



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**SON YILLARDA YENİ ÇIKAN ORAL ANTİDİYABETİK  
İLAÇLAR İLE BİRLİKTE ARTAN ORAL ANTİDİYABETİK  
SEÇENEKLERİNİN İNSÜLİNE GEÇİŞ ZAMANINA VE İNSÜLİN  
SONRASI KAN ŞEKERİ KONTROLÜNE ETKİLERİ**

**Dr. Gülşah KESKİN**

**İSTANBUL / 2022**





**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**SON YILLARDA YENİ ÇIKAN ORAL ANTİDİYABETİK  
İLAÇLAR İLE BİRLİKTE ARTAN ORAL ANTİDİYABETİK  
SEÇENEKLERİNİN İNSÜLİNE GEÇİŞ ZAMANINA VE İNSÜLİN  
SONRASI KAN ŞEKERİ KONTROLÜNE ETKİLERİ**

**Dr. Gülşah KESKİN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç.Dr. Yücel ARMAN**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL / 2022**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin ilk günden bu yana bana bilgi ve deneyimi ile hekimlik mesleğinde yol gösteren, her problemimde kapısını çalıp yanıt bulabildiğim, asistanı olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocam ve tez danışmanım **Doç. Dr. Yücel ARMAN'a**

Yetişmemde emeği geçen, tecrübe ve bilgi birikimlerinden faydalandığım çok değerli hocalarım **Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜK'e, Prof. Dr. Mine ADAŐ'a, Doç. Dr. Gülay KOÇAK'a, Doç. Dr. Orkide KUTLU'ya ve Doç. Dr. Yasemin GÖKDEN'e ve Prof. Dr. Tufan TÜKEK'e**

Eđitimimde emeđi geçen tüm uzman abi ve ablalarıma,

Asistanlık sürecimi güzelleştiren birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum eş kıdemim **Selin SAĐLAM** ve değerli tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren ve desteğini bir an olsun esirgemeyen annem **Sebahat KESKİN**, babam **Mahir KESKİN** ve ablam **Gölce KESKİN** ve kardeşim **Giray KESKİN'e** ve tüm asistanlık sürecimde yanımda olan en yakın arkadaşım **Melis ÖZYAZANLAR KASAPOĐLU'na**

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülşah KESKİN

İstanbul 2022

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
KISALTMALAR .....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	2
2.1.1. Tanımı.....	2
2.1.2. Tanı kriterleri.....	2
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Patofizyoloji.....	4
2.1.5. Epidemiyoloji.....	4
2.1.6.Tedavi.....	4
2.1.7 DM Komplikasyonları .....	10
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	14
3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ .....	14
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ .....	14
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	14
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ .....	15
4.BULGULAR.....	16
5.TARTIŞMA .....	29
6.SONUÇ .....	34
7. KAYNAKLAR .....	35
9. EKLER.....	50

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADA</b>	Amerikan Diyabet Birliği
<b>AKŞ</b>	Açlık Kan Şekeri
<b>BAG</b>	Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>BGT</b>	Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>CL</b>	Klor
<b>DDP4-İ</b>	Dipeptidil Peptidaz- 4 İnhibitörleri
<b>DKA</b>	Diyabetik Ketoasidoz
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DNA</b>	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>HBA1c</b>	Glikolize Hemoglobin A1C
<b>HCO3</b>	Bikarbonat
<b>HDL</b>	High-Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>GIP</b>	Gastric inhibitory polypeptide (Gastrik İnhibitör Polipeptid)
<b>GLP-1</b>	Glukagon like peptid-1 (Glukagon Benzeri Peptid-1)
<b>KOAH</b>	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
<b>MODY</b>	Monogenik Diyabet
<b>NA</b>	Sodyum
<b>NPH</b>	Neutral Protamine Hagedorn

**OAD** Oral Antidiyabetikler

**OGTT** Oral Glikoz Tolerans Testi

**PPAR** Peroxisome proliferator-activated receptor (Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör)

**SBÜ** Sağlık Bilimleri Üniversitesi

**SGLT2-İ** Sodyum-Glucose Co-Transporter-2 İnhibitörleri

**SÜ** Sulfonilüre

**SVH** Serebrovasküler Hastalık

**SPSS** Statistical Package for the Social Sciences

**TEMD** Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

**TG** Trigliserid

**TKŞ** Tokluk Kan Şekeri

**TZD** Tiazolidinedion

**VKİ** Vücut Kitle İndeksi

## TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1: İNSÜLİNE GEÇİŞ ÖNCESİ DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	18
TABLO 2: İNSÜLİN ÖNCESİ OAD DAĞILIMI .....	19
TABLO 3: İNSÜLİN SONRASI DEVAM EDİLEN OAD DAĞILIMI .....	19
TABLO 4: HBA1C 3-6.AY DAĞILIMLARI .....	21
TABLO 5 : İNSÜLİN ÖNCESİ VE SONRASI DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	24
TABLO 6 : DELTA DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	25
TABLO 7: İNSÜLİN DOZLARI VE İNSÜLİNE GEÇİŞ ESNASINDA DM TANI YILI .....	26
TABLO 8: HBA1C DEĞİŞİMLERİ .....	26
TABLO 9: C GRUBU İNSÜLİN+ OAD KOMBİNASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....	27
TABLO 10: B GRUBUNDA HASTALARIN İNSÜLİN+ OAD KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....	28

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1: TANI KRİTERLERİ .....	2
ŞEKİL 2: ETYOLOJİK SINIFLAMA .....	3
ŞEKİL 3: DM TEDAVİ ALGORİTMASI.....	10
ŞEKİL 4: DKA TEDAVİ YAKLAŞIMI.....	11
ŞEKİL 5:GRUPLARIN YÜZDE DAĞILIMI.....	16
ŞEKİL 6: A GRUBU İNSÜLİN KULLANIMI .....	20
ŞEKİL 7: B GRUBU İNSÜLİN DAĞILIMI.....	20
ŞEKİL 8: C GRUBU İNSÜLİN DAĞILIMI.....	21

## ÖZET

**Amaç:** Diyabetes Mellitus; insülin salınımında yetersizlik veya insülin direnci sonucu kan şekerinde yükselme ile seyreden metabolik ve sistemik bir hastalıktır. Son zamanlarda tip 2 diyabetin tedavisinde kullanıma giren oral antidiyabetikler ile birlikte artan seçeneklerin insüline geçiş zamanı ve kan şekeri regülasyonu üzerine olan etkilerini araştırmayı çalışmamızda hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Ocak 2000-15 Mart 2021 tarihleri arasında S.B.Ü. Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesinin dahiliye polikliniğinde takip edilen ve tip 2 diyabetes mellitus tanıları olan 18 yaş üstü hastaların elektronik kayıtları değerlendirmeye alınmış, uygun 213 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Analiz için Shapiro-Wilk testi ile değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğine bakılmıştır. Sonrasında normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U testi ile değerlendirme yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya aldığımız hastaların %39'u A grubu (metformin/SÜ), %30'u B grubu (metformin/SÜ/pioglitazon) ve %31'i C grubu (metformin/SÜ/DPP4-İ/SGLT-2İ) olarak görüldü. 3.ayda bakılan HbA1c değerleri arasında gruplar arasında anlamlı fark görülmezken 6.ayda bakılan değerlerde A-C grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0.011$ ). Hastaların VKİ değişimlerine bakıldığında insülin öncesi- sonrası B grubunda ve C grubunda fark anlamlı görüldü ( $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ). Hastaların insüline geçildiğinde kullandıkları insülin dozlarına bakıldı, B-C grupları arasında fark anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). A-C grupları arasında fark anlamlı görüldü ( $p<0,001$ ). Hastaların insüline geçiş esnasında tanı sürelerine bakıldı. B ve C grupları arasında anlamlı fark görüldü ( $p=0,034$ )

**Sonuç:** Günümüzde insülin tedavisi sonrası kombinasyon tedavilerinde metformin dışında yer verilebilecek oral antidiyabetiklerin kullanım oranları düşüktür. Özellikle insülin ile beraber metformine ek olarak SGLT-2i'leri ile en etkin kilo kaybı görülmüştür. Hastaların tedavinin ilk 3 ayında kan şekeri regülasyonunu sağlayacak yeterli insülin dozlarına ulaşmak için hekim duyarlılığının artırılması ve çalışma şartlarının elverişli hale getirilmesi önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Oral antidiyabetik, İnsülin, Diyabetes Mellitus



**ABSTRACT**

**THE EFFECTS OF ORAL ANTIDIABETIC OPTIONS  
INCREASED WITH NEW ORAL ANTIDIABETIC DRUGS ON  
THE CONTROL OF BLOOD SUGAR AFTER INSULIN**

**Aim:** Diabetes Mellitus; It is a metabolic and systemic disease that progresses with an increase in blood sugar as a result of insufficient insulin secretion or insulin resistance. We aimed to investigate the effects of increasing options with OAD, which have recently been used in the treatment of type 2 diabetes, on the time of transition to insulin, blood sugar regulation.

**Materials&Methods:** Data of patients over the age of 18 who were followed up in the internal medicine outpatient clinic of Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital between 1/1/2000-3/15/2021 and diagnosed with type 2 diabetes mellitus were evaluated, and 213 eligible patients were included. For analysis, the Shapiro-Wilk test was used to determine whether the variables showed a normal distribution. Afterwards, the independent t-test was used for normally distributed variables, and the Mann Whitney U test for non-normally distributed variables.

**Results:** 39% of the patients included in the study were group A (metformin/SU), 30% group B (metformin/SU/pioglitazone), and 31% group C (metformin/SU/DPP4-I/SGLT-2I). . While there was no significant difference between the groups between the HbA1c values measured at the 3rd month, the difference was statistically significant between the A-C groups at the 6th month values (**p=0.011**). When the BMI changes of the patients were examined, the difference was significant in the B group and the C group (**p<0.001, p=0.001**). The insulin doses used by the patients when switching to insulin were examined, and the difference was significant between the B-C groups (**p<0.001**). There was a significant difference between groups A-C (**p<0.001**). Diagnosis times of the patients during the transition to insulin were checked. There was a significant difference between groups B and C (**p=0.034**)

**Conclusion:** Today, the rate of use of oral antidiabetics other than metformin in combination therapies after insulin therapy is low. The most effective weight loss was

seen with SGLT-2i in addition to metformin, especially with insulin. It is important to increase the sensitivity of the physician and to make the working conditions suitable in order to reach sufficient insulin doses to ensure blood sugar regulation in the first 3 months of the treatment.

**Keywords:** Oral antidiabetic, Insulin, Diabetes Mellitus



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus; insülin salınımında yetersizlik veya insülin direnci sonucu kan şekerinde yükselme ile seyreden metabolik ve sistemik bir hastalıktır. Günümüzde artmış tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavi hasta bazında bireyselleştirilmiş yapılır ve multifaktöriyel bir yaklaşım olmalıdır. Bu konudaki çalışmalar genellikle tedaviye eklenen tek bir ilacın etkisinin değerlendirilmesi ile sınırlıdır. Biz bireyselleştirilmiş tedaviyi baz alarak (hastaya en uygun kombinasyon tedavileri ile) ister monoterapi isterse kombine olsun kullanılan ilaçların sayısına ve sınıfına bakılmaksızın geçmişin ve günümüzün bize sunduğu imkanların kullanılması ile; İnsüline geçiş zamanında değişim olmuş mudur? Olmuş ise bu değişimin süresi nedir? Eğer insüline geçilmiş ise sonrasında, insüline ek olarak verilen yeni oral antidiyabetikler kan şekeri regülasyonunda ek bir fayda sağlıyor mu? İnsülin tedavi rejimlerinde ve dozlarında yeni oral antidiyabetikler ile birlikte ne gibi değişimler olmuştur? Sorularına yanıt aramak amacı ile gerçek yaşam verilerini ele aldık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİYABETES MELLİTUS

#### 2.1.1. Tanımı

Diyabetes Mellitus (DM); insülin salınımında yetersizlik veya insülin direnci sonucu kan şekerinde yükselme ile seyreden metabolik ve sistemik bir hastalıktır(1). En sık görülen semptomlar; ağız kuruluğu, çok sık idrara çıkma, açlık hissi, ellerde ve ayaklarda uyuşma, halsizlik ve sık idrar yolu enfeksiyonu görülmesidir.

#### 2.1.2. Tanı kriterleri

2018’de güncellenen tanı kriterlerine hemogloblin A1C (HbA1c) dahil edilmiş olup Şekil 1 ile gösterilmiştir

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG [≥8 st açlıkta]	≥126 mg/dl.	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG [75 g glukoz]	≥200 mg/dl.	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C <sup>***</sup>	≥%6,5 [≥48 mmol/mol]	-	-	-	%5.7-6.4 [39-47 mmol/mol]

\*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölçülür. "Aşık DM" tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken "İzole BAG", "İzole BGT" ve "BAG + BGT" için her iki krite'in bulunması şarttır. **\*\*\***Standardize metotlarla ölçülmelidir.

#### Şekil 1: Tanı kriterleri

Şekil Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) DM kılavuzundan alınmıştır.APG: Açlık Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, PG:Plazma Glukozu, DM:Diyabetes Mellitus

## 2.1.3. Etiyoloji

Tablo 4. Diyabette etyolojik sınıflandırma

### I. Tip 1 diyabet

Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta-hücre yıkımı

A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik

### II. Tip 2 diyabet

İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.

### III. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. Beta-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 20. kromozom, HNF-4 $\alpha$  (MODY1)
- 7. kromozom, glukokinaz (MODY2)
- 12. kromozom, HNF-1 $\alpha$  (MODY3)
- 13. kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. kromozom, HNF-1 $\beta$  (MODY5)
- 2. kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2. kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. kromozom, CEL (MODY8)
- 7. kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. kromozom, INS (MODY10)
- Mitokondriyal DNA
- 11. kromozom, neonatal diyabet (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

Tip A insülin direnci, Leprechaunism, Rabson-Mendenhall sendromu, Lipoatrofik diyabet vd.

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

Fibrokalkülöz pankreatopati, hemokromatoz, kistik fibrozis, pankreatit, travma/pankreatektomi, neoplazi

D. Endokrinopatiler

Akromegali, aldosteronoma, Cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, hipertiroidi, somatostatinoma

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

Atipik antipsikotikler, antiviral ilaçlar (HIV tedavisi), beta-adrenerjik agonistler, diazoksit, fenitoin, glukokortikoidler, alfa-interferon, nikotinik asit, pentamidin, proteaz inhibitörleri, tiyazidler, tiroid hormonu, Vacor, diğerleri (posttransplant diyabet)

F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları

Stiff-man sendromu, antiinsülin reseptör antikoları

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (monogenik diyabet formları)

Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram (DIDMOAD) sendromu, Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, Porfiriya, Prader-Willi sendromu, Alström sendromu

### IV. Gestasyonel diyabet

Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.

HNF-1 $\alpha$ : Hepatosit nükleer faktör-1 $\alpha$ , MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4 $\alpha$ : Hepatosit nükleer faktör-4 $\alpha$ , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 $\beta$ : Hepatosit nükleer faktör-1 $\beta$ , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Dezoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF-11: Kruppel-like factor-11, CEL: Carboxyl esterlipase (bile-saly dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

## Şekil 2: Etiyolojik sınıflama

Şekil TEMD DM kılavuzundan alınmıştır. MODY: Monogenik Diyabet

#### **2.1.4. Patofizyoloji**

Beta hücre disfonksiyonuna sekonder endojen glukoz üretiminde artma ile beraber özellikler kaslardan olmak üzere periferik glukoz alımında artış ve insülin direnci ile karakterizedir(2). Tip 2 DM'da özellikle insülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma belirgindir.

#### **2.1.5. Epidemiyoloji**

Dünya çapında 11 yetiştikten 1'inde DM mevcut olup yaklaşık %90 tip 2 DM olarak saptanmıştır(3). Tip2 DM daha çok ilerleyen yaşlarda ortaya çıkmakla beraber adölesan çağda görülmesinin en sık sebebi obezitedir. Uzmanlar DM sıklığının 2040 yılında 415 milyondan 642 milyona çıkacağını öngörmektedir.

#### **2.1.6. Tedavi**

DM tedavisi hasta bazında bireyselleştirilmesi gereken multidisipliner yaklaşım içeren bir tedavi olmalıdır. Önerilmesi gereken ilk yaklaşım yaşam tarzı değişikliği olup hastalar diyetisyene yönlendirilmeli ve diyet yapıları sağlanmalı, egzersize yönlendirilmeli.

##### **2.1.6.1 Oral Antidiyabetikler (OAD)**

###### **Biguanidler (Metformin)**

En önemli türevi olan metformin, 1994 yılında FDA onayı almış en sık kullanılan ilaçlardan biridir. Aynı zamanda Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kılavuzu tarafından önerilen prediyabetik gruptaki tek ilaçtır. Kan şekerini düşürücü etkisi; karaciğerden glukoz üretimini azaltarak, bağırsaklardan emilimi azaltarak ve insülin duyarlılığını arttırarak meydana gelmektedir(3). İştahı kısıtlar, kilo verme açısından nötr kabul edilmekle beraber biraz kilo kaybına da sebep olabilir. Metformin çoğu kılavuzda yaşam tarzı değişikliğinden sonra önerilen ilk ilaçtır. Hipoglisemiye sebep olmaz. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistemle alakalı olup bulantı,

kusma ve ishal gibi etkilerdir ve bu etkilerden kaçınmak için düşük doz ile başlatılıp hasta tolere ettiği sürece doz artımı yapılmalıdır.

Kontrendikasyonlar ise son evre böbrek yetmezliği, son evre karaciğer yetmezliği, laktik asidoz öyküsü, kronik alkol kullanımı öyküsü, ciddi hipoksi durumlarıdır ve bu durumlarda ilaç kesinlikle kullanılmamalıdır(4).

### **Sulfonilüreler (SU)**

SU grubu ilaçlar pankreas beta hücrelerinde adenozin trifosfataz duyarlı potasyum kanallarını glukozdan ilişkisiz kapatarak insülin sekresyonunu arttırlar(5). Maliyetlerinin düşük olması nedeni ile sık tercih edilmekle beraber en korkulan yan etki hipoglisemi olup bu etkileri uzun sürebilir ve bu etkilerden dolayı yaşlı popülasyonda kullanımına dikkat edilmelidir. HbA1c üzerinde %1.25 düşüş etkisi görülmüştür. Yan etkileri arasında hipoglisemi ve buna bağlı baş dönmesi, terleme gibi semptomlar ve bulantı, kusma ve bunun dışında kilo artışıdır(6). Kontrendikasyonları ise SU grubuna allerjisi olan hastalar, tip 1 DM hastalar, ileri derece karaciğer yetmezliği olan hastalardır.

### **Meglitinidler (Glinidler)**

Glinidler SU grubu ilaçlardan yapısal olarak farklıdır ancak etki mekanizması benzer olup insülin sekresyonunu arttırlar ancak SU grubu ilaçlardan maliyet olarak daha yüksek olduğu için daha az tercih edilirler(7). Yan etkileri ve kontrendikasyonları SU grubu ilaçlar ile aynıdır.

### **Tiazolidindionlar (TZD)**

Tiazolidindionlar pioglitazon ve rosiglitazon olarak oluşmaktadır ve asıl etkileri periferik dokulardaki glukoz kullanımını arttırmaktır ve bu etkilerini peroksizom proliferatör reseptör gama (PPAR- $\gamma$ ) üzerinden yağ dokularında yaparlar(8). Rosiglitazon PPAR-gama agonisti olup pioglitazon ise hem PPAR-gama hem PPAR-

alfa agonistidir. Ülkemizde rosiglitazon bulunmamaktadır. En sık görülen yan etkileri ödem, karaciğer enzim artışı, osteoporoz ve sıvı retansiyonuna sekonder kalp yetmezliğidir. Bazı çalışmalar bu grup ilaçların mesane kanserine sebep olduğunu öne sürsede(9) daha sonra yapılan başka çalışmalar böyle bir etkisi olmadığını öne sürmüştür. Kontrendikasyonları ise bu yan etkiler göz önüne alındığında son evre kalp yetmezliği olan hastalar, aktif mesane kanseri olan hastalar, makula ödemi olan hastalardır. Bu ilaç grubundan ülkemizde kullanılan pioglitazon ülkemizde ilk olarak 2005 yılında geri ödeme almış ve kullanıma girmiştir.

### **Alfa-Glukozidaz inhibitörleri**

Bu grupta akarboz ve miglitol yer almakta olup ülkemizde sadece akarboz mevcuttur. Alfa-glukozidaz inhibitörü olan akarboz intestinal karbonhidrat emilimini geciktiren tip 2 DM tedavisinde ek olarak kullanılan ve özellikle tokluk kan şekerini düşürmede etkin bir ilaçtır(10). Hipoglisemi etkisi monoterapi olarak kullanıldığında pek görülmez. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistemle alakalı olup şişkinlik, ishal ve karın ağrısıdır. Karaciğer enzimlerinde artış görülekle beraber bu etki ilaç bırakıldığında geri dönüşümlüdür. Kontrendikasyonlarına bakıldığında barsağın inflamatuvar hastalarında ve emilim bozukluklarında, yine barsağın kronikleşmiş ülserasyonlarında, diyabetik ketoasidozda (DKA), Siroz hastalarında kullanımı uygun olmayıp önerilmemektedir(11)

### **Glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri**

Bu grup ilaçlar tip 2 DM ve obezite tedavisinde kullanılmaktadır. 24 saatlik etkili liraglutid ve haftalık etki süresi olan eksenatid bu grupta yer almaktadır. GLP-1 ve gastrik inhibitör peptid (GIP) inkretin hormonlardır ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) tarafından inaktive edilirler ve inkretin etki ile oral glukoz yüklenmesi sponrası insülin sekresyonunu stimüle ederler(12). Kan şekeri çok yükseldiği zaman pankreas alfa hücrelerinden glukagon salımını inhiber ederler ve gastrik boşalmayı geciktirirler. Subkutan formları mevcut olup aynı zamanda kilo vermede etkileri yüksektir. Yan etki olarak en sık bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem üzerinedir. Pankreatit açısından dikkatli olunmalıdır ve pankreatit öyküsü olan

hastalarda kullanılmamalıdır. Kendisinde veya aileinde medüller tiroid kanseri öyküsü olan hastalar liraglutid kullanmamalıdır(13)

### **Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP4-İ)**

DPP4-İ gliptinler olarak bilinir ve tip 2 DM tedavisinde yetişkinlerde kullanılan bir grup ilaçtır. Bu ilaçlar yemek alımı sonrası bağırsak üzerinden glukoz dengesinde etkili inkretin hormon aracılığıyla etki ederler. DPP4 enzimi inhibisyonu ile GLP-1 ve GIP hormonları seviyesi artar ve pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonu artar ve glukoz seviyesi azalır(14)Bu grupta Amerika’da onay almayan sadece vildagliptindir. Yan etki insidansları düşüktür (hipoglisemi dahil).Sitagliptin ve saksagliptinle üst solunum yollarında enfeksiyon, nazofarenjit görülebilmektedir.Bunun dışında baş ağrısı, eklem ağrıları görülebilmektedir.Çok az bildirilmekle beraber sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin ile birlikte nekrotizan ve nonnekrotizan akut pankreatit bildirilmiştir (15). Kontrendikasyonları ise tip 1 DM, pankreatit geçirme öyküsü olan hastalar, böbrek yetmezliği ve saksagliptin ve alogliptin için kalp yetmezliğidir. Linagliptinin en büyük avantajı böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde kullanılabiliyor olmasıdır.

### **Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörleri (SGLT2-İ)**

Bu grup ilaçlar proksimal renal tübülden glukoz reabsorbsiyonunu inhibe ederek etki ederler ve bunun sonucunda idrarla glukoz atılımı artar ve glukozun kan seviyesi azalır. SGLT-2 böbrekten glukoz reabsorbsiyonundan sorumlu majör enzimdir(16). Gösterdikleri etki insüline bağımlı değildir. Mütevazi kilo verimine sebep olurlar. Özellikle Kardiovasküler hastalığın eşlik ettiği gruplarda tercih edilmelidirler. Empagliflozin ile yapılan çalışmada, kardiyak açıdan riskli tip 2 DM hastalarda tedaviye empagliflozin eklendiğinde kalp yetersizliğine bağlı hastanede yatışın azaldığı gözlenmiştir(17). Yan etki olarak üriner enfeksiyonlar, genital mantar enfeksiyonları, sıvı kaybı, öglisemik DKA görülmektedir.Çok nadir Fournier gangreni bildirilmiştir. Kontrendikasyonlarına bakıldığında tip 1 DM, ileri böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

### 2.1.6.2 İnsülin Tedavisi

İnsülin analoglarının 1996 yılında piyasaya sürülmesi ile tip 1 ve tip 2 DM tedavisinde seçenekler genişlemiştir. İnsan insülin analoglarının üretimine ve geliştirilmesine rekombinant deoksiribo nükleik asit (DNA) teknolojisi olanak sunmuştur(18).

Yeterli OAD kullanımına rağmen kan şekerinde istenilen kontrol sağlanamadığında devreye insülin tedavisi girmelidir. Tek başına veya kombine tedaviler hasta bazında tercih edilebilir.

**1-Hızlı Etkili İnsülin Analogları:** Etkileri yaklaşık olarak on beş dakikada başlar, bunu takiben yaklaşık 1 saatte pik yapar ve totalde yaklaşık olarak 5 saatte etkisi sonlanır.

**Lispro:** İnsülinin aminoasit diziliminde prolin ve lizinin tersine çevrilmesinden kaynaklanır. Yemekten 15 dakika önce veya yemekten ivedilikle hemen sonra subkutan olarak kullanılmalıdır. En sık advers etki olarak hipoglisemi görülür ve gebelikteki kategorisi B olarak belirtilmiştir ama bununla birlikte gebelerle alakalı yeterli çalışma yoktur(19).

**Aspart:** İnsülin diziliminde prolin yerine aspartik asit içerir. Lispro gibi yemekten yaklaşık 5-10 dk önce subkutan yapılmalıdır. Her insülinde olduğu gibi en sık görülen yan etki hipoglisemidir. Doza bağlı potasyum düşüklüğü yapabilir(20).

**Glulisin:** Dizilimde 3B konumunda olan aspargin lizin ile ve 29B konumunda olan lizin ise glutamik asit ile değiştirilir ve glulisin oluşur. Yemekten 20 dakika öncesinde subkutan yapılmalıdır. Tüm hızlı etkililer gibi en sık görülen yan etkisi hipoglisemidir(21).

**2-Kısa etkili insülin analogları:** Bu grupta regüler insülin yer almaktadır. Etkisi yaklaşık 30-60 dk gibi bir sürede başlar, 2-4 saatte yaklaşık pik etkisi gösterir ve total etki süresi yaklaşık 5-8 saattir. Yemekten 30-40 dakika kadar önce subkutan şekilde uygulanmalıdır. İntravenöz şekilde de verilebilmekte olup potasyum açısından yakın takip önerilir. Yan etkilere bakıldığında injeksiyon yerinde kızarıklık, hipersensitivite reaksiyonları, hipoglisemive hipokalemi görülebilir ve yakın takip edilmelidir. Hipersensitivite öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır(22).

**3-Orta etkili insülin analogları:** Nötral protamin hagedorn (NPH) bu grupta bulunmaktadır. Hagedorn ismi bu insülini bulan kişiye aittir. İnsan insülininin izopan şeklinde süspansiyon formudur ve protamin ve çinko senteziyle oluşmaktadır. Hepatik glukoz sentezini uyararak etki gösterir. Etkisi yaklaşık olarak 1-3 saatte başlamakta olup pik süresi yaklaşık 4-8 saati bulmaktadır ve total etki süresi 6-10 saattir. Bütün insülinlerde olduğu gibi en korkulan yan etki hipoglisemi gelişme riskidir. Akşam dozları sonrasında gece hipoglisemisine sebep olabilir (noktürnal). Akşam dozu sonrasında sabah hiperglisemi görülebilir ve bunu idare etmek için akşam dozu gece yatmadan önce verilmesi önerilir. Hipersensitivite öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır(23).

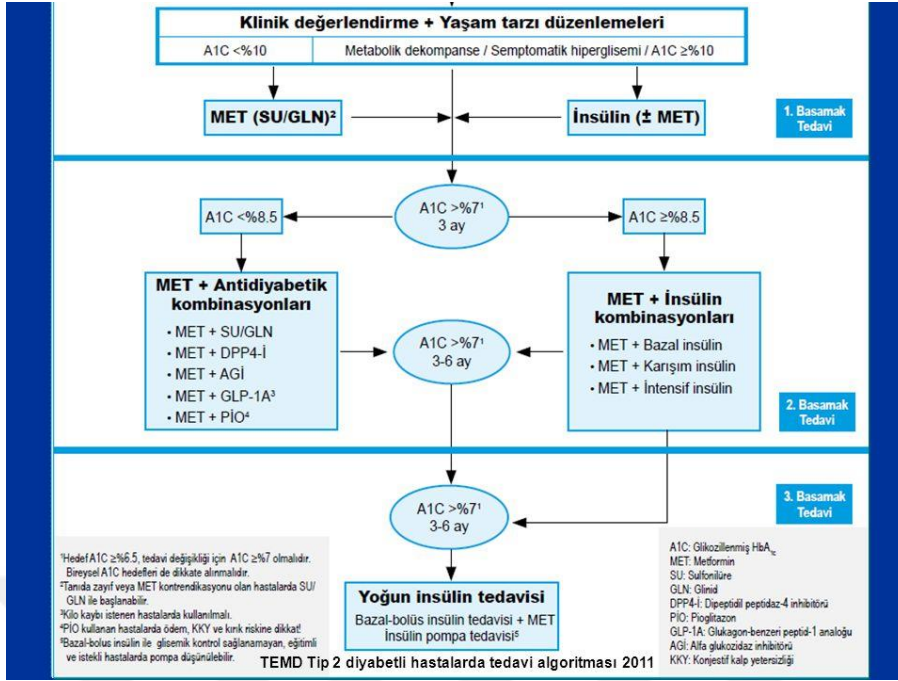
**4-Uzun etkili insülin analogları:** Bu grupta detemir ve glarjin yer almaktadır.

**Detemir:** İnsülininin 30.pozisyonunda yer alan treoninin yerine yağ asidi olan miristik asit geçmesiyle elde edilir. Nötral potansiyel hidrojen (PH) içinde çözünme özelliği olup bunun sayesinde subkutan enjeksiyon sonrası likid formda kalabilmektedir ve bu sayede glisemik kontrolde azalın değişkenlik sağlanır. Yaklaşık etki başlangıcının süresi 3-4 saattir, toplam etki süresi ise 24 saati bulmakta olup genelde günde tek doz kullanılır. Pik etkisi bulunmamaktadır. Hipoglisemi açısından dikkat edilmelidir(24). Gebe hastalarda güvenle kullanılabilir.

**Glarjin:** A zincirinde yer alan asparajine bir adet glisin eklenmesi ve B zincirinde yer alan treonine iki adet arginin eklenmesi ile oluşur. Yaklaşık etki süresinin başlangıcı 1.5 saat olup detemir gibi pik etkisi yoktur ve 24 saati buşlan etki süresi vardır. Yine detemir gibi en sık görülen advers etki hipoglisemi olup doz ayarı yapılmalıdır(25).

**5-Mix Tip insülin analogları:** Türkiye’de kullanılan karışım tip analoglara baktığımızda; kısa regülerle NPH kombinasyonu, çok kısa lispro ile beraber orta lisprove çok kısa aspartla beraber orta formu mevcuttur.

Diyabetes mellitus tedavisi hasta bazında bireyselleştirilmeli ve HbA1c, kan şekeri, hasta yaşı, böbrek fonksiyon testleri gibi etkenler doğrultusunda basamak tedaviler ile yaklaşılmalıdır.Tedavi yaklaşım algoritması Şekil-3 de gösterilmiştir.



**Şekil 3: DM Tedavi Algoritması**

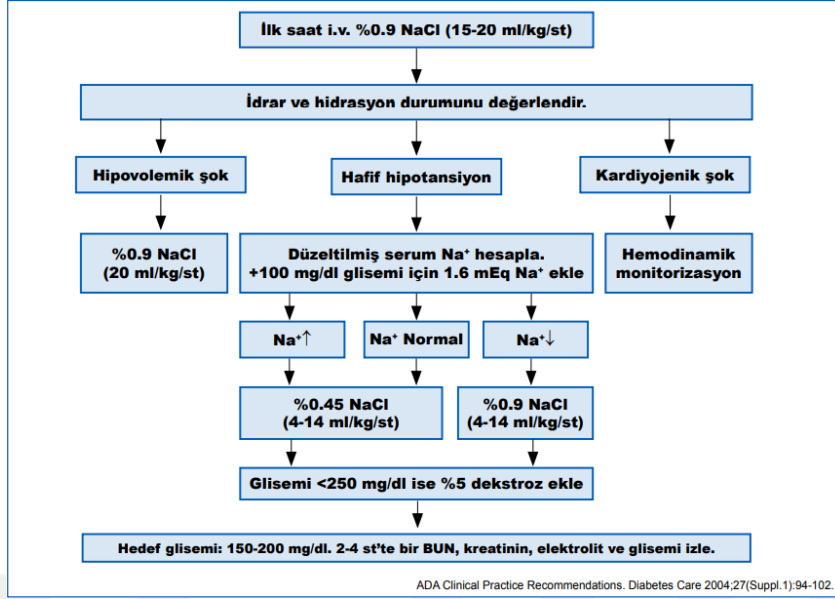
Şekil TEMD kılavuzundan alınmıştır.

## 2.1.7 DM Komplikasyonları

### 2.1.7.1: Akut Komplikasyonları

**Hipoglisemi:** Plazmadaki glukoz düzeyinin 70'in altında olması ile tanımlanmaktadır. Semptomlar genelde 55'in altına düşünce görülmeye başlar ve bu semptomlar ; baş dönmesi hissi, terleme, çarpıntı ve benzeri semptomlardan oluşmaktadır. Özellikle DM ile tedavide glinid grubunda, sülfanilürelere ve insülin tedavisinde görülmekte olup özellikle sülfanilüre kullanımı sonrası ekişi uzun şgrmekte olup hastaların gerekirse hastane koşullarında takip edilmesi gerekir.İnsülin kullanan hastalarda doz ayarı yapılmalıdır(26).

**Diyabetik Ketoasidoz :** Kortizol, glukagon gibi insüline karşı artmış hormonlar ve insülin eksikliği, periferde olan insülin direnci sonucu kan şekerinde yükselme, vücutta belirgin sıvı kaybı, elektroiltlerde bozulma ve artan keton ile karakterizedir. Acil bir durum olup hastane koşullarında yatarak tedavi gerektirir(27). Tedavi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve tedavi enasında dikkat edilmesi gerekenler Şekil-4 de gösterilmiştir.



**Şekil 4: DKA Tedavi yaklaşımı**

Şekil TEMD kılavuzundan alınmıştır.

**Hiperosmolar Non-Ketotik Koma:** Kan şekeri yüksekliği, keton artışının minimal olması ve özellikle belirgin osmolarite artışı ile karakterizedir. Vücuttan olan sıvı kaybı DKA'ya kıyasla çok daha fazladır. Glukoz düzeyi  $600 \text{ mg/dl} <$  ve plazmanın efektif osmolaritesi  $320 \text{ mosm/l} <$  olması tanı kriterleri arasında sayılmaktadır(28).

**Laktik Asidoz:** Laktik asit fizyolojik olarak normalde vücutta bulunmakla beraber yapım artışı ve vücutta miktarının artması aynı zamanda vücutta hemodinaminin bozulmakta olduğunun önemli göstergesidir. Dokularda perfüzyonun azaldığını gösterir. Nadiren de olsa metformin kullanan hastalarda görülebilmektedir(29).

### 2.1.7.2: Kronik Komplikasyonlar

#### Mikrovasüler Komplikasyonlar

**Nefropati:** Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebepleri arasında yer almaktadır. Albüminüri ve glomerüler filtrasyonda düşüş ile karakterizedir. DM hastalarının yaklaşık olarak %40'ında görülmektedir. DM hastalık süresinin uzun olması ve hastalığın kontrolsüz olması, eşlik eden hipertansiyon varlığı nefropati gelişimini artırır. 24 saatlik idrarda 300 mg dan fazla albüminüri

görülmesiyle tanı konulabilir. 5 evreden oluşmakta olup son evrede artık hastalar diyaliz tedavisine kadar gitmektedirler(30).

**Retinopati:** Diyabetes Mellitusun en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu ve yaşlılarda körlüğün en sık sebeplerinden biridir. Kan şekeri kontrolünün sağlanması ve hastalığın erken tanısı tedavi sürecinde önemlidir. Tip 2 DM tanısı alan hastalarda mutlaka göz muayenesi önerilmelidir. Maküla ödemi en sık görülen etkilerden biridir. Tedavide lazer veya antivasküler endotelial büyüme faktörü uygulanabilir. İyi kan şekeri kontrolü ve rutin göz muayenesi takipte önemlidir(31).

**Nöropati:** Periferik sinir sistemi disfonksiyonu ile karakterizedir. Ekstremitelerde yanma, uyuşma gibi şikayetler ile karakterizedir. Hastaların bir kısmında semptom görülmemektedir. Periferik nöropatinin en sık nedeni Diyabettir. Özellikle vücutta en sık alt ekstremitelerde tutulum görülmekte olup azen hastaların DM tanısı almasında başlangıç semptomu olarak bile görülebilmektedir. Tip 2 DM'li hastalarda tanıdan itibaren 5 yıl içinde tarama yapılmalıdır. Otonomik nöropati de sık görülmektedir ve tansiyon düşüklüğü, inkontinans, bulantı, karpal tünel sendromu görülebilmektedir(32).

### **Makrovasküler Komplikasyonlar**

**Koroner Arter Hastalığı:** DM tanılı hastaların en sık ölüm nedenlerinden biri koroner arter hastalığıdır. Miyokardın iskemisi sık görülmekte olup bu sessiz bir tablo ile de gidebilir. Miyokard enfarktüsünün de en sık sebeplerinden biridir. Diyabeti olmayan hastalarda görülen ateroskleroz oranı diyabetik hastalara göre daha azdır. Eşlik eden hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi varlığı riski arttırır. Koroner arter hastalığı riski olmayan veya normal koroner arterleri olan diyabetik hastalarda bile endotel disfonksiyonu gösterilmiştir(33). DM tanılı hastalarda özellikle 3 yılda bir elektrokardiyografi (EKG) ile kardiyak açıdan takip yapılmalıdır.

**Periferik Arter Hastalığı:** DM, periferik arter hastalığının en sık sebeplerinden biridir. Ekstremitelerde arterlerinde ateroskleroz ile seyrederek. Sigara kullanan hastalarda risk daha fazladır(34). Diyabetin süresi ve seyri bu hastalığı etkilemektedir. Klodikasyon ve ülserlerle seyrederek. DM ve periferik arter hastalığının beraber olması koroner arter hastalığı riskini daha da arttırır. Yaşam tarzı değişikliği

bu hastalarda çok önemlidir. Özellikle sigara kullanımından kaçınılmalıdır ve iyi bir kan şekeri kontrolü sağlanmalıdır.

**Serebrovasküler Hastalık (SVH):** Diyabeti olan hastalarda iskemik SVH riski diyabeti olmayanlara göre iki kat fazladır(35). Özellikle diyabeti olan kadın hastalarda erkeklere göre daha fazladır. Özellikle dislipidemi, endotel disfonksiyonu, koagülasyon bozuklukları carotis tıkanmalarının sıklığını artırır. Bunla beraber kan şekeri düşürücü tedavilerin inme riskini azalttığı söylenememle beraber geçici iskemik atakları azaltabilir.



## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ

Bu çalışma retrospektif araştırma yapılmış bir çalışmadır.

### 3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

Çalışma hastanemizde etik kurulu onayı alındıktan sonra yapılmaya başlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Profesör Doktor Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi'nde dahiliye polikliniğinde takip edilen hastaların dosyalarından 1 Ocak 2000 – 15 Mart 2021 tarihleri arasından 18 yaş üstü tip 2 DM hastaların poliklinik epikrizleri ve e-nabız sistemleri üzerinden tespit edilmiştir.

### 3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırma için yaklaşık 250 hastaya retrospektif olarak bakılmış olup dahil edilme kriterlerine bakıldığında uygun 213 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan onam formu bilgilendirilmiş ve onay alınmıştır.

#### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

- Çalışma bilgisi verildikten sonra katılmayı kabul etmiş hastalar
- Yaşı 18'den büyük olan hastalar
- Tip 2 DM tanısı olan hastalar

#### **Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:**

- Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalar
- Kortikosteroid kullanımı olan hastalar
- Malignitesi olan hastalar
- Tip 1 DM tanısı olan hastalar
- Gebe ve emziren hastalar

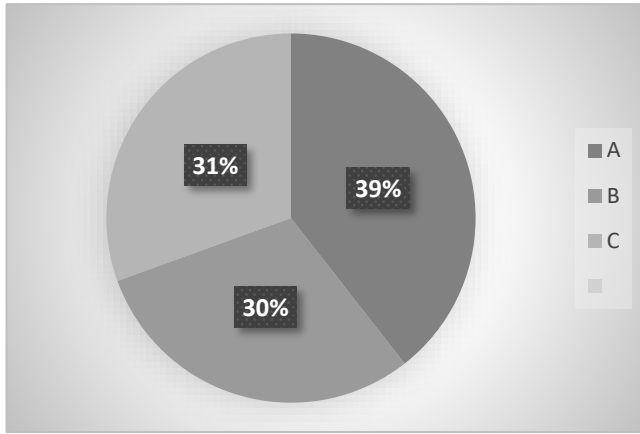
- GLP-1 analogu kullanan hastalar

### 3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

18.04.2022 tarihinde E-48670771-514.99 nolu etik kurul onayı alınmış olup çalışmaya öyle başlanmıştır. 1 Ocak 2000-15 Mart 2021 tarihleri arasında S.B.Ü. Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesinin dahiliye polikliniğinde takip edilen ve tip 2 diyabetes mellitus tanıları olan 18 yaş üstü hastaların elektronik kayıtları değerlendirmeye alınmıştır. Diyabetes mellitus tanılı hastaların hastane bilgi sisteminde olan dosyalarından klinik ve laboratuvar özellikleri (HbA1c, c peptid, üre, kreatinin, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserid (TG), kolesterol, boy, kilo), yaş, cinsiyet, meslek, ek hastalıkları (diyabet, hipertansiyon, akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, immünsüpresyon, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, serebrovasküler hastalık, obezite), kullanılan ilaçlar kaydedilmiştir. Bu vakalar içinde eski tedaviler altında hastanemizde tanı alan ve takip edilen ve güncel tedavi seçenekleri ile takip edilenler ayrılmıştır. Bu şekilde yeni tedavi seçeneklerinin insüline geçiş zamanı ve kan şekeri kontrolüne etkileri belirlenecektir. Bu çalışmada SPSS bilgisayar programı (Statistical Package for the Social Sciences) analiz için kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanılmış olup normal dağılım göstermeyenler için medyan ve çeyrekler arası aralıklar kullanıldı. Kategorik olan değişkenler mutlak sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. Analiz işlemi esnasında ilk olarak Shapiro-Wilk testi ile değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğine bakılmıştır. Sonrasında normal dağılım gösteren değişkenlerde gruplar ikili karşılaştırılırken bağımsız t testi kullanılmış olup normal dağılım göstermeyen değişkenlerde gruplar ikili karşılaştırılırken Mann Whitney U testi ile değerlendirme yapılmıştır. Kategorik olan değişkenler için ise Ki-kare testi kullanılmıştır. En son elde edilen sonuçlarda anlamlı olup olmadığına  $p < 0.05$  düzeyinde bakılmıştır.

## 4.BULGULAR

Hastanemiz dahiliye polikliniğinde yapılan araştırma sonucu 213 hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olarak alındı. Bu hastaların tamamı tip 2 DM tanısı almış olup bir süre oral antidiyabetik tedavi ile izlenmiş ve sonrasında insülin tedavisine geçilmiş hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastalar A-B-C olarak üç gruba ayrıldı. A grubu hastalar insüline geçilene kadar sadece metformin ve/veya sulfanilüre kullanan hastalardan oluşmaktaydı ve alınan hastalar 2000 yılından itibaren alındığı için 2000’li yılların başında elimizde bu iki grup dışında pek bir seçenek yoktu. B grubu hastalar metformin ve/veya sulfonilüre ve/veya pioglitazon kullanan hastalardan oluşmakta ve pioglitazon grubu ilaçlar ülkemize 2006 yılı civarında girdiği için bu hasta grubu ise 2006 yılından sonraki olan hastaları kapsamaktaydı. C grubu hastalar ise metformin ve/veya sulfanilüre ve/veya pioglitazon ve DPP4-İ ya da SGLT2-İ ikilisinden en az birini kullanan hastalardan oluşmaktaydı. DPP4-İ ve SGLT2-İ etkenler açısından farklılık gösterse de ortalama 2015 yılı civarında ülkemizde kullanılmaya başlanmış olup bu grup hastalar ise 2015 yılından günümüze kadar olan hasta grubunu oluşturuyor diyebiliriz. A grubu 84 hastadan, B grubu 64 hastadan ve C grubu 65 hastadan oluşmaktaydı (Şekil-5).



**Şekil 5:Grupların Yüzde Dağılımı**

A grubunda hastaların 57’si kadın ve 27’i erkek olup B grubunda hastaların 36’sı kadın ve 28’i erkek olup C grubunda ise hastaların 37’si kadın ve 28’i erkekti. A-B, A-C ve B-C grupları arasında yapılan istatistik sonucunda dağılım açısından cinsiyette anlamlı fark görülmedi. P değerleri sırası ile 0.232 (A-B), 0.254 (A-C), 0.939 (B-C). (Tablo-1)

Hasta gruplarında öncelikle insüline geçmeden önce değerlere bakıldı. Düzenli dağılmayan trigliserid ve albümin/kreatinin oranı saptandı. İnsüline geçmeden önce grupların vücut kitle indekslerinde (VKİ) A-B ve A-C grupları arasında anlamlı fark saptanmazken B-C (**p=0.02**) grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. LDL düzeylerine bakıldığında A-B ve A-C grupları arasında anlamlı fark görülmemiş olup B-C grupları arasında fark anlamlı bulundu (**p= 0.02**). Trigliserid düzeylerine bakıldığında A-B ve B-C arasında fark anlamsız görülmüş olup A-C arasında fark anlamlı saptandı (**p=0.004**).

HDL düzeyleri arasında A-C ve B-C grupları arasında fark anlamsız görülmüş olup A-B grupları arasında fark istatistiksel anlamlı olarak saptandı (**p=0.003**). Total kolesterol düzeylerine bakıldığında A-C ve B-C grupları arasında anlamlı fark saptanmazken A-B grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.003**). Açlık ve tokluk kan şekerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Kreatinin düzeyine bakıldığında A-B grupları arasında fark görülmezken A-C (**p<0.001**) ve B-C (**p<0.001**) grupları arasında anlamlı fark görüldü. Albümin/kreatinin oranına bakıldığında A-B ve A-C grupları arasında anlamlı fark görülmezken B-C grupları arasında istatistiksel fark anlamlı bulundu (**p=0.001**). Hastaların c-peptid düzeylerinde ve insüline geçiş esnasında bakılan HbA1c değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. İnsüline geçiş esnasında diabet tanısı yıllarına bakıldığında A-B ve A-C grupları arasında anlamlı fark görülmezken B-C grupları arasında fark anlamlı görüldü (**p=0.034**). (Tablo-1)

**Tablo 1:İnsüline geçiş öncesi değerlerin karşılaştırılması**

	1.grup (A) n=	2.grup (B)	3.grup(C)	A-B P	A-C p	B-C p
VKI-1 (kg/m <sup>2</sup> )	28,7±4,9	29,2±4,4	27±4,42	0,53	0,27	<b>0,02</b>
SEX(F/M)	57/27	36/28	37/28	0,232	0,254	0,939
LDL (mg/dL)	119,6±38,8	138,1±44,8	105±40,5	0,008	0,29	<b>0,02</b>
TG (mg/dL)	137(97,5-169,5)	156(100,5-211)	158(121-242)	0,110	<b>0,004</b>	0,251
HDL (mg/dL)	45,4±8,04	50,3±11,8	44,3±11,3	<b>0,003</b>	0,51	0,51
TK(mg/dL)	196±41	222±54	188±46,3	<b>0,001</b>	0,25	0,25
AKŞ(mg/dL)	210±64,5	211,5±64,4	217±64,6	0,88	0,48	0,48
TKŞ(mg/dL)	302,3±70,9	291±63,8	316±85,5	0,33	0,25	0,25
Kreatinin (mg/dL)	0,90±0,18	0,94±0,16	0,68±0,14	0,23	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Albümin / kreatinin(mg/L)	14,5(0-52,7)	10,3(0-29,2)	26(10,1-59,5)	0,322	0,02	<b>0,001</b>
Cpeptid(µg/L)	2,72±0,80	2,4±0,2	2,68±1,07	0,67	0,94	0,75
HbA1c(%)	9,7±1,2	9,7±1,2	10,0±1,07	0,93	0,13	0,19
SÜRE (yıl)	8,1±5,2	7,8±4,8	9,38±3,24	0,74	0,70	<b>0,034</b>

VKI:Vücut Kitle İndeksi, F:Female, M: Male, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, TG: Trigliserid, TKŞ: Tokluk Kan Şekeri, TK:Total Kolesterol, AKŞ: Açlık Kan Şekeri; Anlamlı p değerleri koyu punto olarak verilmiştir.

Grupların OAD kullanımlarına bakıldı.Yüzde ve sayısal değerleri insülin öncesi (Tablo-2) ve insülin sonrası (Tablo-3) aşağıda verilmiştir. İnsülin öncesi tüm gruplarda Metformn kullanımı %100 olup insülin sonrası da en çok devam edilen OAD metformin olarak görüldü.

**Tablo 2: İnsülin öncesi OAD dağılımı**

	A	B	C
METFORMİN N(%)	84(%100)	64(%100)	65(%100)
SÜLFONİLÜRE N(%)	55(%65,5)	37(%57,8)	39(%60)
GLİNİD N(%)	26(%31)	17(%26,6)	1(%1,5)
AKARBOZ N(%)	33(%39,3)	9(%14,1)	5(%7,7)
DPP4-i N(%)	-	-	64(%98,5)
SGLT2-i N(%)	-	-	46(%70,8)
PIOGLİTAZON N(%)	-	64(%100)	13(%20)

**Tablo 3: İnsülin sonrası devam edilen OAD dağılımı**

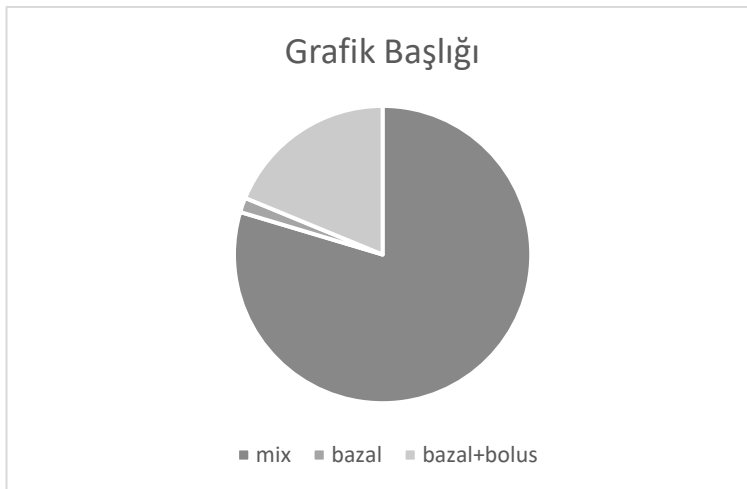
	A	B	C
METFORMİN N(%)	81(%96,4)	64(%100)	64(%98,5)
SÜLFONİLÜRE N(%)	1(%1,2)	2(%3,1)	-
GLİNİD N(%)	6(%7,1)	5(%7,8)	-
AKARBOZ N(%)	13(%15,5)	5(%7,8)	-
DPP4-İ N(%)	-	-	19(%29,2)
SGLT2-İ N(%)	-	-	12(%18,5)
PIO N(%)	7(%8,3)	15(%23,4)	-

Hastaların kullandıkları insülinler değerlendirmeye alındı. A grubunda hastaların %84,5'inin mix insülin, %2,4'ünün bazal insülin, %13,1'inin bazal+bolus insülin kullandığı görüldü (şekil-6)



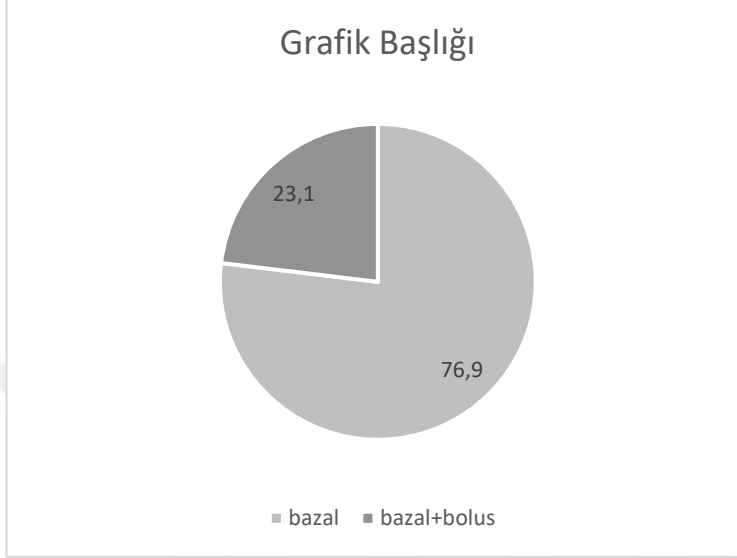
**Şekil 6: A grubu insülin kullanımı**

B grubunda hastaların %79,7'sinin mix insülin, %1,6'sının bazal insülin, %18,8'inin bazal+bolus insülin kullandığı görüldü (şekil-7).



**Şekil 7: B grubu insülin dağılımı**

C grubunda hastaların %76,9'unun bazal insülin, %23,1'inin bazal+bolus insülin kullandığı görüldü (şekil-8).



**Şekil 8: C grubu insülin dağılımı**

İnsüline geçtikten sonra hastaların 3 ve 6.ayda HbA1c değerlerine bakıldı. Hastalar hedef HbA1c ( $\leq 7$ ) değerine ulaşmış olup ulaşmadığına göre kıyaslandı.3.ayda bakılan HbA1c değerleri arasında gruplar arasında anlamlı fark görülmezken 6.ayda bakılan değerlerde A-B ve B-C grupları arasında anlamlı fark görülmezken A-C grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0.011$ ) (Tablo-4).

**Tablo 4: HbA1C 3-6.ay dağılımları**

	A HASTA SAYISI	B HASTA SAYISI	C HASTA SAYISI	A-B p	B-C p	A-C p
3.AY HEDEF	16	7	6	0,177	0,747	0,094
6.AY HEDEF	25	16	8	0,521	0,064	<b>0,011</b>

İnsüline geçtikten 3 ay sonra bakılan değerlerde hedef HbA1c'ye ulaşan A grubunda 16 hasta olup bu grubun %19 unu oluşturmaktayken 68 hasta (%81) hedef değere ulaşamadı. B grubunda 7 hasta hedefe ulaşmış olup bu hasta grubunun %10.9'unu oluşturmaktayken 57 hasta (%89.1) hedef değere ulaşamadı. C grubunda ise 6 hasta hedefe ulaşmış olup bu grubun %9.2'sini oluşturmaktayken 59 hasta (%90.8) hedef değere ulaşamadı. İnsüline geçtikten 6 ay sonra bakılan HbA1c değerlerinde hedef değere ulaşan hasta sayısı A grubunda 25 olup bu grubun %29.8 ini oluşturmaktayken 59 hasta (%70.2) hedefe ulaşamadı. B grubunda 16 hasta hedefe ulaşmış olup bu grubun %25'ini oluşturmaktayken 48 hasta (%75) hedef değere ulaşamadı. C grubunda ise 8 hasta hedefe ulaşmış olup bu grubun %12,3'ünü oluşturmaktayken 57 hasta (%87.7) hedef değere ulaşamadı. Hedef TEMD kılavuzundan bakılarak  $\leq 7$  olarak belirlenmiştir.

Hastalar insüline geçtikten sonra takiplerinde bakılan biyokimya değerleri ve VKİ öncesi ile kıyaslanarak tekrar değerlendirildi. Öncesi ve sonrası P değerleri karşılaştırıldı ve bu karşılaştırma grupların kendi içinde yapıldı.

LDL düzeylerine bakıldığında A grubunda insülin öncesi ve sonrası fark anlamsız bulunmuş olup B grubunda fark insülin öncesi ve sonrasında anlamlı görüldü ( $p < 0.001$ ). C grubunda da aynı şekilde öncesi ve sonrasında fark anlamlı görüldü ( $p = 0.002$ ). HDL düzeylerine bakıldığında A, B ve C grupları arasında insülin öncesi ve sonrasında anlamlı fark görülmedi. Total kolesterol düzeylerine bakıldığında A grubunda insülin öncesi ve sonrası fark anlamsız bulunmuş olup B grubunda fark insülin öncesi ve sonrasında anlamlı görüldü ( $p = 0.001$ ). C grubunda

da aynı şekilde öncesi ve sonrasında fark anlamlı görüldü ( $p<0.001$ ). AKŞ düzeylerine bakıldığında A grubunda insülin öncesi ve sonrası fark anlamlı görüldü ( $p<0.001$ ). B grubunda fark insülin öncesi ve sonrasında anlamlı görüldü ( $p<0.001$ ). C grubunda da aynı şekilde öncesi ve sonrasında fark anlamlı görüldü ( $p<0.001$ ). Tokluk kan şekeri (TKŞ) düzeylerine bakıldığında A grubunda insülin öncesi ve sonrası fark anlamlı görüldü ( $p<0.001$ ). B grubunda fark insülin öncesi ve sonrasında anlamlı görüldü ( $p<0.001$ ). C grubunda da aynı şekilde öncesi ve sonrasında fark anlamlı görüldü ( $p<0.001$ ). Kreatinin düzeylerine bakıldığında A, B ve C grupları arasında insülin öncesi ve sonrasında anlamlı fark görülmedi. Alb/kreat düzeylerine bakıldığında A grubunda insülin öncesi ve sonrası fark anlamlı görülmedi. B grubunda fark insülin öncesi ve sonrasında anlamlı görüldü ( $p=0.008$ ). C grubunda da aynı şekilde öncesi ve sonrasında fark anlamlı görülmedi. Hastaların kilo değişimlerine bakıldığında A grubunda insülin öncesi ve sonrası fark anlamsız bulunmuş olup B grubunda fark insülin öncesi ve sonrasında anlamlı görüldü ( $p<0.001$ ). C grubunda da aynı şekilde öncesi ve sonrasında fark anlamlı görüldü ( $p<0.001$ ). Hastaların VKİ değişimlerine bakıldığında A grubunda insülin öncesi ve sonrası fark anlamsız bulunmuş olup B grubunda fark insülin öncesi ve sonrasında anlamlı görüldü ( $p<0.001$ ). C grubunda da aynı şekilde öncesi ve sonrasında fark anlamlı görüldü ( $p=0.001$ ). (Tablo 5)

**Tablo 5 : İnsülin öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması**

	A			B			C		
	ÖNCESİ	SONRAS I	P	ÖNCESİ	SONRAS I	P	ÖNCESİ	SONRAS I	P
LDL (mg/dL)	119±38	110±34	0,077	138±44	119±38	<b>&lt;0,001</b>	105±40	95±33	<b>0,002</b>
HDL (mg/dL)	45±8	46±10	0,399	50±11,8	49±11,9	0,268	44±11	42±9	0,176
TK (mg/dL)	196±41	188±84	0,140	222±54	202±47	<b>0,001</b>	188±46	172±47	<b>&lt;0,001</b>
AKŞ (mg/dL)	209±64	160±49	<b>&lt;0,001</b>	211±64	172±45	<b>&lt;0,001</b>	217±64	175±55	<b>&lt;0,001</b>
TKŞ (mg/dL)	302±70	221±59	<b>&lt;0,001</b>	291±63	222±46	<b>&lt;0,001</b>	316±85	229±68	<b>&lt;0,001</b>
KREATİ NİN (mg/dL)	0,908±0,1 89	0,914±0, 185	0,744	0,94±0,1 65	0,92±0,1 68	0,434	0,68±0,1 4	0,69±0,1 6	0,363
ALBUMİ N/KREA TİNİN (mg/L)	61±148	91±258	0,056	33±70	64±125	<b>0,008</b>	50±71	60±104	0,328
KİLO (kg)	75,15±13, 48	75,68±13 ,01	0,095	79±13,6	80±13,3	<b>&lt;0,001</b>	77±13	76±12	<b>&lt;0,001</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,7±4,98	28,9±4,9 0	0,070	29,2±4,4 6	29,7±4,3 3	<b>&lt;0,001</b>	27±4,4	26±4,2	<b>0,001</b>

VKI: Vücut Kitle İndeksi, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, TKŞ: Tokluk Kan Şekeri, TK: Total Kolesterol, AKŞ: Açlık Kan Şekeri,; Anlamlı p değerleri koyu punto olarak verilmiştir.

Hastaların insülin öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılırken deltalara bakıldı. Grupların kendi içerisinde insülin öncesi ve insülin sonrası değerlendirilen parametrelerinin yüzde değişimi hesaplandı ve bu değişim delta olarak ifade edildi. Delta = $((X2-X1/X1)*100)$ .

Vki deltasına bakıldığında A-B grupları arasında anlamlı fark saptanmazken A-C (**p<0,001**) ve B-C (**p<0,001**) grupları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. LDLdelta değerine bakıldığında A-B, B-C, A-C grupları arasında anlamlı fark görülmedi. Trigliceriddelta değerlerine bakıldığında ise A-B, B-C grupları arasında anlamlı fark görülmezken A-C arasında fark anlamlı saptandı(**p<0,001**). HDLdelta değerlerine baktığımız zaman grupların arasında fark anlamsız görüldü.Total kolesteroldelta değerlerinde gruplar arasında fark anlamsız olarak sonuçlandı.Açlıkdelta ve toklukdelta kan şekerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Kreatinindelta değerlerinde grplar arasında fark anlamlı görülmedi. Albümin/kreatinin oranı deltasına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Hastaların HbA1c 3.ay delta değerlerinde A-B ve B-C grupları arasında anlamlı fark görülmezken A-C grupları arasında fark anlamlı saptandı(**p<0.019**) (Tablo 6)

**Tablo 6 : Delta değerlerinin karşılaştırılması**

	1.grup (A) BASELİNE-3.AY DEĞİŞİM	2.grup (B) BASELİNE-3.AY DEĞİŞİM	3.grup(C) BASELİNE- 3.AY DEĞİŞİM	AB p	AC P	BC p
VKI-D (kg/m <sup>2</sup> )	0,9±3,83	1,96±3,72	1,71±4,21	0,097	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
LDL-D (mg/dL)	8,1±80,6	9,7±26,1	6,16±23,8	0,059	0,126	0,415
TG-D (mg/dL)	16,3±54,6	3,82±51,7	10,8±25,05	0,161	<b>&lt;0,001</b>	0,043
HDL-D (mg/dL)	2,19±17,7	1,18±17,4	0,28±26,9	0,251	0,605	0,714
TK-D (mg/dL)	1,12±27,2	7,19±16,9	7,9±16,1	0,090	0,061	0,807
AKŞ-D (mg/dL)	15,4±39,2	10,3±39,5	14,3±35,9	0,438	0,861	0,549
KREAT-D (mg/dL)	2,6±19,3	0,04±22,3	2,85±16,4	0,456	0,935	0,419

ALB/KRE-D (mg/L)	80,7±367	124±347	64,7±218	0,588	0,783	0,316
HbA1C3-D (%)	15,2±13,8	11,5±11,2	10,2±10,9	0,077	<b>0,019</b>	0,529

VKI: Vücut Kitle İndeksi, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, TG: Trigliserid, TKŞ: Tokluk Kan Şekeri, TK: Total Kolesterol, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, HbA1C3: İnsüline geçildikten 3 ay sonra bakılan HbA1C, D: Delta; Anlamli p değerleri koyu punto olarak verilmiştir.

Hastaların insüline geçildiğinde kullandıkları insülin dozlarına bakıldı. Yapılan karşılaştırmada A-B grupları arasında anlamlı fark görülmedi. B-C grupları arasında fark anlamlı bulundu (**p<0,001**). A-C grupları arasında fark anlamlı görüldü (**p<0,001**). Hastaların insüline geçiş esnasında DM tanı sürelerine bakıldı. A grubu ile B ve C grupları arasında anlamlı fark bulunmazken B ve C grupları arasında anlamlı fark görüldü (**p=0,034**) (Tablo 7).

**Tablo 7: İnsülin dozları ve insüline geçiş esnasında DM tanı yılı**

	A	B	C	A-B	B-C	A-C
DOZ (ünite)	37±11	40±11	21±11	0,122	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
SÜRE (yıl)	8,1±5,2	7,8±4,8	9,3±3,2	0,741	<b>0,034</b>	0,087

Hastaların HbA1c değişimlerine baseline, 3 ve 6.ayda takiplerine bakıldığında ise hastaların baseline değerlerinde insüline geçildiği esnada gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. 3.ay değerlerinde A ve B-C grupları arasında anlamlı fark görülmezken B-C grupları arasında fark anlamlı görüldü (**p<0,001**). 3.ayda baseline değerlere göre A grubunda HbA1c'de %16,4 , B grubunda %12,2 ve C grubunda %11 düşüş görüldü. 6.ay değerlerine bakıldığında A-B grupları arasında anlamlı fark görülmezken A-C ve B-C grupları arasında anlamlı fark görüldü (**p=0,001, p=0,049**). 6.ay değerlerinde baseline değerlere göre HbA1c düzeylerinde A grubunda %20 , B grubunda %19,5 ve C grubunda ise %17 düşüş görüldü. (Tablo-8)

**Tablo 8: HbA1C değişimleri**

	A	B	C	A-B	A-C	B-C
HbA1CİNS (%)	9,74±1,22	9,76±1,29	10±1,07	0,934	0,13	0,191
HbA1C3 (%)	8,1±1,2	8,5±1,3	8,9±1,3	0,064	<0,001	0,126
HbA1C6 (%)	7,7±1,1	7,9±1,1	8,3±1,1	0,258	0,001	0,049

*HbA1Cİ: İnsüline geçildiği esnada bakılan HbA1C, HbA1C3: İnsüline geçildikten 3 ay sonra bakılan HbA1C, HbA1C6: İnsüline geçildikten 6 ay sonra bakılan HbA1c; Anlamli p değerleri koyu punto olarak verilmiştir.*

İnsülin sonrası C grubundan OAD değişimleri değerlendirmeye alınmıştır. C grubunda insülin ile beraber devam edilen OAD'ler gruplara ayrılmış olup kedi aralarında değerlendirilmiştir. Gruplar arasında bakılan p değerleridne anlamlı fark bulunmamıştır. Kilo kaybı sadece metformin+SGLT-2İ grubunda görülmüştür.

**Tablo 9: C Grubu İnsülin+ OAD kombinasyonlarının Değerlendirilmesi**

C grubu	METFORMİN 36 hasta	METFORMİN+ DPP4-İ 16 hasta	METFOR MİN+ SGLT-2İ 9 hasta	a-b p	ac p	b-c p
HbA1C (%)	10,2±1,	9,6±1	10±0,9	0,084	0,675	0,355
HbA1C3 (%)	8,7±1,1	9,1±1,4	8,7±11	0,302	0,383	0,988
HbA1C6(%)	8,5±1,3	8,1±0,9	8±0,9	0,261	0,212	0,688
KİLO (kg)	77±14	79±1	79±11,7	0,724	0,766	0,994
VKİ1 (kg/m <sup>2</sup> )	27,5±5	26±3,9	25,9±3,1	0,565	0,335	0,587
VKİ2(kg/m <sup>2</sup> )	27±4,9	26,4±3,5	25,1±3,1	0,621	0,257	0,383
SÜRE(yıl)	9,5±2,7	9,3±4,7	9,5±2,7	0,904	,987	0,940
DOZ(ünite)	22±11	19±10	22,8±15,2	0,353	0,928	0,478

*VKI: Vücut Kitle İndeksi, , HbA1C3: İnsüline geçildikten 3 ay sonra bakılan HbA1C, HbA1C6: İnsüline geçildikten 6 ay sonra bakılan HbA1C; Anlamli p değerleri koyu punto olarak verilmiştir.*

B grubunda insülin ile beraber pioglitazon devam edilen ve kesilen grup kendi arasında değerlendirilmiştir. P'ler arasında anlamlı fark görülmemiştir.

**Tablo 10: B Grubunda Hastaların İnsülin+ OAD Kombinasyonlarının Karşılaştırılması**

	Pio- 37 hasta	Pio+ 15 hasta	p
HbA1C (%)	9,8±1,3	9,5±1,1	0,533
HbA1C3(%)	8,6±1,4	8, ±1,1	0,431
HbA1C6 (%)	7,8±1,1	7,8±1,1	0,985
KİLO (kg)	78±12	81±18	0,565
VKİ1(kg/m <sup>2</sup> )	29,4±4,6	29,8±5,3	0,783
VKİ2 (kg/m <sup>2</sup> )	30±4,3	30,1±5,5	0,931
SÜRE (yıl)	8,3±4,2	6,9±5,8	0,337
DOZ (ünite)	38±10	41±14	0,422

*VKİ:Vücut Kitle İndeksi, , HbA1C3: İnsüline geçildikten 3 ay sonra bakılan HbA1C, HbA1C6: İnsüline geçildikten 6 ay sonra bakılan HbA1C; Anlamli p değerleri koyu punto olarak verilmiştir.*

## 5.TARTIŞMA

Son zamanlarda tip 2 diyabetin tedavisinde kullanıma giren OAD'ler ile birlikte artan seçeneklerin insüline geçiş zamanı ve kan şekeri regülasyonu üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla yaptığımız bu çalışmada yeni seçenek OAD'ler ile birlikte bireyselleştirilmiş tip 2 diyabet tedavisine herhangi bir insülin seçeneği eklenene kadar geçen sürede ne gibi bir değişiklik olmuştur? Bu konudaki çalışmalar genellikle tedaviye eklenen tek bir ilacın etkisinin değerlendirilmesi ile sınırlıdır. Biz bireyselleştirilmiş tedaviyi baz alarak (hastaya en uygun kombinasyon tedavileri ile) ister monoterapi isterse kombine olsun kullanılan ilaçların sayısına ve sınıfına bakılmaksızın geçmişin ve günümüzün bize sunduğu imkanların kullanılması ile; İnsüline geçiş zamanında değişim olmuş mudur? Olmuş ise bu değişimin süresi nedir? Eğer insüline geçilmiş ise sonrasında, insüline ek olarak verilen yeni OAD'ler kan şekeri regülasyonunda ek bir fayda sağlıyor mu? İnsülin tedavi rejimlerinde ve dozlarında yeni OAD'ler ile birlikte ne gibi değişimler olmuştur? Sorularına yanıt aramak amacı ile gerçek bir yaşam verilerini ele aldık.

Çalışmaya aldığımız hastalar yıllara göre kullanımda olan OAD'lere göre gruplandırıldı. %39'u A grubu (metformin/SÜ), %30'u B grubu (metformin/SÜ/pioglitazon) ve %31'i C grubu (metformin/SÜ/pioglitazon/DPP4-İ/SGLT-2İ) olarak belirlendi.

Çalışmamızda insüline geçtikten 3 ay sonra bakılan HbA1c değerleri tüm gruplarda anlamlı olarak düşmüştür. HbA1c'deki düşme yüzdesi en fazla A grubundadır (%16.4). Bu düşüş yüzdeleri karşılaştırıldığında A grubundaki HbA1c düşüşü C grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Diğer gruplar arasında ise anlamlı bir fark yoktu. Kullanılan tedavi şekilleriyle beraber hedefe ulaşan hasta yüzdelerine baktığımızda 3.ayda hedef HbA1c'ye hastaların A grubunda %19'u, B grubunda %10,9'u, C grubunda %9.2'sinin ulaştığı görüldü. 6 ay sonra bakılan HbA1c değerlerinde hedef değere ulaşan hastaların A grubunda %29.8, B grubunda %25, C grubunda ise %12.3 olduğu görüldü. C grubunda A grubuna göre insülinle beraber kullanılabilir daha fazla oral antidiyabetik seçeneği olduğu halde HbA1C'nin daha az düşmesi dikkat çekicidir. Hastaların insüline geçtikten sonra A grubunda metformine devam edildiği, sülfonilürelerin kesildiği görüldü. C grubunda hastaların

insülin öncesi tamamı metformin alırken, SGLT-2İ kullanımı %70,8, DPP-4-İ kullanımı ise %98,5 şeklindeydi. Ancak DPP-4i ve SGLT-2İ'lerinin insülin sonrası çok tercih edilmediği (%29.2, %18.5) gözlemlendi. Yine C grubunda insülin öncesi hastaların %20 si pioglitazon kullandığı halde insülin sonrası hiçbir hasta pioglitazon kullanmıyordu. Genel olarak insüline geçiş sonrası A ve C grupları arasında insüline ilave kullanılan OAD'ler açısından büyük bir fark olmadığını söyleyebiliriz. Bu durum özellikle C grubu hastalarında beklenen daha iyi kan şekeri regülasyonu sağlamada önemli bir engel gibi durmaktadır. A grubunda hastaların %84.5'i mix insülin kullanırken C grubunda hiçbir hasta mix insülin kullanmamaktadır ve hastaların %76.9'u bazal, %23.1'i bazal+bolus insülin kullanmaktadır. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda bazal ve mix insülin kullanımları arasında HbA1c düşürme oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (36). İki grup arasında dikkate değer özellik hastalara insülin başlandığı andaki dozları arasındaki farktır. A grubunda günlük insülin başlangıç dozları ortalama 37 ünite iken C grubunda 21 ünitedir ve aradaki fark anlamlıdır. Bu durumda A grubunda HbA1c'deki daha fazla olan düşüşün insülin dozlarındaki farklılıktan kaynaklandığını söyleyebiliriz. Günümüz şartlarında başlanan insülin dozlarının kılavuzlara uygun olduğu söylenebilir. Ancak 3 aylık sürede hastaların kontrole gelmedikleri ve insülin düzeylerinin titre edilemediği anlaşılmaktadır. Bu durumun kan şekeri regülasyonunu sağlamada olumsuz bir etken olduğunu söyleyebiliriz. Bu sorunun çözümü için hasta eğitimleri ve hastalara ayrılan muayene süreleri ve kontrollere daha erken gelebilmelerinin sağlanması önemlidir. Ayrıca son yıllarda tip 2 DM hastalarında bireyselleştirilmiş hedef düzeyler belirlenmiştir. Günümüzde birçok hastada daha yüksek HbA1c hedefleri belirlenmiştir. Bunun yanında yapılan çalışmalar özellikle hipogliseminin kardiyovasküler komplikasyonlar gibi ciddi durumlara yol açtığını ortaya koymuştur(26). Bu iki faktöründe günümüzde insülin dozlarının yetersiz kalmasında etkili olduğu söylenebilir.

Tip 2 diyabet birçok patogenetik mekanizmayı içeren kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle kılavuzlar ve yapılan çalışmalar bu mekanizmaları ne kadar çok hedeflersek o kadar başarılı olacağımızı belirtmektedir(1). Gerçek yaşam verilerimizden elde ettiğimiz bu sonuçlara göre Tip2 DM'yi tedavi eden hekimlerin insüline geçişten önceki oral antidiyabetik ilaç kullanımlarının, kılavuzlara uygun

şekilde ve birbirine benzer olduğunu söyleyebiliriz. Ancak insüline geçildikten sonra özellikle OAD kullanımında hekimler arasında farklılıklar olduğunu ve ortak bir uzlaşma olmadığını gördük. Bugün için kılavuzlar insülin öncesi tedavi algoritmalarını oldukça iyi vurgulamaktadırlar. Ancak kılavuzları yakından incelediğimizde bu vurgunun insülin sonrası OAD kullanımları için aynı şekilde olmadığını ve bunun da hekim uygulamalarına yansıdığını düşünüyoruz.

B. CHARBONEL ve arkadaşlarının isviçrede yaptığı bir çalışmada insülin sonrası insülin ile birlikte oad kullanımlarına değinilmiş. Metformin ve insülinin 9 aylık kombinasyon tedavisi ile sadece insülin kullanımına göre daha iyi bir glisemik kontrol sağlanırken, hipoglisemik durum daha az saptanmış. HOME çalışması ile (23 randomize klinik çalışmanın verilerini içeren geniş bir metaanaliz) metformin ve kombine insülin tedavisinin %0,6 HbA1c düşüşüne, yaklaşık 1.7 kilo kaybına ve insülinin monoterapisindeki doza göre yaklaşık 19 ünite daha eksik dozla etkin olduğu saptanmış (37). Çalışmaya alınan hastalarımızın tamamına yakını insülin ile birlikte metformin kullanan hastalardan oluşmakta olup öneriler ile uyumludur.

Sülfonilürelere bakıldığında Yki-Jarvinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SÜ ve kombine insülin tedavisinin placeboya göre HbA1c'yi %0,3 daha fazla düşürdüğü saptanmış ancak anlamlı bulunmamıştır (38). Bugün için hem kılavuz önerileri hem de çalışmamızın verileri sülfonilürelere özellikle insülin sonrası yer verilmediği yönündedir.

Pioglitazone ve insülinin kombine tedavisine bakıldığında proactive çalışmasında hastalar 34 ay izlenmiş ve placebo gruba göre %0,45 HbA1c düşüşü saptanmış, hipoglisemi placebo gruba göre daha fazla görülmüş ama aralarındaki fark anlamlı bulunmamış (39). Bizim çalışmamızda A grubu hastalarının insüline geçildiği zamanda pioglitazon kullanımında değildi. Ancak B grubu pioglitazonun tedaviye eklendiği zamanları temsil etmektedir ve insülin öncesi tüm hastalar tedavisinde pioglitazon olanlardan seçilmiştir. İnsüline geçiş sonrası ise bu hastaların sadece %23.4'ü pioglitazona devam etmişlerdir. Bu grupta insülin sonrası pioglitazona devam eden ve kesilen hastaları karşılaştırdık. Her iki gruptaki hastaların tamamı metformin kullanmaktaydı. Benzer insülin dozu alan iki grubun HbA1c değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Yapılan çalışmalar pioglitazonun pankreas beta hücre

rezervi üzerine olumlu etkisi olan tek OAD olduğunu göstermektedir. Yine pioglitazonun santral yağ dokusunu perifere kaydırarak etkili olduğu da bilinmektedir (40). Pioglitazonun kesilmesine rağmen kan şekerlerinde yükselme olmaması oluşan bu faydalı etkilerin bir müddet daha devam etmesine bağlı olabilir. Ama bu öngörüyü ortaya koymak için daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara gerek vardır.

DPP4 inhibitörleri ile insülinin kombine tedavisinde placeboya göre %0,5 HbA1c düşüşü görülmüş fakat aralarında anlamlı fark saptanmamış (41).C grubu hastalarımızda insülin öncesi en çok kullanılan OAD 64 hasta (%98.5) ile DPP-4 inhibitörüdür. Ancak insülin sonrası sadece 19 hastada DPP-4i'ne devam edilmiştir. DPP4i devam edilen ve kesilen hastalar karşılaştırdığında HbA1c değerindeki düşüşler benzerdi. DPP4i lerinin insüline geçilme endikasyonu oluştuğunda pankreas rezervinin azaldığı kabul edilirse, etkinliklerinin de azalması beklenen bir durumdur.

Çalışmalar insüline SGLT-2 eklendiği zaman kan şekerinde ve HbA1c değerinde anlamlı düşmenin olduğunu göstermektedir. Wilding ve arkadaşlarının 71 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada insüline SGLT-2i eklenen grupta placeboya göre HbA1c değeri %0,7 ve vücut ağırlığı 2 kg düşmüştür. Hipoglisemi yan etkisi ise benzer saptanmıştır. Çalışmalar insüline geçildikten sonra metformin ve SGLT2-i kombinasyonunun en etkin olduğunu göstermiştir(17). Ancak bizim çalışmaya aldığımız C grubu hastaların hiçbirine insülinin yanında SGLT-2i başlanmamıştır. Bunun yanında İnsülin öncesinde SGLT-2i kullanan 46 hastadan sadece 12 hastada SGLT-2i'ne devam edilmiştir. SGLT-2 inhibitörlerinin kesildiği hastaların HbA1c değerleri devam eden hastalara göre ilk 3 ayda %0.3, 6. Ayda ise %0.5 daha yüksek bulunmuştur. Bu durumda insülin tedavisine geçildiğinde kontrendikasyon yok ise SGLT2i tedavisine devam edilmesi ya da tedaviye eklenmesi önemlidir. Ancak gerçek yaşam verilerimiz SGLT-2i'lerine tedavilerimizde yeteri kadar yer vermediğimizi göstermektedir.

Çalışmamızda farklı OAD kullanımlarının olduğu 3 grubu insüline geçiş zamanları açısından karşılaştırdığımızda C grubunun ortalama 9,3 seneye diğerlerinden daha uzun süreye sahip olduğunu bulduk. C grubunda insüline geçildiği zamanki HbA1c düzeyleri de diğer gruplara göre anlamlı olmasa da yüksekti. Yeni oral antidiyabetiklerin insüline geçiş zamanına az da olsa etkisi

olduğunu ve insüline geçişi az da olsa geciktirdiğini söyleyebiliriz. Ancak C grubunun insüline geçiş süresi A grubu ile benzerdi, B grubuna göre ise anlamlı olarak daha uzundu. Çalışmamız retrospektif olduğu için uygulanan kombinasyon tedavilerinin süresini ortaya koyamadık. Bu yüzden insüline geçiş zamanı üzerindeki etkileri ortaya koyacak uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. .

Çalışmamızda insüline geçiş sonrası vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında C grubu hastalarda 1 kg'lık kayıp olurken, A grubunda 0,5 kg B grubunda ise 1 kg'lık artış olmuştur. C grubundaki bu azalma diğer gruplara göre anlamlı bulunmuştur. Biz bu farkı ön planda diğer gruplara göre kullanılan insülin dozlarının daha düşük olmasına bağlıyoruz.

#### **Çalışmanın kısıtlılıkları:**

Çalışmamız retrospektif olarak planlanmıştır. Hastaların insülin öncesi kullandığı her bir OAD'nin hangi süre ile alındığına dair yeterli bilgiye sahip değiliz. Kullanılan OAD kombinasyonlarının çok çeşitli olması nedeni ile alt grup analizlerindeki hasta sayılarının az olması da diğer bir kısıtlayıcı nedendir.

## 6.SONUÇ

İnsülin tedavisi sonrası yeni OAD'lere yer verilmesi önemlidir. Özellikle insülin ile kombine OAD kullanımlarının daha iyi vurgulanarak hekimler arasında farkındalığın artırılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların kan şekeri regülasyonunu sağlayacak yeterli insülin dozlarına ulaşmasında gecikme olduğu söylenebilir. Hastaların ara kontrollere çağırılarak, dozların titre edilmesi önemlidir. Bunun için hekimlerin çalışma şartlarının bu gibi faktörler gözönüne alınarak düzenlenmesi gerekmektedir.

Hipoglisemi endişesi ve bireysel hedeflerin daha yüksek tutulması özellikle insülin tedavisinin düzenlenmesinde ataletle yol açmaktadır.

Tip 2 DM de özellikle insülin ile beraber kilo problemi önemli bir sorundur. İstenen HbA1c değerine daha az insülin ile ulaşılabilecek OAD'lere yer verilmesi önemlidir. Metformine ek olarak SGLT-2i leri etkin bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Classification of Diabetes Mellitus - PubMed [Internet]. [cited 2022 Apr 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905343/>
2. Cersosimo E, Triplitt C, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus ncbi. 2015 May 28 [cited 2022 Apr 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
3. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. StatPearls [Internet]. 2021 Sep 18 [cited 2022 Apr 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
4. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. Vol. 321, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2019. p. 1926–7.
5. Cloning of the  $\beta$  Cell High-Affinity Sulfonylurea Receptor: A Regulator of Insulin Secretion on JSTOR [Internet]. [cited 2022 Apr 11]. Available from: <https://www.jstor.org/stable/2886602>
6. Costello RA, Nicolas S, Shivkumar A. Sulfonylureas. StatPearls [Internet]. 2021 Aug 23 [cited 2022 Apr 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513225/>
7. 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. Archives of Medical Science : AMS [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Apr 11];9(5):936. Available from: </pmc/articles/PMC3832818/>
8. Singh G, Can AS, Correa R. Pioglitazone. StatPearls [Internet]. 2022 Feb 17 [cited 2022 Apr 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544287/>
9. Fonseca VA. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2009 [cited 2022 Apr 11];32(Suppl 2):S151. Available from: </pmc/articles/PMC2811457/>
10. Acarbose. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2021 Jan 10 [cited 2022 Apr 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548181/>
11. McIver LA, Tripp J. Acarbose. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference [Internet]. 2021 Aug 21 [cited 2022 Apr 18];1–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493214/>

12. Collins L, Costello RA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. StatPearls [Internet]. 2021 Jun 25 [cited 2022 Apr 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
13. Unger JR, Linda L, Parkin CG. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists: Differentiating the New Medications. *Diabetes Ther.* 2011;2(1):29–39.
14. Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors. 2021 Jul 26 [cited 2022 Apr 20];(Dpp Iv):1–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/>
15. Karagiannis T, Boura P, Tsapas A. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Therapeutic Advances in Drug Safety* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 20];5(3):138. Available from: </pmc/articles/PMC4110853/>
16. Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitors. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2018 Dec 17 [cited 2022 Apr 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548289/>
17. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, McGuire DK, Scirica BM, Johansen OE, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation* [Internet]. 2019 Mar 12 [cited 2022 Apr 20];139(11):1384–95. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778>
18. Donner T, Sarkar S. Insulin – Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy. Endotext [Internet]. 2019 Feb 23 [cited 2022 Apr 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278938/>
19. Islam N, Khanna NR, Zito PM. Insulin Lispro. StatPearls [Internet]. 2021 Nov 15 [cited 2022 Apr 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507840/>
20. Rubin R, Khanna NR, McIver LA. Aspart Insulin. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference [Internet]. 2021 Nov 23 [cited 2022 Apr 24];1–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500030/>
21. Helms KL, Kelley KW. Insulin glulisine: an evaluation of its pharmacodynamic properties and clinical application. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2009 Apr [cited 2022 Apr 24];43(4):658–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336657/>
22. Munguia C, Correa R. Regular Insulin. StatPearls [Internet]. 2021 Jul 25 [cited 2022 Apr 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553094/>
23. Saleem F, Sharma A. NPH Insulin. StatPearls [Internet]. 2021 Jun 25 [cited 2022 Apr 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549860/>

24. Philips JC, Scheen A. Insulin Detemir in the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Vascular Health and Risk Management* [Internet]. 2006 [cited 2022 Apr 24];2(3):277. Available from: [/pmc/articles/PMC1993987/](#)
25. Cunningham AM, Freeman AM. Glargine Insulin. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* [Internet]. 2021 Apr 25 [cited 2022 Apr 27];1–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557756/>
26. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. *StatPearls* [Internet]. 2022 Jan 4 [cited 2022 Apr 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534841/>
27. Gosmanov AR, Kitabchi AE. Diabetic Ketoacidosis. *Endotext* [Internet]. 2018 Apr 28 [cited 2022 Apr 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279146/>
28. Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Coma. *StatPearls* [Internet]. 2021 Nov 7 [cited 2022 Apr 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482142/>
29. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis. *StatPearls* [Internet]. 2021 Jul 19 [cited 2022 Apr 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/>
30. Varghese RT, Jialal I. Diabetic Nephropathy. *StatPearls* [Internet]. 2021 Sep 28 [cited 2022 Apr 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534200/>
31. Shukla U v., Tripathy K. Diabetic Retinopathy. *StatPearls* [Internet]. 2021 Aug 29 [cited 2022 Apr 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/>
32. Bodman MA, Varacallo M. Peripheral Diabetic Neuropathy. *StatPearls* [Internet]. 2022 Feb 12 [cited 2022 Apr 27]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442009/>
33. Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, Bulnes-Enriquez I, Jimenez X, Hernandez G, et al. Coronary Vasomotor Abnormalities in Insulin-Resistant Individuals. *Annals of Internal Medicine*. 2004 May 4;140(9).
34. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research* [Internet]. 2015 Apr 24 [cited 2022 Apr 27];116(9):1509–26. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>
35. Mulic S, Kahles T, Nedeltchev K. Sekundärprävention des Schlaganfalls. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001018> [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Apr 27];75(7):420–4. Available from: <https://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/0040-5930/a001018>
36. Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH. Combined therapy with insulin lispro mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: A 16-week,

- randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clinical Therapeutics*. 2004;26(12):2034–44.
37. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJM, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*. 2009 Mar 23;169(6):616–25.
  38. Yki-Järvinen H. Combination therapy with insulin and oral agents: Optimizing glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2002 Sep;18(SUPPL. 3).
  39. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, Schmitz O, Birkeland K, Pirags V, et al. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(5):2163–71.
  40. Campbell IW, Mariz S.  $\beta$ -Cell preservation with thiazolidinediones. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007 May;76(2):163–76.
  41. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1148–55.

**EK-1**

