementing a Reference Measurement System for C-Peptide: Successes and Lessons Learned. *Clin Chem*. 2017 Sep;63(9):1447–56.
86. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017 Jun;8(3):475–87.
87. Nader Rifai ARH, Carl T. Wittwer. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Sixth.
88. Service FJ, O'Brien PC, McMahon MM, Kao PC. C-peptide during the prolonged fast in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Mar;76(3):655–9.
89. Scheen AJ. Pathophysiology of insulin secretion. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2004 Feb;65(1):29–36.
90. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2011 Jun;57(6):e1–47.
91. Bretzel RG, Eckhard M, Landgraf W, Owens DR, Linn T. Initiating insulin therapy in type 2 diabetic patients failing on oral hypoglycemic agents: basal or prandial insulin? The APOLLO trial and beyond. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32 Suppl 2:S260–5.
92. Swisa A, Glaser B, Dor Y. Metabolic Stress and Compromised Identity of Pancreatic Beta Cells. *Front Genet*. 2017;8:21.
93. Ferrannini E. The stunned beta cell: a brief history. *Cell Metab*. 2010 May 5;11(5):349–52.
94. Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J*. 2018 Dec;42(6):451–64.

95. Foley JE, Bunck MC, Möller-Goede DL, Poelma M, Nijpels G, Eekhoff EM, et al. Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washout in drug-naive patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2011 Aug;54(8):1985–91.
96. Chon S, Gautier JF. An Update on the Effect of Incretin-Based Therapies on  $\beta$ -Cell Function and Mass. *Diabetes Metab J*. 2016 Apr;40(2):99–114.
97. Kaneto H, Obata A, Kimura T, Shimoda M, Okauchi S, Shimo N, et al. Beneficial effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and reduction of insulin resistance. *J Diabetes*. 2017 Mar;9(3):219–25.
98. Huang Y, Wang Y, Liu C, Zhou Y, Wang X, Cheng B, et al. C-peptide, glycaemic control, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus: A real-world study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(4):e3514.
99. Dario T, Riccardo G, Silvia P, Mikiko W, Daria M, Andrea P, et al. The utility of assessing C-peptide in patients with insulin-treated type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Acta Diabetol*. 2021 Apr;58(4):411–7.
100. Shimoda M, Kanda Y, Hamamoto S, Tawaramoto K, Hashiramoto M, Matsuki M, et al. The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. *Diabetologia*. 2011 May;54(5):1098–108.
101. Cernea S, Raz I. Therapy in the early stage: incretins. *Diabetes Care*. 2011 May;34 Suppl 2:S264–71.
102. Fushimi Y, Obata A, Sanada J, Nogami Y, Ikeda T, Yamasaki Y, et al. Early combination therapy of empagliflozin and linagliptin exerts beneficial effects on pancreatic  $\beta$  cells in diabetic db/db mice. *Sci Rep*. 2021 Dec 9;11(1):16120.
103. Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990 Sep;33(9):561–8.
104. White MG, Shaw JAM, Taylor R. Type 2 Diabetes: The Pathologic Basis of Reversible  $\beta$ -Cell Dysfunction. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2080–8.
105. Topaloglu O, Evren B, Yologlu S, Sahin S, Sahin I. Increase in C-peptide levels after resolution of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: Myths or facts? *Ann Med Res*. 2020;27(2):648.
106. Altuntaş Y. (2001). İnsülin Direnci ve Ölçüm Metodları. Yenigün M.(Ed). Her Yönüyle Diabetes Mellitus (s.839-852).İstanbul:Nobel Tıp Kitapevi.
107. Uzunlulu M, Oguz A, Arslan Bahadır M, Erbakan AN, Vural Keskinler M, Alpaslan Mesci B. C-peptide concentrations in patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019 Nov;13(6):3099–104.
108. Deep HS, Singh BP, Singh SP. Evaluation of serum c-peptide levels in type 2 diabetics in Punjabi population. *International Journal of Advances in Medicine*. 2017 Jul 20;4(4):1026.
109. Kalra S, Mukherjee JJ, Venkataraman S, Bantwal G, Shaikh S, Saboo B, et al. Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Sep;17(5):819–34.

110. Lüddecke HJ, Sreenan S, Aczel S, Maxeiner S, Yenigun M, Kozlovski P, et al. PREDICTIVE- a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab.* 2007 May;9(3):428–34.
111. Emral R, Tetiker T, Sahin I, Sari R, Kaya A, Yetkin İ, et al. An international survey on hypoglycemia among insulin-treated type I and type II diabetes patients: Turkey cohort of the non-interventional IO HAT study. *BMC Endocr Disord.* 2018 Feb 13;18(1):9.
112. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
113. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2017 Sep 28;377(13):1228–39.
114. Monami M, Candido R, Pirtaudi B, Targher G, Mannucci E. Improvement of glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2021 Aug;31(9):2539–46.
115. Hu Y, Ren Y, Luo RZ, Mao X, Li X, Cao X, et al. Novel mutations of the lipoprotein lipase gene associated with hypertriglyceridemia in members of type 2 diabetic pedigrees. *J Lipid Res.* 2007 Aug;48(8):1681–8.
116. Hu Y, Liu W, Huang R, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases. *J Lipid Res.* 2006 Sep;47(9):1908–14.
117. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 1999 Apr 1;22(4):562–8.
118. German CA, Laughy B, Bertoni AG, Yeboah J. Associations between BMI, waist circumference, central obesity and outcomes in type II diabetes mellitus: The ACCORD Trial. *J Diabetes Complications.* 2020 Mar;34(3):107499.
119. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes.* 2002 Sep 14;26(S3):S18–24.
120. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019 Mar 1;42(3):416–26.
121. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial Effects of Insulin on Glycemic Control and  $\beta$ -Cell Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia After Short-Term Intensive Insulin Therapy. *Diabetes Care.* 2008 Oct 1;31(10):1927–32.
122. Chon S, Oh S, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Woo J taek. The Effect of Early Insulin Therapy on Pancreatic  $\beta$ -Cell Function and Long-Term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients. *Korean J Intern Med.* 2010;25(3):273.
123. Mu P wei, Chen Y ming, Lu H yun, Wen X qiao, Zhang Y hua, Xie R ying, et al. Effects of a combination of oral anti-diabetes drugs with basal insulin therapy on  $\beta$ -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Mar;28(3):236–40.

124. Cefalu WT, Dawes DE, Gavlak G, Goldman D, Herman WH, van Nuys K, et al. Insulin Access and Affordability Working Group: Conclusions and Recommendations. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1299–311.
125. Zuo P, Shi J, Yan J, Yang L, Liu C, Yuan L, et al. Effects of Insulin Therapy and Oral Hypoglycemic Agents on Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus Patients in China—A Case Control Study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2021 May 8;129(05):374–8.
126. Chon S, Rhee SY, Ahn KJ, Baik SH, Park Y, Nam MS, et al. Long-term effects on glycaemic control and  $\beta$ -cell preservation of early intensive treatment in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A multicentre randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1121–30.
127. Levin P, Zhou S, Durden E, Farr AM, Gill J, Wei W. Clinical and Economic Outcomes Associated With the Timing of Initiation of Basal Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Treated With Oral Antidiabetes Drugs. *Clin Ther*. 2016 Jan 1;38(1):110–21.



## **EKLER**

### **EK-1: Etik Kurul Kararı**

**Sayı : E2.Kurul –E2-21-920 No’lu çalışma**

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nden “Hemoglobin A1c Düzeyi 9 ve Üzeri Olan Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında C-Peptit ve İnsülin Düzeylerinin Glisemik Kontrol ve Tedavi Seçimini Belirleme Üzerine Etkisi ” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

13/10/2021

Prof.Dr.Fuat Emre Canpolat  
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Sevilay Arifoğlu Özcan  
Doğum yeri ve tarihi :  
Uyruğu : K.K.T.C.  
Medeni durumu :  
İletişim adresi ve telefonu :  
E-posta :  
Yabancı dili : İngilizce

### II- Eğitimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011-2017)  
Türk Maarif Koleji (2007-2011)  
Bayraktar Türk Maarif Koleji (2004-2007)  
Şehit Ertuğrul İlkokulu (1999-2004)

### III- Ünvanları

2018 - Asistan Doktor

### IV- Mesleki Deneyimi

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2018-2019)  
Ankara Şehir Hastanesi(2019-halen)

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği