T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA İNSÜLİN DEGLUDEC/İNSÜLİN ASPART TEDAVİSİNİN GLİSEMİK KONTROL ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ -TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. E. Sümeyye SÜRÜCÜ TOPRAK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehtap EVRAN OLGUN

ADANA-2023

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA İNSÜLİN DEGLUDEC/İNSÜLİN ASPART TEDAVİSİNİN GLİSEMİK KONTROL ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ -TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. E. Sümeyye SÜRÜCÜ TOPRAK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehtap EVRAN OLGUN

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecimde ve tez çalışmamın her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanlarını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan danışman hocam İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mehtap Evran Olgun'a teşekkür ederim. Ayrıca Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Hülya Binokay'a istatistik konusundaki yardımlarından dolayı teşekkür ederim. İç Hastalıkları asistanlığım boyunca yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim. Asistanlık hayatımın büyük kısmında bana her türlü destekte bulunan, stresime ortak olan en büyük destekçilerimden canım eşim Dr. Fatih TOPRAK'a, sevgisi ile beni sürekli canlı tutan biricik oğlum Kağan'a, tez sürecinde en büyük destekçilerimden biri olan Demet anneme ve şüphesiz ki bu günlere gelmemde en büyük emeği olan, her zaman yanımda ve arkamda olan kıymetli annem babam ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. E. Sümeyye SÜRÜCÜ TOPRAK

ADANA, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
TABLOLAR LİSTESİ IV
ŞEKİLLER LİSTESİ V
KISALTMALAR LİSTESİ VI
ÖZET VIII
ABSTRACT X
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı 2
2.2. Diyabetes Mellitus Etyolojik Sınıflaması 2
2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) 3
2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) 4
2.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları 5
2.5.1. Akut komplikasyonlar 5
2.5.2. Kronik Komplikasyonlar 7
2.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi 10
2.6.1. İnsülin Dışı Antidiyabetik İlaçlar 10
2.6.2. İnsülin Tedavisi 13
2.6.3. İnsülin Degludec (IDeg) 17
2.6.4. İnsulin Degludec/İnsulin Aspart (IDegIAsp) Kombinasyonu 18
2.6.4.1. IDegIAsp Kullanım Endikasyonları, Farklı Tedavilerden IDegIAsp'ye Geçiş Yolları 18
2.6.4.2. IDegIAsp Tedavisinin Avantajları 22

3. GEREÇ ve YÖNTEM 23
3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi 23
3.2. Hastaların Laboratuar Parametrelerinin İncelenmesi 23
3.3. İstatistiksel İnceleme 24
4. BULGULAR 25
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 25
4.2. Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Parametrelerindeki Değişimi 26
5. TARTIŞMA 32
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER 40
7. KAYNAKLAR 42

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 1. 2022 ADA kriterlerine göre hipogliseminin sınıflandırılması 6
Tablo 2. İnsülin tipleri ve etki profilleri..... 14
Tablo 3. İnsülin başlangıç dozunu hesaplarken dikkat edilmesi gerekenler 16
Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerindeki değişim 27
Tablo 5. İnsülin dozu ve enjeksiyon sayısı azalan hastalarda başlangıç ve 3. aydaki HbA1c ve AKŞ değerlerinin karşılaştırılması..... 31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 1. IDeg'in enjeksiyon öncesi diheksamerik ve sonrası multiheksamerik yapısı 17
Şekil 2. Çalışmamızda yer alan hastaların ek hastalıkları 25
Şekil 3. Açlık kan şekerinin (mg/dL) 3-6-12-24. aylardaki değişimi 28
Şekil 4. HbA1c (%) düzeylerinin 3-6-12-24. aylardaki değişimi 29
Şekil 5. IDegIAsp öncesi ve tedaviye başlama sırasındaki insülin dozları 30

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA : American Diabetes Association
AKS : Akut Koroner Sendrom
AKŞ : Açlık Kan Şekeri
ALT : Alanin Aminotransferaz
ASKVH : Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BMI : Vücut Kitle İndeksi
CBC : Tam Kan Sayımı
DKA : Diyabetik Ketoasidoz
DM : Diyabetes Mellitus
DPP-4i : Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
g/l : Gram/Litre
GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİS : Gastrointestinal
GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptit-1
GLP-RA : Glukagon Peptit 1 Reseptör Aganisti
Glu : İnsülin Glulisin
HBA1C : Glikozillenmiş Hemoglobin-A
HDL-K : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HGB : Hemoglobin
HHD : Hiperglisemik Hiperozmolar Durum
HPL : Hiperlipidemi
HT : Hipertansiyon
IAsp : İnsülin Aspart
IDeg : İnsülin Degludec
IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGla : İnsülin Glarjin
IV : İntravenöz
İM : İntramüsküler

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KV : Kardiyovasküler

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LA : Laktik Asidoz

LADA : Erişkinin Latent Otoimmün Diyabeti

LDL-K : Düşük Dansiteli Lipoprotein

LİS : Lispro

mg : Miligram

mg/dl : Miligram/Desilitre

mIU/L : Milli-international Units / Litre

Mİ : Miyokard İnfarktüsü

mm/Hg : Milimetre/Civa

mmol/l : Milimol/Litre

mOsm/kg : Miliosmol/Kilogram

mosm/L : Miliosmol/Litre

NASH : Non-Alkolik Steatohepatit

NAYKH : Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NPA : Nötral Protamin Aspart

NPH : Nötral Protamin Hagedorn

NPL : Nötral Protamin Lispro

OAD : Oral Anti Diyabetik

PAH : Periferik Arter Hastalığı

pH : Power of Hydrogen

SC : Subkutan

SGLT2-İ : Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

T1DM : Tip 1 Diyabetes Mellitus

T2DM : Tip2 Diyabetes Mellitus

WBC : Beyaz Kan Hücresi

ÖZET

Tip 2 Diyabetli Hastalarda İnsülin Degludec/İnsülin Aspart Tedavisinin Glisemik Kontrol Üzerine Etkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi -Tek Merkez Deneyimi

Amaç: Çalışmamızda tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde ultra uzun etkili insülin kombinasyonu olan insülin degludec/insülin aspart tedavisinin glisemik kontrol, mikro ve makro komplikasyonlar üzerine olan etkisini ve hastaların insülin degludec/insülin aspart tedavisi sonrası kullandıkları insülin doz, enjeksion sayısı ve tedaviye uyumunu değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç Yöntem: Çalışmaya başka antidiyabetik tedavi rejimlerinden insülin degludec/insülin aspart kombinasyonuna geçilen tip 2 diyabetes mellituslu hastalar alındı. Hastaların başlangıçta yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, açlık kan şekeri, HbA1c, HDL-kolesterol, LDL-koletserol, trigliserit, kreatinin, ALT, tam kan sayımı, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon varlığı ile hipoglisemi öyküleri kaydedildi. İnsülin degludec/insülin aspart kombinasyonuna geçildikten sonra 3-6-12-24.aylarda laboratuvar parametrelerinin incelenmesi planlandı. Ayrıca tedavi öncesi hastaların insülin dozları ve enjeksiyon sayıları ile tedavi başlangıcındaki insülin dozları ve enjeksiyon sayılarının karşılaştırılması planlandı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ kabul edildi.

Bulgular: Hastaların başlangıç ve 3-6-12-24.aydaki laboratuvar sonuçları incelendiğinde açlık kan şekeri, HbA1c, ALT değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.016$, $p=0.028$). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi başlangıcındaki insülin dozları ve enjeksiyon sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). İnsülin dozu düşen hastalarda tedavi başlangıcındaki ve 3.aydaki açlık kan şekeri, HbA1c değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.025$). Enjeksiyon sayısı azalan hastalarda açlık kan şekerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.012$), HbA1c değerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.112$). İnsülin dozu ve enjeksiyon sayısı azalan hastalarda açlık kan şekerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.010$), ancak HbA1c'deki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.183$). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası koroner arter hastalığı öyküsü incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulundu ($p=0.017$).

Sonuç: İnsülin tedavisi; hipoglisemi yan etkisi, hastaların günlük aktviteleriyle zor uyum sağlaması, enjeksiyon sayısının fazla olması gibi nedenlerle hasta uyumsuzluğuna neden olmaktadır. Bu yüzden hastalar insülin tedavisini geciktirmek istemektedir. Hasta uyumsuzluğu neticesinde hastalarda glisemik kontrolü sağlamak zorlaşmaktadır. Uzun etkili insülinlerin kullanıma girmesiyle birçok avantaj sağlanmıştır. İnsülin degludec/insülin aspart karışımı farmakokinetik ve farmakodinamik yapısı ile hastalarda hipoglisemi riskini azaltmakta, bazal ve prandiyal insülin ihtiyacını tek enjeksiyon ile karşılaması enjeksiyon sayısını azaltmakta, ana öğünlerden önce kullanılması uygulama saatinde esneklik sağlamaktadır. Bunların

sonucu olarak hastaların tedaviye uyumu artmaktadır. Böylece hastaların glisemik kontrolünü sağlamak kolaylaşmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, insülin degludec/insülin aspart, hipoglisemi, insülin dozu, enjeksiyon sayısı

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of The Effect of Insulin Degludec/Insulin Aspart Treatment On Glycaemic Control In Patients With Type 2 Diabetes -Single Centre Experience

Objective: In our study, we aimed to evaluate the effect of insulin degludec/insulin aspart, an ultra-long-acting insulin combination in the treatment of type 2 diabetes mellitus, on glycemic control, micro - macro complications, and the insulin dose, number of injections and compliance of patients with insulin degludec/insulin aspart treatment.

Material and Method: Patients with type 2 diabetes mellitus who were switched from other antidiabetic treatment regimens to insulin degludec/insulin aspart combination were included in the study. Age, gender, comorbidities, fasting blood glucose, HbA1c, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, creatinine, ALT, complete blood count, presence of microvascular and macrovascular complications and history of hypoglycemia were recorded at baseline. Laboratory parameters were planned to be examined at 3-6-12-24 months after switching to insulin degludec/insulin aspart combination. It was also planned to compare the insulin doses and number of injections of the patients before treatment with the insulin doses and number of injections at the beginning of treatment. Statistical significance was accepted as $p<0.05$.

Results: When the laboratory results of the patients at baseline and 3-6-12-24 months were analysed, the decrease in fasting blood glucose, HbA1c and ALT values were statistically significant ($p=0.006$, $p=0.016$, $p=0.028$, respectively). A statistically significant decrease was found when insulin doses and number of injections of the patients before and at the beginning of treatment were compared ($p<0.001$, $p<0.001$, respectively). When fasting blood glucose and HbA1c values at the beginning and 3rd month of treatment were analysed in patients whose insulin dose decreased, a statistically significant decrease was found ($p=0.001$, $p=0.025$, respectively). The decrease in fasting blood glucose in patients with decreased number of injections was statistically significant ($p=0.012$), but the decrease in HbA1c was not statistically significant ($p=0.112$). The decrease in fasting blood glucose was statistically significant in patients with decreased insulin dose and number of injections ($p=0.010$), but the decrease in HbA1c was not statistically significant ($p=0.183$).When the history of coronary artery disease before and after treatment was analysed, a statistically significant decrease was found ($p=0.017$).

Conclusion: Insulin treatment causes patient non-compliance due to the side effect of hypoglycemia, difficult adaptation with daily activities of the patients and the high number of injections. Therefore, patients want to delay insulin treatment. As a result of patient non-compliance, it becomes difficult to maintain glycemic control in patients.The introduction of long-acting insulins has brought many advantages. Insulin degludec/insulin aspart mixture reduces the risk of hypoglycemia in patients with its pharmacokinetic and pharmacodynamic structure, reduces the number of injections by

meeting the basal and prandial insulin requirement with a single injection, and provides flexibility in the time of administration. As a result of these, patient compliance with treatment increases. Thus, it is easier to ensure glycemic control of patients.

Keywords: Diabetes mellitus, insulin degludec/insulin aspart, hypoglycemia, insulin dose, number of injections

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet, tam ya da kısmi insülin eksikliğinin olduğu ya da insülin etkisinde bir defekte bağlı oluşan hipergliseminin neden olduğu metabolik bozukluklarla seyreden kronik bir hastalıktır.[1]

Diyabet gelişmiş tedavi yöntemlerine rağmen yüksek morbidite ve mortalitenin görüldüğü kronik bir metabolizma bozukluğudur.[2] Bu hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler tutulumları içeren farklı kronik vasküler komplikasyonlar gelişebilir. Glisemik kontrolün yeterli olmaması bu makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesindeki en önemli faktördür.[3]

Diyabetin tedavisi zor ve karmaşıktır. İnsülin de bu tedavi rejimlerinin içerisinde yer alır. Hastalar özellikle yoğun insülin tedavisine maruz kaldıklarında tedavi uyumları azalmakta ve hastalarda glisemik kontrolü sağlamak güçleşmektedir.[4] Hastaların hipoglisemi korkusu olması, hastalar tarafından yapılan enejeksiyon sayısının artmasının tedavi yükü olarak görülmesi, enjeksiyon saatine uymanın günlük aktivitelerini engellediğini düşünmeleri nedeniyle de insülin tedavisine başlamak hastalar tarafından olabildiğince ertelenmektedir.[5-7] Ultra uzun etkili insülin tedavilerinin kullanıma girmesi ile birlikte birçok avantaj sağlanmıştır. Insülin degludec/insülin aspart ko-formulasyonunda farmakodinamik ve farmakokinetik yapısı nedeni ile yavaş ve uzun salınımlı olması ile hipoglisemi riskinin az olması, ana öğünlerden önce kullanılması ile saatte esneklik yaratması, uzun etikili ve prandiyal etkili insülinin beraber olması ile de enjeksiyon sayısını azaltması hastaların tedaviye uyumunu artırmaktadır.[8-11]

Biz de çalışmamızda tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde ultra uzun etkili insülin kombinasyonu olan insülin degludec/insülin aspart tedavisinin glisemik kontrol, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar üzerine olan etkisini ve hastaların insülin degludec/insülin aspart tedavisi sonrası kullandıkları insülin doz, enjeksion sayısı ve tedaviye uyumunu değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabet, tam ya da kısmi insülin eksikliğinin olduğu ya da insülin etkisinde bir defekte bağlı oluşan hipergliseminin neden olduğu metabolik bozukluklarla seyreden kronik bir hastalıktır.[1]

Diyabet oldukça yaygın bir hastalıktır. Diyabetin sıklığını belirli aralıklarla araştıran Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 yılı verilerine göre dünya genelinde 20-79 yaş aralığındaki 537 milyon kişi (%10,5) diyabet hastasıdır. Bu sayının 2045 yılında ise 783 milyona (%12,2) ulaşacağı öngörülmektedir. Ayrıca mevcut durumda dünyada 240 milyon kişinin teşhis edilmemiş diyabetle yaşadığı tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise 20-79 yaş arası diyabetli sayısı 9 milyona (%15,9) ulaşmıştır. En son yayınlanan 2021 yılı IDF verilerine göre Türkiye, Avrupa bölgesinde diyabet prevalansı en yüksek ülkedir. Türkiye, 2021 yılı diyabetli kişi sayısı verilerine göre dünya genelinde ilk 10 ülke arasında yer almazken 2045 yılına ulaştığımızda 10. sırada yer alacağı tahmin edilmektedir.[12] Diyabet mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Dünya genelinde 2021 yılında 20-79 yaş arası 6,7 milyon kişinin diyabet ve diyabete bağlı nedenlerden dolayı öldüğü ifade edilmektedir. Bu sayı aynı yaş grubundaki tüm nedenlere bağlı ölümlerin %12,2'sine karşılık gelmektedir.[12] Dünya sağlık örgütü (DSÖ) de 2000-2019 yılları arasında diyabete bağlı ölümlerin %70 artış gösterdiğini ve dünyadaki ölüm nedenlerinden 9. sırada olduğunu belirtmiştir.[13]

2.2. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında seneler içinde değişiklikler yapılmıştır. 1997'de Amerikan Diyabet Derneği (ADA); tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve diğer spesifik diyabet tipleri olarak dört grup altında incelenmesini önermiştir.[14] 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu kriterleri küçük değişiklikler yaparak kabul etmiştir ve günümüzde de kabul gören sınıflandırma bu şekildedir.

Diabetes mellitus etiyolojik sınıflaması aşağıda sıralanmıştır:

1)Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM; otoimmün beta (β) hücre yıkımı nedeniyle mutlak insülin eksikliği vardır)

2)Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM; insülin direnci zemininde β hücrelerinden insülin sekresyonunun otoimmün olmayan kaybı ile karakterizedir)

3)Gestasyonel diabetes mellitus (GDM; gebelikten önce diyabet olmayan ve gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen genellikle doğumla birlikte düzelen form)[2]

4)Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri

- Beta (β) hücre fonksiyonlarının genetik defekti (neonatal diyabet ve 20. kromozom, HNF-4a (MODY1) ve benzeri kromozom mutasyonları ile seyreden hastalıklar)
- İnsülin etkisindeki genetik defektler (Leprechaunism, lipoatrofik diyabet, Rabson-Mendenhall sendromu)
- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları (Fibrokalkulöz pankreatopati, hemokromatoz, kistik fibroz, neoplazi, pankreatit, travma/pankreatektomi)
- Endokrinopatiler (Akromegali, aldosteronoma, cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, hipertiroidi, somatostatinoma)
- İlaç ve kimyasal ajanlar (örnek: glukokortikoid, antiviral, atipik antipsikotikler)
- İmmün aracılıklı nadir diyabet formları (Anti insülin-reseptör antikorları, Stiff-man sendromu, diğerleri)
- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- Enfeksiyonlar (Konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki b, adenovirüs, kabakulak ve diğerleri) (15)

2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM)

Tip 1 diyabette pankreastaki β-hücrelerinin hasarına bağlı oluşan mutlak insülin eksikliği vardır ve diyabet olgularının %5-10 kadarını oluşturmaktadır.[16] Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise idiopatik β-hücre yıkımı söz konusudur. Dolaşımdaki insülinin neredeyse tamamen yok olduğu, plazma glukagonunun arttığı ve pankreatik β hücresinin tüm insülinojenik uyarılara cevapsız kaldığı katabolik bir hastalıktır.[1] Hastaların çoğunda tanı anında dolaşımda β hücre proteinlerine karşı

antikorlar saptanır: Adacık hücre antikoru, insülin otoantikoru, glutamik asit dekarboksilaz 65 antikoru, tirozin fosfataz IA2 antikoru ve çinko transporter 8 antikoru. Genellikle çocuk ve genç erişkinlerde (<30 yaş) görülmekle beraber herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilir.[16] Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı), geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) olmak üzere üç pik görülür. Ancak son yıllarda ileri yaşlarda görülen "latent otoimmün diyabet" formunun arttığı bildirilmiştir. Ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi semptom ve bulgular ani ortaya çıkar. Tip 1 diyabetli hastalar ketoasidoza daha yatkındır. Tip 1 diyabette insülin eksikliği olduğu için tedavisi insülin ile sağlanmaktadır.[3] Dünya çapında prevalansı artmaya devam etmektedir.[17]

2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)

Tip 2 diyabette pankreas bezinde insülin salgılanmaktadır, rölatif eksikliği söz konusudur.[1] Dokularda hücre-reseptör düzeyinde insüline direnç gelişir, glukoz hücre içine alınamaz ve enerji olarak kullanılamaz. Özellikle kas, yağ ve karaciğer dokusunda insülinin etkisi yetersiz kalır. Sonuç olarak da kanda glukoz düzeyi artmaya başlar.[3] Buna yanıt olarak insülin salgılanması daha da artar ve belli bir süreden sonra pankreas talebi karşılayamaz hale gelerek insülin sekresyonu azalır.[12] İnsülin direncine karşı β hücrelerinin artmış ihtiyacı karşılayabilme kapasitesindeki altta yatan defekt, hangi hastada diyabet gelişeceğini belirler.[1] İnsülin diyabetin başlangıcında en yüksek seviyesine ulaşır ve giderek düşer. İnsülin sekresyonundaki giderek artan bozulma β-hücre kaybı ve fonksiyon bozukluğundan dolayı oluşur. β-hücre kaybı ve fonksiyon bozukluğuna neden olanlar arasında pankreatik adacıkta amiloid birikimi, β-hücre farklılaşması, glikotoksisite ve lipotoksisite yer alır.[18] İnkretinler de gıda alımıyla beraber gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanır ve insülin sekresyonunu uyaran hormonlardır. İnkretin hormonu gıda alımından sonra salgılanan insülinin yaklaşık %60'ından sorumludur. İnkretin hormon yetersizliğinin T2DM'nin etyopatogenezinde nedensel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.[3] Tüm diyabet olgularının %90-95 kadarını oluşturmaktadır.[3] Genelde 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Son yıllarda artan obezite nedeni ile çocuklarda ve adölesanlarda da görülmeye başlanmıştır. Hastalar genellikle obez ya da fazla kiloludur. T2DM gelişiminde genetik yatkınlık olsa da genetik yatkınlığın yanında sedanter yaşam, obezite, hava kirliliği, sigara kullanımı,

sağlıksız ve düzensiz beslenme gibi çevresel değiştirilebilir faktörler de rol oynamaktadır.[19,20] Hiperglisemi yavaş olarak gelişir ve genellikle asemptomatiktir.[1] Çoğu hastada başlangıçta semptom yoktur, hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır.[3] Hiperglisemi semptomlarının hemen ortaya çıkmaması ve yavaş seyri nedeniyle kişiler uzun süre farkında olmadan yaşamlarını sürdürmektedir ve bu durum daha geç tanı konmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle de hastalarda tanı koyulmadan da komplikasyonlar gelişebilmektedir.[21] T2DM'de sık görülen bulgular poliüri, noktüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu olarak sayılabilir. Bazı hastalar nadir de olsa tekrarlayan enfeksiyonlar, gecikmiş yara iyileşmesi, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, görmede bulanıklık gibi kronik komplikasyonlara bağlı bulgularla da başvurabilir.

Diyabet tanı kriterlerini Amerikan Diyabet Birliği (ADA) aşağıdaki gibi belirlemiştir:[21]

- En az sekiz saatlik açlıkla yapılan açlık plazma glukoz değerinin 126 mg/dL'ye eşit veya üzerinde olması
- 75 gram glukoz yüklemesi yapılan oral glukoz tolerans testinin 2. saatinde kan glukoz değerinin 200 mg/dL'ye eşit veya üzerinde olması
- Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerinin % 6,5 veya üzerinde olması
- Diyabetin klasik semptomları olan veya hiperglisemik krizi olan hastada rastgele kan glukoz değerinin 200 mg/dL'ye eşit veya üzerinde olması

2.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

2.5.1. Akut komplikasyonlar

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD)
- Laktik asidoz (LA)
- Hipoglisemi

Akut komplikasyonların mortaliteleri ve morbiditeleri oldukça yüksek olmasına rağmen büyük ölçüde önlenebilirler. Diyabetik ketoasidoz daha çok T1DM'li hastalarda görülür. İnsülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan önemli metabolik bozukluktur. Oluşum mekanizmasında mutlak insülin eksikliği ve karşıt hormonların

etkisi sonucu ortaya çıkan hiperglisemi mevcuttur. Bu hormonal dengesizlik nedeniyle lipoliz baskılanamaz, dokulardan gelen maddeler (kastan amino asitler, laktat ve pirüvat; yağ dokusundan serbest yağ asitleri, gliserol) karaciğerde aktif olarak glukoz ve keton cisimciklerine (beta hidroksi bütirat, asetoasetat, aseton) çevrilir ve dolaşıma gereğinden fazla dağılarak ketonemi ve ketonüri olur.[22] Diyabetik ketoasidoz tanı kriterleri; plazma glukozunun >250 mg/dl, pH < 7.30 ve HCO_3 < 15 mEq/L olmasıdır.[22] DKA tedavisinde hastanın intravenöz (ıv) hidrasyonu sağlanır ,insülin infüzyonu, elektrolit imbalansını önlemeye yönelik potasyum ve fosfor replasmanı, takibinde plazma glukoz seviyesinin 200'ün altına düşmesi ile glukoz infüzyonu başlanır. Hiperosmolar hiperglisemik durum DKA kadar görülmemesine rağmen mortalitesi daha yüksektir. Daha çok T2DM'li hastalarda görülür. Hiperosmolar hiperglisemik durumda az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olur ve keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez ya da düşük düzeyde kalır. Plazma glukoz seviyesi 600 mg/dL ve üzerinde, plazma ozmolaritesi 320 mosm/kg ve üzerindedir. Hastalarda ciddi dehidratasyon bulguları mevcuttur. Bilinç değişiklikleri görülebilir. Serum pH >7.30 HCO3 >18, hafif ketonemi ya da ketonüri vardır.[23] Hiperglisemik hiperosmolar durum tedavisinde de insülin infüzyonu uygulaması ve sıvı tedavisi sağlanması, takibinde elektrolit imbalansını önlemeye yönelik replasmanların yapılması yer almaktadır. Laktik asidoz daha az sıklıkta görülür, ancak mortalitesi oldukça yüksektir. Kanda laktik asit konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir metabolik asidoz durum olup, altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda gözlenir. Dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanmakta olup, tanı için kan laktat düzeyi >5 mmol/L (Normalde 0.4-1.2 mmol/L) ve pH < 7.30 olmalıdır.[24] Hipoglisemi en hızlı şekilde müdahale edilmesi gereken durumdur ve genellikle verilen antidiyabetik tedavinin fazla kullanılması sonucu gerçekleşir.[1]

2022 ADA kriterlerine göre hipoglisemi düzeyinin sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.[15]

Tablo 1. 2022 ADA kriterlerine göre hipogliseminin sınıflandırılması

Hipoglisemi Ciddiyeti	**Glisemik Kriterler**
Seviye 1	Glukoz <70 mg/dL (3,9 mmol/L ve ≥54 mg/dL (3 mmol/L)
Seviye 2	Glukoz <54 mg/dL (3,0 mmol/L)
Seviye 3	Hipogliseminin tedavisi için yardım gerektiren zihinsel ve/veya fiziksel

	durum ile karakterize ciddi bir olay

Hipoglisemi tedavisinde bilinci açık olan hastada 15-20 gr glukoz (4-5 kesme şeker) ağızdan verilir. Bilinci kapalı hastada parenteral olarak 50-150 ml %20 (veya 100-250 ml %10) dekstroz verilmelidir.

2.5.2. Kronik Komplikasyonlar

Kronik komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır.

Makrovasküler komplikasyonları üç başlık altında incelenmektedir:

- Kardiyovasküler hastalık (KVH)
- Serebrovasküler hastalıklar (SVH)
- Periferik arter hastalığı (PAH)

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak; akut koroner sendrom (AKS), miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon öyküsü, inme, geçici iskemik atak veya PAH kabul edilmektedir.[3] Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık diyabette önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Diyabetin maliyetini doğrudan ve dolaylı olarak arttırmaktadır ve tahimini olarak 37,3 milyar dolarlık bir maliyete neden olur.[25] Tip 2 diyabetlilerde koroner arter hastalığı (KAH) riski 2-4 kat artmıştır.

Diyabet KVH açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Hem ASKVH'nin hem de kalp yetmezliğinin önlenmesi ve yönetimi için, kardiyovasküler risk faktörleri tüm diyabetli kişilerde en az yılda bir kez sistematik olarak değerlendirilmelidir. Gerekli durumda tedavi edilmedir. Bu risk faktörleri hipertansiyon, dislipidemi, obezite/fazla kilolu olma, sigara, ailede erken yaşta KAH öyküsü ve albuminüridir.[25]

Hastalarda makrovasküler hastalığı olanlar, diğer hedef organ hasarı (nefropati, retinopati) olanlar, KVH açısından üçden fazla risk faktörü olanlar ve 20 yıldan fazla süredir T1DM'li olanlar çok yüksek riskli kabul edilmelidir. On sene ve üzerinde diyabet hastalığı olan, hedef organ hasarı olmayan ve KVH açısından risk faktörü olan hastalar yüksek riskli (10 yıllık kardiyovasküler (KV) ölüm riski %5-10) olarak kabul edilmelidir.

On yılın altında diyabet hastası olan herhangi bir kardiyovasküler riski olmayan 35 yaş altında T1DM'li veya 50 yaş altı T2DM'li hastalar orta riskli (10 yıllık KV ölüm riski %1-5) olarak kabul edilmelidir.[1]

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan ya da ASKVH açısından yüksek riske sahip olan, kalp yetersizliği olan ve kronik böbrek hasarı olan hastalarda başlangıç HbA1c'den ve HbA1c hedefinden bağımsız olarak sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitör (SGLT2-i) kullanımı önerilmektedir.[26]

Periferik arter hastalığı; aorta, koroner arterler ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen durum olarak tanımlanmaktadır. Diyabetik hastalarda risk iki kat daha fazladır.[3] Özellikle alt ekstremite tutulumu diyabetli hastalarda sık görülür ve gangren ülserasyon gibi ciddi morbidite oluşturan komplikasyonlara sebep olur. Periferik arter hastalığı oluşumunda özellikle nöropati ve buna bağlı fark edilmeden meydana gelen travmalar, ayrıca diyabetin sebep olduğu inflamasyon ve endotel disfonksiyonu sonucunda gelişen vasküler hasar rol oynar.[27,28]Periferik arter hastalığı gelişiminde; eforla artan bacak ağrısı, istirahatta gelişen iskemik ağrı, iyileşmeyen yaralar görülebilir. Tespitinde ankle-brakial indeks kullanılır.[29] Diyabetik hastalarda senede bir kez nöropati muayenesi, semptom sorgulama ve anamnez ile PAH taranmalıdır.[1]

Serebrovasküler hastalıklardan inme diyabetik hastalarda 2-6 kat daha fazla görülmektedir ve diyabetik hastaların ölümlerinin %25'inden sorumlu tutulmaktadır. Diyabetik hastalarda daha çok iskemik inme görülmektedir.[30] Serebrovasküler hastalık diyabeti olanlarda hastalarda daha kötü prognozla seyretmektedir.[31] Diyabette atrial fibrilasyon riskinde %40 artma olduğu bildirilmiştir.[4]

Mikrovasküler komplikasyonlar ise aşağıda sıralanmıştır.

- Retinopati
- Nefropati
- Nöropati

Diyabetik retinopati diyabetin en sık görülen ve spesifik olan komplikasyonudur. Aynı zamanda yetişkin çalışan nüfusta önlenebilir körlüğün en önemli nedenlerinden biri olarak bulunmuştur.[32] Diyabetin vasküler bir komplikasyonudur ve diyabet hastalığının süresi ve glisemik kontrolle yakın ilişkilidir.[33] Diyabetik retinopati nonproliferatif ve proliferatif olarak ikiye ayrılır. Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan

yaklaşık 3-5 yıl sonra yılda bir kez olacak şekilde tarama planlanmalıdır. Tip 2 diyabetli hastada tanı anında retinopati taraması yapılmalı; retinopatisi yoksa ya da minimal ise senede bir kez olarak devam edilmeli, ileri evre olanlarda ise 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir.[3] Gestasyonel diyabetli kadınlarda gebeliği boyunca tarama yapılmasına gerek yoktur.[33] Diyabetik retinopatinin korunma ve tedavisinde iyi bir glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü, lipid düşürücü tedaviler, yaşam tarzı değişiklikleri, lazer fotokoagülasyon, vitrektomi ve anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü yer almaktadır.[3]

Diyabetik nöropati sinir sisteminin farklı bölümlerini etkiler. Çeşitli klinik bulguları mevcuttur. En sık görülen semptomlar karıncalanma, uyuşma, elektrik çarpması ve özellikle geceleri artan yanma hissidir.[34] Erken tanı ve tedavisi çok önemlidir.

Diyabetik nöropati sınıflaması aşağıdaki gibidir:

- Simetrik nöropati (distal simetrik sensorial nöropati, diyabetik küçük lif nöropatisi, diyabetik otonom nöropati, diyabetin tedavi ile onarılmış nöropatisi)
- Asimetrik veya fokal nöropati (kranial nöropati, trunkal radikülopati, radikülopleksus nöropatisi) şeklinde olabilir.

Diyabetik ayak yaraları en sık diyabetik sensorimotor nöropatiye bağlı olarak gelişir. Bu yüzden ilk muayenede ve vizitlerde ayrıntılı ayak muayenesi yapılmalıdır.[35] Diyabetik otonomik nöropati ise; ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, diyare, konstipasyon, diyabetik gastroparezi, erektil disfonksiyon, nörojenik mesane, hipoglisemiden habersizlik ve "brittle diyabet" gibi durumlarla özetlenebilir.[36] Tip 1 diyabetli hastalara tanıdan beş sene sonra T2DM'li hastalara ise tanı anından itibaren yılda bir kez olacak şekilde nörolojik muayene yapılmalı ve taranmalıdır. Diyabetik periferal nöropatide ağrının azaltılması ve otonom nöropatide semptomları azaltmaya yönelik tedavi ile hastaların yaşam kalitesi artırılmalıdır. Tedavide alfa lipoik asit antioksidan özelliği ile oksidatif stresi azaltarak ağrıyı azaltır.[37,38] Nöropatik ağrı tedavisinde farmakolojik olarak antikonvülzanlar, antidepresanlar, opioid antianaljezik ilaçlar tekli yada kombinasyon halinde kullanılmaktadır.[3]

Diyabetik nefropati erişkin yaştaki diyabetli hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Son dönem böbrek yetmezliğinin de en önemli nedenlerinden

biridir.[39] Tanıda albuminüri ile birlikte tahmini glomerüler filtreleme oranına (eGFR) bakmak gerekir. Albuminüride sabah ilk idrarda albumin / kreatinin oranına bakılır. 30 mg/gr'dan yüksek olması yüksek idrar albumin atılımı olarak tanımlanır. Tanıda 3-6 ay süre içinde bakılan üç idrar örneğinden iki tanesinde yüksek bulunması gerekir. Tarama yapılırken T1DM'li hastada tanı anından beş yıl sonra T2DM'li hastada tanı anından itibaren yapılmalıdır.[2] Tedavide iyi bir glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü, lipid kontrolü, kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda uygun oranlarda proteinden kısıtlı beslenme sağlanması yer alır.[3] Tip 2 diyabetlikronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda KBH'ın ilerlemesini ve kardiyovasküler olayları azalttığı gösterillen SGLT-2i ve Glukagona benzer peptid 1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) reseptör agonistleri düşünülmelidir.[2]

2.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi

Tip 2 diyabetin tedavisi paranteral (İnsülin, GLP1-RA) ve oral antidiyabetik-insülinomimetik ilaçlar olarak ikiye ayrılır.

2.6.1. İnsülin Dışı Antidiyabetik İlaçlar

Ülkemizde kullanılan insülin dışı antihiperglisemik ilaç grupları; biguanidler, insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), tiazolidindionlar, inkretin bazlı ilaçlar (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP-4İ) ve GLP-1 RA), alfa glukozidaz inhibitörleri ve SGLT-2i (glukoretikler; gliflozinler)'dir.

Biguanidler

Biguanidler grubundan metformin kullanılmaktadır. Metforminin etki mekanizması tam olarak tanımlanamamıştır. Genellikle hepatik glukoneogenezi baskıladığı, kas glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu artırıp insülin direncini azalttığı düşünülmektedir.[40] Mikrobiyata üzerinde de olumlu etkileri bulunmaktadır.[40]

Hipoglisemi riski azdır. Kilo açısından nötr ya da hafif kilo da azalma etkisi mevcuttur. Prediyabette de kullanımı mevcuttur. Gatrointestinal (GİS) yan etkileri, B12 vitamin eksikliği yapması, lakdik asidoz yapması yan etkilerindendir. Gastrointestinal yan etkileri için dozun yavaş yavaş artırılması önerilmektedir. Karaciğer yetmezliği olan, daha öncen LA geçirme öyküsü bulunan, ağır hipoksisi olan, kronik alkolizmi

olan, kardiyovasküler kollapsı olan, MI geçiren, kronik pulmoner hastalığı olan, periferik damar hastalığı olan, major cerrahi girişim geçirecek olan, gebelik ve emzirme döneminde olan, eGFR <30 ml/dk/1,73 m2 olan hastalarda kontrendikedir.[3]

İnsülin salgılatıcı (sekretegog) ilaçlar

Bu grup sülfonilüreler ve glinid grubu olarak ikiye ayrılır. Her ikisi de pankreasin β hücrelerindeki ATP bağımlı potasyum kanalını insülinden bağımsız olarak kapatarak insülin sekresyonunu artırır. Hipoglisemi, kilo artışı, alerji, deri döküntüleri, nadir de olsa hepatotoksisite, hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi) porfiri atağının uyarılması yan etkilerindendir. Tip 1 diyabetli hastada, sekonder diyabette, hiperglisemik acil durumlarda, gebelikte, travma, stres, cerrahi müdahalede, ağır enfeksiyon durumunda, hipoglisemiye yatkın olanlarda, dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetmezliği olanlarda kontrendikedir.[3]

Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar

Hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-γ'yı aktive ederek insülin etkisini artırıp periferik dokularda glukoz outputunu arttırır, hepatik glukoz dönüşümünü azaltırlar. Ülkemizde sadece pioglitazon kullanılmaktadır. Ödem, kilo artışı, anemi, konjestif kalp yetmezliği (yoğun insülin tedavisi ile kullanıldığında), sıvı retansiyonu, LDL kolesterol (LDL-K) artışı, transaminazlarda yükselme yapması, Graves oftalmopatisini alevlendirmesi, ileri yaşlarda kırık riskini artırması ve kemik kitlesinde azalmaya neden olması yan etkileridir. ALT >2,5 x normal değeri olanlarda, gebelerde, T1DM'lilerde, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, makula ödemi riski bulunanlarda, adolesan ve çocuklarda kullanımı kontrendikedir.[3]

Alfaglikozidaz inhibitörleri

İntestinal α-glukozidazı inhibe ederek polisakkaritlerin sindirimini yavaşlatıp emilimini azaltarak etki gösterirler. Ülkemizde akarboz kullanılmaktadır. Şişkinlik, hazımsızlık, diyare gibi GİS yan etkiler, karaciğer enzimlerinde artış, nadiren demir eksikliği anemisi yapması yan etkileridir. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda, kronik ülserasyonu, malabsorbsiyonu, parsiyel barsak obstrüksiyonu, sirozu olanlarda, gebelik durumunda, laktasyon döneminde olanlarda ve 18 yaş altı diyabetlilerde kullanmak kontrendikedir.[3]

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA, GLP-1 analogları)

Glukagon benzeri peptid-1 reseptörlerini aktive ederek pankreasın β hücrelerinin insüline duyarlılığını arttırıp α hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılarlar. Gastrik boşalmayı geciktirirler ve doygunluğu artırırlar. Glukoz bağımlı olarak insülin artışı yaptığı için hipoglisemi riski azdır. Bulantı, kusma, diyare, daha az olarak kabızlık karın ağrısı, kalp hızında minimal artış, pankreatit ve safra taşı oluşumu, liraglutidin tiroit C hücre hiperplazisi yapması, semaglutidin diyabetik retinopatiyi kötüleştirmesi yan etkileridir. Pankreatit öyküsü olanlar ya da pankreas kanseri, gastroparezisi, yakın zamanda kolelitiazis ya da safra yolları hastalığı, ileri gastroözefagial reflüsü olanlarda, gebelik ve laktasyon döneminde, medüller troid kanseri öyküsü olan ya da ailesinde öyküsü ve tip 2 multiendokrin neoplazisi olanlarda kontrendikedir.[3]

Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP-4 i)

DPP-4'ü inhibe ederek endojen inkretinlerin yemekten sonraki yıkımını geciktirip GLP-1 ve GİP düzeyini yükseltirler. İnsülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artırırlar, postprandiyal glukoz düzeyini azaltırlar ve glukagon salınımını azaltırlar. Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin kullanılan formlarıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri semptomlar, eklem ağrıları, baş ağrısı, nadir de olsa pankreatit, büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, artrit yan etkileridir. Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, gebelik ve laktasyon durumunda, kalp yetersizliği ve pankreatit öyküsü olanlarda kontrendikedir.[3]

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT-2i)

Böbrekte proksimal tübüldeki SGLT-2 reseptörlerini inhibe ederek böbrekten glukozun geri emilimini azaltırlar ve idrarla glukoz atılımını artırırlar. İnsülinden bağımsız etki ederler. Kanagliflozin, empagliflozin ve dapagliflozin formlarıdır. Bir miktar kilo kaybı sağlaması, albuminüriyi azaltması, kan basıncını 2-4 mm/Hg azaltması, hipoglisemi riskinin az olması avantajlarıdır. Bu ilaçların kalp yetersizliği ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan kişilerde diyabetten bağımsız olarak kullanımı da

onaylanmıştır. Poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, öglisemik ketoasidoz, baş dönmesi, genitoüriner enfeksiyonlar, LDL ve kreatinin düzeylerinde artış (başlangıçta) fournier gangreni yan etkileridir. Tip 1 diyabetlilerde, gebelik ve laktasyon durumunda ve son dönem böbrek yetmezliği olanlarda kontrendikedir.[3]

2.6.2. İnsülin Tedavisi

İnsülin 1921 yılında keşfedilmiştir. 1922 yılında tip 1 diyabetli bir hastada denenmiş ve hasta hayata tutunmuştur. Başlarda domuz ve sığırdan elde edilen hayvan insülinleri antijenik olduğundan, 1980'lerin ortalarına doğru "rekombinant DNA tekniği" ile E.coli bakterisinden ve maya mantarlarından elde edilmeye başlanmıştır. Günümüzde insülinler artık gen teknolojileriyle üretilmektedir. İnsülinin keşfi ile birlikte başta tip 1 diyabetliler olmak üzere diyabetli hastaların hayatta kalma süresi ve yaşam kalitesi artmıştır.

Tip 1 diyabetli hastada ve insülin rezervi azalmış T2DM'li hastalarda insülin eksikliğini replase etmek ve insülin rezervi tükenmemiş, üretimi olan ancak insülin direnci ya da başka eşlik eden sorunlar nedeni ile insülin desteği sağlamak amacıyla insülin tedavisine başlanmaktadır.[3]

İnsülin endikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

- T1DM ve LADA'lı hastalar
- Antidiyabetik ilaçlarla glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalar
- İnsülin eksikliği düşündüren bulgular (aşırı kilo kaybı, hipertrigliseridemi, ketozis)
- Ağır hiperglisemik semptomlar (poliüri, polidipsi)
- Akut miyokard infarktüsü
- Akut ateşli ve sistemik hastalıklar
- Hiperglisemik aciller
- Büyük cerrahi operasyonlar
- Karaciğer yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği
- Pankreas yetersizliği
- Ciddi insülin direnci
- Uzun süreli yüksek doz steroid tedavisi kullananlar

- Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM'li hastalar.[3]

İnsülinin etki mekanizması ise;

- Glukozu hücre içine sokar.
- Glikojen depolanmasını artırır.
- Karaciğerden glukoz sentezlenmesini azaltır.
- Periferik dokuda ve karaciğerde insülin duyarlılığını artırır.
- Yağların ve proteinlerin yıkımını önler.[3]

İnsülingenellikle subcutan (sc) olarak uygulanır ancak hızlı/kısa etkili insülinler intramuskuler (im) ya da ıv de kullanılabilir. İnsülinin ortam ısısı, enjeksiyon yeri, insülin kaynağına göre absorbsiyonu değişir. Egzersiz, sistemik ateş, enjeksiyon bölgesine masaj yapılması absorbsiyonunu arttıran diğer faktörlerdendir.[3]

İnsülin tipleri ve etki profilleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Etki profillerine göre çok hızlı, hızlı, kısa, orta, uzun ve çok uzun etkili insülinler bulunmaktadır.

Tablo 2. İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
PRANDİYAL İNSÜLİNLER				
ÇOK HIZLI ETKİLİ				
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
HIZLI ETKİLİ				
Lispro U100&200	15-30 dk	30-90 dk	3-5 st	Berrak
Biyobenzer insülin 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 inhaler insülin **	12 dk	30-50 dk	3 st	Toz
KISA ETKİLİ				
Regüler U100	30-60 dk	2-4 st	5-8 st	Berrak
BAZAL ETKİLİ İNSÜLİNLER				
ORTA ETKİLİ				
Regüler U500**	30 dk	2-4 st	<24 st	Berrak
NPH	1-2 st	4-10 st	>14 st	Bulanık
UZUN ETKİLİ				
Detemir	3-4 st	6-8 st(piksiz)	20-24 st	Berrak
Glarjin U300	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Biyobenzer insülin glarjin U300	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Glarjin U300	90 dk	Piksiz	<36 st	Berrak
Degludec U100&U200**	30-60 dk	Piksiz	<42 st	Berrak
DUAL İNSÜLİNLER				

Tablo 2'nin devamı

KARIŞIM				
NPH/Reg 70/30	30 dk	2-4 st	14-24 st	Bulanık
NPA/Reg 70/30	6-12 dk	1-4 st	18-24 st	Bulanık
NPL/Lis 70/25	15-30 dk	30-150 dk	14-24 st	Bulanık
NPL/Lis 50/50, NPL/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
KO-FORMULASYON				
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. Bu tablodaki bilgiler KÜB (kısa ürün bilgisi) metinlerinden alınmış, KÜB'de aranan bilgi yoksa literatürden yararlanılmıştır. Veriler kıyaslamalı çalışmalara ait olmadığı için grupların etki profillerinde tutarsızlık var gibi görünebilir. **Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır. ***Diğer dual insülinlerden farklı olarak içeriğindeki bazal insülinin etki süresi daha uzundur ve kısa/hızlı etkili insülin ile bu insülinin protaminle etkisinin uzatılmış halinin karışımını değil, iki ayrı insülin preparatının karışımını içermektedir. NPH: Nötral protamin Hagedorn, Reg: Regüler, NPA: Nötral protamin aspart, Asp: Aspart, NPL: Nötral protamin lispro, Lis: Lispro, Deg: Degludec

İnsülinlerin komplikasyonları aşağıda sıralanmıştır;

- Hipoglisemi:En sık görülen ve en önemli yan etkisidir.
- Vücut ağırlığında artış
- Masif hepatomegali: Nadir görülür, glukojen depolarının dolmasına bağlı gelişir.
- Ödem
- Lipohipertrofi ve atrofi: Lipohipertrofi durumunda insülin emilimi istenildiği gibi olmaz. Glisemik dalgalanmalar olur.
- Kanama ve ağrı

İnsülin tedavi protokolleri

İnsülin destek tedavisi şeklinde kullanacaksak bazal veya bifazik insülinler kullanılabilir.

Bazal insülin desteğinde bazal analog ve NPH insülin kullanılır. Günde bir kez kullanımı daha sık olmakla birlikte günde iki kez de kullanılabilir. Bifazik karışım insülin tedavisinde günde iki doz orta/uzun etkili + hızlı/kısa etkili karışım insülin olan hazır karışım insülinler kullanılır. Bazal insülin desteğinin yeterli olmadığı hastalarda, bazal-bolus ihtiyacı olup bunu yapamayacak durumda olan (örneğin ileri yaş) tip 1 diyabetli hastalarda ya da diyetle kontrol altına alınamayan gestasyonel diyabeti olan hastalarda kullanılabilir.

Bazal insülinle beraber GLP-1 analoğunun olduğu hazır kombinasyonda kullanılabilir. Burada ayarlama yapılırken doz titrasyonu açlık kan şekerine göre bazal insülin dozu üzerinden yapılır.

İnsülin replasman tedavisinde ise multiple doz insülin enjeksiyonları (bazal-bolus) ve sürekli cilt altı insülin infüzyon (insülin pompası ile) tedavisi kullanılır.

Bazal-bolus tedavisini uygularken;

- Günde üç kez yemekten önce hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde bir kez orta/uzun etkili (bazal) insülin veya
- Günde üç kez yemekten önce hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde iki kez orta/uzun etkili (bazal) insülin şeklinde kullanılabilir.

Bu tedavileri uygulamakta zorluk çeken hastalarda ise günde üç doz analog karışım insülin seçeneği düşünülebilir. İnsülin deg/asp kombinasyonunu günde üç kez uygulamak uygun değildir.Bazal insülin tedavisinin yetmediği durumlarda kısa aetkili insülin yavaş yavaş eklenerek de bazal-bolus insülin tedavisine geçilebilir.

İnsülin doz hesaplaması

Tip 1 diyabette 0,4-1,0 IU/kg/gün

Tip 2 diyabette 0,3-1,2 IU/kg/gün

Bazal-bolus tedavide günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, kalan yarısı (%40-60) da bolus olacak şekilde doz hesaplaması yapılır.

Önceden insülin kullanmamış hastalarda, bazal insülin desteği 0,1-0,2 IU/kg/gün dozunda başlanabilir.

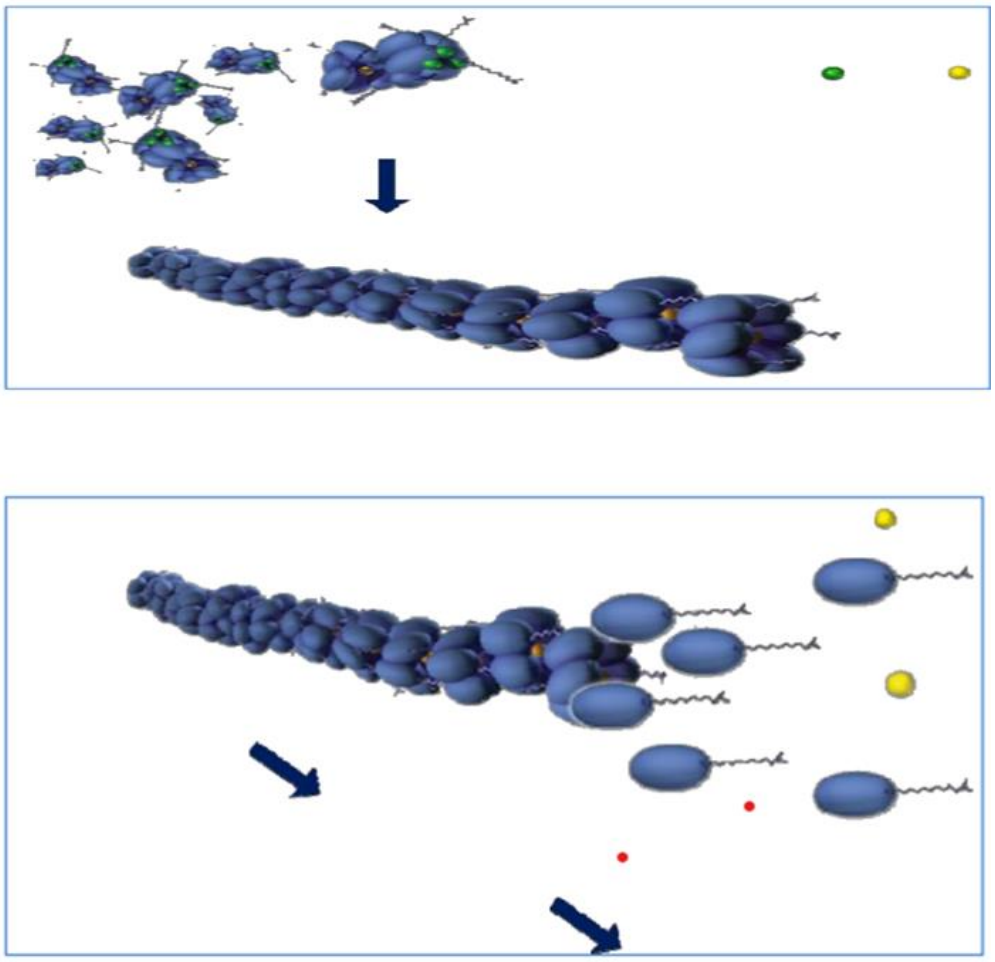
İnsülin başlangıç dozunu hesaplarken dikkat edilmesi gerekenler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. İnsülin başlangıç dozunu hesaplarken dikkat edilmesi gerekenler

Fenotip	İnsülin dozu (IU/kg/gün)
Normal kilolu	
Fiziksel aktivitesi yoğun	0,3
Fiziksel aktivitesi orta derecede	0,4
Fiziksel aktivitesi hafif	0,4
Obez	
Fiziksel aktivitesi yoğun	0,5
Fiziksel aktivitesi orta derecede	0,6
Fiziksel aktivitesi hafif	0,8
Böbrek yetersizliği	-0,2
Hipoglisemi riskini arttıran durumlar	-0,2
Fazla yemek yiyenler(kilo artışı istenenler)	+0,1
Yeni başlayan T1DM (<30 yaş)	0,3

2.6.3. İnsülin Degludec (IDeg)

İnsülin degludec (IDeg) yeni nesil bir bazal insülindir.[41] Cilt altı enjeksiyon sonrası insülin degludec diheksamerleri uzun zincir halinde multiheksamerlere dönüşür; bu yapı yavaş bir şekilde çözülerek aktif insülin monomerlerinin dolaşıma yavaş ve sabit bir şekilde salınımını sağlar.[42-44] Bu mekanizma, yavaş ve sürekli emilim sağlayarak düz, ultra uzun bir farmakokinetik profile ve insülin glarjine (IGla) kıyasla dört kat daha az değişken glikoz düşürücü etkiye yol açar.[45-47] Etki süresi 42 saatin üzerindedir.[48] Yarılanma ömrü yaklaşık 25 saattir. Bu da esnek dozlama yapılmasına ve hastaların günlük aktivitelerindeki değişikliklere bağlı olarak glisemik kontrolden ödün vermeden insülin dozunun zamanlamasında değişiklik yapılmasına olanak sağlar.[48,49]. İnsülin degludec tekli olan formu ülkemizde bulunmamaktadır. IDegIAsp kombinasyon formu bulunmaktadır. Şekil 1'de IDeg'in enjeksiyon uygulamasından öncesi ve sonrası dönüştüğü heksamerik yapısı gösterilmiştir.



Şekil 1.IDeg'in enjeksiyon öncesi diheksamerik vesonrası multiheksamerik yapısı

2.6.4.İnsulin Degludec/İnsulin Aspart (IDegIAsp) Kombinasyonu

Insülin degludec/insülin aspartbir karışım insülindir ve %70 oranında bazal insülin olan degludec, %30 oranında prandiyal insülin olan aspart içerir.[50] İki farklı insülin analogunun ilk çözünür kombinasyonudur.[51] Karışım olması nedeni ile bir IDeg ile bazal insülin etkisi sağlar ve IAsp ile de o öğün için prandiyal kontrol sağlar.[50] Di-hekzamerik yapısı çinko temaslarıyla oldukça stabil hale getirilen özellik IDeg'e özgüdür.[48]

2.6.4.1. IDegIAsp Kullanım Endikasyonları, Farklı Tedavilerden IDegIAsp'ye Geçiş Yolları

- Günde bir veya iki kez ana öğünlerde ve öğünden hemen önce kullanılması önerilir. Ana öğünle beraber kullanılması zamanlama konusunda esneklik sağlar. Bu durum aynı saatte insülin yapmanın zor olduğunu düşünen hastalar için kolaylık sağlayabilir.[52] Dozu hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır.
- Oral antidiyabetiklerle (OAD) ve diğer bolus insülinlerle kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Daha önceden insülin kullanmayıp yeterli glisemik kontrol sağlanamayan yani optimal OAD kulanan ancak HbA1c > % 8,5 ya da bireyselleştirilmiş hedefin >%2'si olan hastada ve daha iyi tokluk kontrolüne ihtiyaç duyulan hastada IDegIAsp başlanabilir.
- Başlangıç dozu olarak 10 ünite (U) olarak önerilmektedir.[51]
- Bazal insülin kullanıp glisemik kontrol sağlanamayan ya da gece hipoglisemisi yaşayan hastalarda IDegIAsp ye geçiş yapılabilir. Geçiş 1:1 yapılmalı, açlık ve enjeksiyon sonrası tokluk kan şekeri ölçüm sonuçlarına göre doz ayarlanması yapılmalıdır.[51]
- Günlük insülin dozu 0.5 U/kg' ı geçtiğinde günlük doz ikiye bölünebilir.[51]
- HbA1c düzeyi > % 9 ya da açlık glukozu >250 mg/dL olan hastalarda ya da iki öğünden sonra da hiperglisemi yaşayanlarda doğrudan iki doza geçilebilir.[51]
- Günde bir kez uygulayan hastalarda hipoglisemi yaşanması durumunda doz ikiye bölünerek uygulanabilir.[53]

- Bir dozunun atlanması durumunda, bir sonraki ana öğünde atlanan doz yapılabilir ve daha sonra normal doz programına devam edilir. Hastalar kaçırılan dozu telafi etmek için ekstra doz yapmamalıdır.
- Günde bir kez ya da birden fazla kez bazal veya karıştırılmış insülin tedavisi kullanıp IDegIAsp'a geçiş yapan hastalarda 1:1 olacak şekilde doz ayarlanmalıdır.[51] Günde bir ya da iki defa olacak şekilde ayarlanabilir.
- Premiks insülin kullanıp gece hipoglisemisi olan veya doz azaltılması gereken hastalarda zayıf glisemik kontrolde olanlarda 1:1 doz oranı ile IDegIAsp'a geçiş yapılmalıdır.
- Hedef aralığında HbA1c değerleri olan hastalarda %10 doz azaltılarak başlanması önerilir.[51]
- Bazal/bolus insülin tedavisinden IDegIAsp'a geçen hastaların dozlarını bireysel ihtiyaçlara göre değiştirmeleri gerekecektir. Genel olarak hastalara aynı dozda bazal ünitede başlanır.[43]
- Metformin ve DPP-4 grubu OAD ile birlikte kullanıldığında doz ayarlamasına gerek yoktur, SGLT-2i ile kullanımında doz ayarlaması yapılmalıdır.[51]

İnsülin analogları farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeni ile kararlı duruma geçme süreleri farklıdır. Tim Heise ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IDegIAsp kararlılığı araştırılmış ve 2-3 gün içinde kararlı serum konsantrasyonuna ulaşıldığı sonucuna varılmıştır.[54] Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin yaptığı gerçek yaşam merkezli IDegIAsp kulanan T2DM'li hastalarda glisemik kontrol ve hipoglisemiyi incelemek amaçlanarak yapılan çalışmada hastaların %90'ının önceden insülin kullandığı ve hastaların IDegIAsp öncesi insülin dozu 41U/gün iken IDegIAsp tedavisine geçerken 32U/güne düşürüldüğü bildirilmiştir ($p=0.01$). Hastalarda 3.ay ve 6.ay sonuçları incelenmiş ve başlangıçta ortalama %8,6 olan HbA1c değeri %7,7'ye ($p<0.001$), AKŞ değerinin 176,4 mg/dL'den 144,1 mg/dL'ye ($p<0.001$), ortalama enjeksiyon sayısının 2,54'den 1,92'ye ($p<0.001$), hipoglisemi yaşayanların sayısının 13 kişiden 5 kişiye ($p<0.001$) düştüğü gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.[55]

Otuz altı T2DM'li hastada, mevcut insülin tedavisinden IDegIAsp' ye geçişin etkilerinin prospektif olarak gözlemlendiği bir çalışmada katılımcıların yaşı, cinsiyeti,

boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (BMI), günlük insülin dozu, HbA1c, hipoglisemi oranı kaydedilmiştir. On ikinci ayda kontrollere bakıldığında HbA1c' de %1,59 azalma ($p<0.001$), vücut ağırlığında ortalama 2,59 kg azalma ($p=0.007$), insülin dozunda günlük 12,7 U azalma ($p=0.036$), günlük enjeksiyon sayısında %50 azalma ($p<0.001$), hipoglisemik olay hızında %50 azalma ($p<0.001$) tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.[56]

IDegIAsp'nin diğer insülinlerle kıyaslandığı çalışmalar incelenecek olursa;

Tim Heise ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IDeg' in IGla' ya göre iki kat daha fazla yarı ömre sahip olduğunu ve IGla' ya göre daha kararlı ve glukoz düşürücü etkisinin daha az değişken olduğunu ortaya koymuştur.[57] Tim Heise ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada IDeg ve IGla'nın farmakodinamik ve farmakokinetiği karşılaştırılmış, IGla'ların dozlamadan sonraki 12-18 saat aralığında en yüksek seviyelere ulaştığı IDeg'in ise her altı saatlik periyotlarda yaklaşık %25 etki sağlayarak glukoz düşürücü etkisinin daha az değişken olduğu saptanmıştır.[58]

Japonya'da yapılan bir çalışmada ise IGla ve IDegIAsp' nin glisemik kontrol üzerine olan etkileri karşılaştırılmış, her iki insülinde de HbA1c seviyelerinde anlamlı düşüş elde edilmiş ama aradaki farka bakıldığında istatistiksel olarak IDegIAsp daha üstün bulunmuştur ($p<0.05$). Açlık plazma glukozu ve insülin dozları her ikisi için benzer bulunurken, IDegIAsp için doğrulanmış hipoglisemi %27 ve doğrulanmış gece hipoglisemisi de %25 daha düşük bulunmuştur.[59]

Akşam yemeğinden önce verilerek IDegIAsp ve IGla glisemik stabilitesini karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada 16 haftalık tedaviden sonra 72 saatlik intertisyel glukoz takibi uygulanmış. İnsülin glarjin ile akşam yemeğinden sonra olan glukoz artışı IDegIAsp de görülmemiştir. Gece glukoz dalgalanması IDegIAsp ile %21 daha düşük ve yine gece yüksek glukoz atakları IDegIAsp ile %48 daha düşük bulunmuştur.[60]

İnsülin glarjin U300 ile IDeg arasındaki glukoz düşürücü etkinin gün içi ve günden güne değişkenliğini karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada IDeg'in gün içinde glukoz düşürücü etkisi altı saat aralıklarla bakıldığında sabit kalırken, IGla U300 'de bu oran ilk ve son altı saatte diğerlerinden anlamlı olarak daha yüksek kalmıştır. Gün içi değişkenlik IDeg ile IGla U300' e göre %37 daha düşük olarak bulunmuştur.[61]

Daha önceden bazal insülin ile tedavi edilen T2DM'li hastalarda IDegIAsp'nin IGla+Asp ile karşılaştırmasına yönelik yapılan bir çalışmada 26 haftanın sonunda bakıldığında HbA1c ve açlık plazma glukozunun benzer olduğu, IDegIAsp kullananlarda doğrulanmış hipogliseminin %10 daha az olduğu bulunmuştur. Yirmi altı hafta sonra hastalara yoğunlaştırmaya yönelik olarak IDegIAsp kullananlar 2x1 IAsp'ye, IGla+IAsp kullananlara ise 3x1 IAsp olana kadar doz artışı ile insülinler artırılmış ve 38 hafta sonra tekrar bakıldığında yine benzer HbA1c, benzer açlık glukoz oranları ve IDegIAsp kullananlarda %14 daha düşük hipoglisemi oranları saptanmıştır. Toplam insülin dozlarında IDegIAsp kullananlarda anlamlı daha düşük saptanmıştır.[62]

İnsülin degludec/insülin aspart ve BIAsp'nin karşılaştırıldığı bi çalışmada her iki grup içinde HbA1c hedefleri % 7,1 olarak belirlenmiş ve her iki grup da hedefe ulaşmış, başlangıç HbA1c değerine göre kıyaslandığında her iki grupta da düşüş oranı benzer bulunmuştur. Açlık plazma glukozundaki düşüşe bakıldığında IDegAsp istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. Ortalama insülin dozu IDegAsp kullananlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur($p=0.002$). Insülin degludec/insülin aspart kullananlarda doğrulanmış hipoglisemi %32 ve gece hipoglisemisi %73 daha düşük bulunmuştur.[63]

İnsülin degludec/insülin aspart ve bazal insülinlerin (IGla 100, IGla 300, degludec, levemir) kıyaslandığı bir çalışmada, AKŞ'de iki grup arasında anlamlı bi farklılık olmazken HbA1c'yi düşürmede IDegIAsp'nin bazal insülinden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada IDegIAsp'nin prandiyal hiperglisemiyi önlemesinin bunun nedenleri arasında olabileceği düşünülmüştür.[64]

Japonya'da yapılan ve günde iki kez IDegIAsp kullanımının bazal-bolus rejim olarak IGla 300- glulisin kullanımıyla etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, etkinlik göz önünde bulundurulduğunda, IDegAsp'nin hedef glukoz aralığına ulaşma süresinin ortalama yüzdesi Gla300/Glu' ya göre önemli ölçüde düşük bulunmuştur ($p=0.001$). Güvenlik açısından bakıldığında, ortalama hipoglisemi, klinik olarak önemli hipoglisemi ve gece hipoglisemisi Gla300/Glu'daIDegAsp'ye göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.036$, $p=0.007$). Çalışmada IGla 300/glulisin insülin rejiminin günde iki kez kullanılan IDegIAsp'ye göre hipoglisemi riski olmadan daha etkili glisemik kontrol sağlayabildiği sonucuna varılmıştır.[8]

2.6.4.2. IDegIAsp Tedavisinin Avantajları

İnsülin degludec/insülin aspart tedavisi uzun etkili ve kısa etkili insülinin birlikte kullanıldığı biyolojik olarak aktif iki solüsyonun sabit oranlı bir kombinasyon içinde kullanıldığı karışım insülindir. Fizyolojik insülin sekresyonunu taklit eder. Ko-formulasyon yapısı ile tek enjeksiyon ile hem bazal insülin hem de prandiyal insülin etkisi sağlamaktadır. Ko-formülasyon olması ayrıca çok kez insülin uygulamak durumunda kalan karmaşık insülin uygulamaları olan hastalarda insülin enjeksiyon sayısını azaltmakta ve insülin kullanımını kolaylaştırmaktadır. İçerisindeki IDeg sayesinde 42 saati geçen bazal insülin etkisi görülmekte, farmakokinetik ve farmakodinamik yapısı nedeni ile yavaş ve uzun salınımlı olması hipoglisemi riskini azaltmaktadır. Ana öğün öncesi uygulama yapılması insülin kullanımında saatte esneklik yaratmaktadır. Tüm bunlarla beraber değerlendirildiğinde hastaların tedaviye uyumu artmakta, glisemik kontrolü sağlamak kolaylaşmaktadır.[9-11,65]

Çalışmamızda T2DM tedavisinde ultra uzun etkili insülin kombinasyonu olan IDegIAsp tedavisinin T2DM'li hastalarda glisemik kontrol, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar üzerine olan etkisinin retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda ayrıca hastaların IDegIAsp tedavisi sonrası kullandıkları insülin doz, enjeksiyon sayısı ve tedaviye uyumları incelenmiş olacaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Bu retrospektif tek merkez deneyimli çalışmayaÇukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerindeT2DM tanısıyla takip edilen, farklı antidiyabetik tedavi rejimleri kullanırkenEylül 2017-Aralık 2022 tarihleri arasında IDegIAsp tedavisine geçiş yapılan 86 hasta dahil edildi. Çalışmadan dışlama kriterleri T1DM, 80 yaş üstü ve 18 yaş altı olma, aktif malignensi, aktif viral hastalık, gebeler ve emzirenler olarak belirlendi. Tüm hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, önceden kullandığı insülin dozu ve enjeksiyon sayısı, başlanan IDegIAsp dozu diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ve hipoglisemi varlığı kaydedildi. Çalışmamızdaki bilgiler hastaların dosya kayıtlarından ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Mergen HBYS sisteminden taranarak elde edildi. Çukurova Üniversitesi etik inceleme komitesinden onay (tarih: 4 Şubat 2023, toplantı sayısı: 130, karar no: 56) alındı.

3.2. Hastaların Laboratuar Parametrelerinin İncelenmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların başlangıçta ve 3-6-12-24. ayda açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin, HDL kolesterol (HDL-K), LDL kolesterol (LDL-K), trigliserit, tam kan sayımı (CBC), beyaz kan hücresi (WBC) değerleri kaydedildi. Tüm hastaların serum örneklerinde glukoz, kreatinin, trigliserit, ALT, HDL-K, LDL-K Beckman Coulter AU5800 cihazında fotometrik yöntem ile ölçülmüştür. Hemoglobin (HGB) ve WBC, Beckman Coulter DXH cihazında Coulter tekniği ile ölçülmüştür. HbA1c HPLC yöntemi ile Premier Hb9210 cihazında ölçülmüştür.

Normal serum değerleri hastane biyokimya laboratuvarı ölçütlerine uygun olarak; AKŞ: 70-100 mg/dL, HbA1c: %4-6, kreatinin: 0,7-1,2 mg/dL, ALT: 10-40 U/L, LDL-K: <160 mg/dL, HDL-K: 37-57 mg/dL, trigliserit: <200 mg/dL, WBC: 4,8-10,8 (10^3/UL), Hgb:14-18 g/dL olarak kabul edildi.

Proteinüri spot idrarda idrar preoteinin (mg) idrar kreatinine (mg) oranına ya da 24 saatlik idrarda protein (mg/gün) miktarına bakılarak hesaplandı.

3.3. İstatistiksel İnceleme

Kategorik ölçümlerin bağımlı grupları için McNemar test istatistiği kullanıldı. Bağımlı sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımlı Gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Aynı bireyler üzerinde farklı zamanlarda yapılan sayısal ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Sayısal ölçümler arasındaki etkileşimi incelemede varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyonu, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

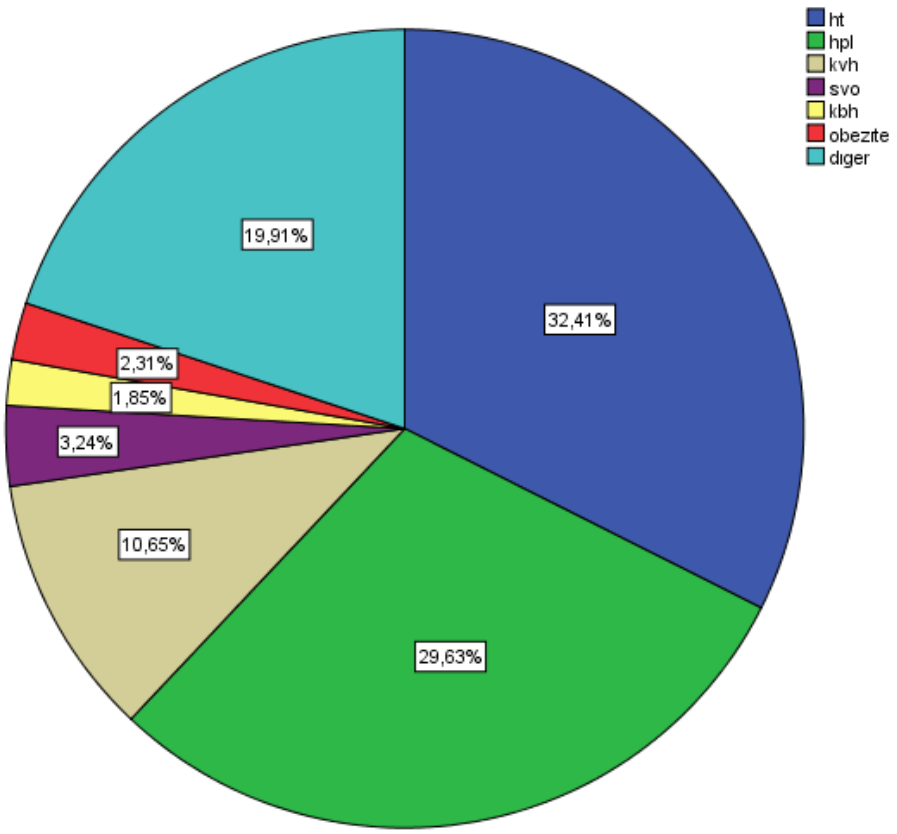
4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza en az 1 senedir T2DM tanısı olan Eylül 2017 - Aralık 2022 tarihleri arasında başka atidiyabetik tedaviden insülin degludec/insülin aspart tedavisine geçilen 86 hasta dahil edildi.

Hastaların 47'si (%54,7) kadın, 39'u (%45,3) erkekti. Hastaların yaşları 47 ile 80 arasında değişmekte olup ortalamaları 63,1±7,9 yıldı.

Hastaların ek hastalıkları sorgulandığında en sık görülen ek hastalık olarak hipertansiyon saptandı (n=71; %32,41). Bunu hiperlipidemi (n=64; %29,63), kardiyovasküler hastalık (n=2; %10,65), serebrovasküler hastalık (n=7; %3,24) izlemekteydi. Hastaların 5 tanesinde obezite (%2,31), 4 tanesinde de kronik böbrek yetmezliği (%1,85) mevcuttu. Şekil 2'de hastaların ek hastalıkları gösterilmiştir.



ht: hipertansiyon hpl: hiperlipidemi, kvh: kardiyovasküler hastalık, svo: serebrovasküler olay, kbh: kronik böbrek hastalığı

Şekil 2. Çalışmamızda yer alan hastaların ek hastalıkları

Hastaların mikrovasküler komplikasyonlarını incelediğimizde 31 hastada nöropati (%36), dokuz hastada retinopati (%10,4), 10 hastada ise nefropati (%11,6) mevcuttu.

Çalışmamızda IDegIAsp öncesi ve sonrası KAH öyküsüne baktığımızda öncesinde 23 hastada vardı. Bu hastalardan üçünde IDegIAsp'ye geçişten sonra KAH (birinde akut MI gelişmiş, diğer ikisinde koroner anjiografi ve stent uygulaması yapılmış) saptandı. Sonuçta KAH sıklığı açısından IDegIAsp tedavisi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark bulundu (p=0.017).

Periferik arter hastalığı (PAH) açısından incelediğimizde IDegIAsp öncesinde iki hastada PAH varken IDegIAsp'ye geçişten sonra hastalarda yeni gelişen PAH bulunamadı. Periferik arter hastalığı olan hasta sayısı az olduğundan, bu konuda istatistiksel analiz verilemedi.

Serebrovasküler hastalığa baktığımızda IDegIAsp öncesinde 7 hastada SVH varken IDegIAsp'ye geçtikten sonra bir hastada SVH öyküsü bulundu ve bu 1 hasta daha önce SVH öyküsü olan hastaydı. Hasta sayısı az olduğundan, bu konuda istatistiksel analiz verilemedi.

4.2. Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuar Parametrelerindeki Değişimi

Hastaların IDegIAsp öncesi ve sonrasında 3-6-12-24.aydaki laboratuar verilerinden AKŞ, HbA1c, HDL-K, LDL-K, trigliserit, ALT, kreatinin, WBC, HGB değerleri kaydedildi.

Tablo 4'de hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuar parametrelerindeki değişim gösterilmiştir.

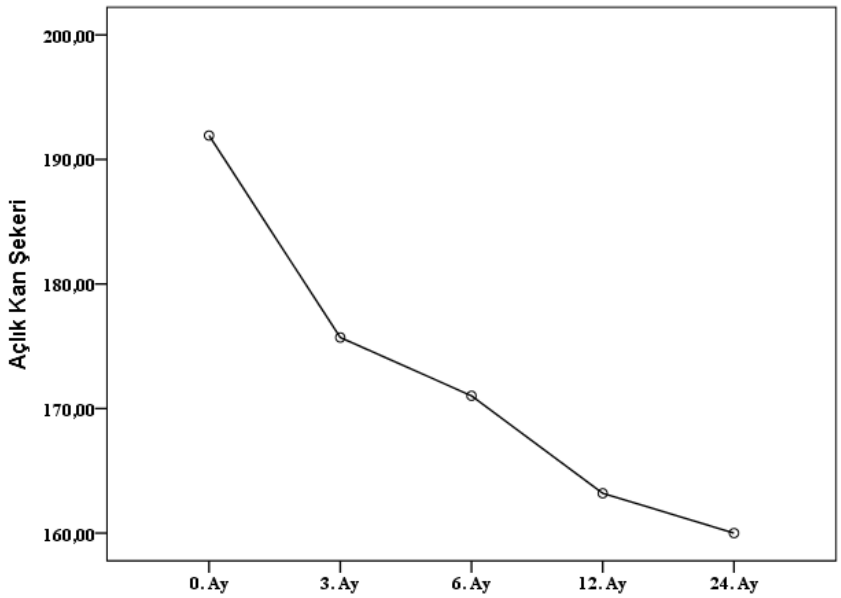
Tablo 4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerindeki değişim

	BAŞLANGIÇ	3. AY		6.AY		12.AY		24.AY	
Parametreler	**Ort ± SS Med (Min-Maks)**	**Ort ± SS Med (Min-Maks)**	**P**	**Ort ± SS Med (Min-Maks)**	**P**	**Ort ± SS Med (Min-Maks)**	**P**	**Ort ± SS Med (Min-Maks)**	**P Total P**
AKŞ	208,8±80,8 188,5(82-560)	131,8±102,6 128(94-496)	**0.006***	156±50,5 149(75-318)	**0.019***	160,9±61,5 (144)73-352)	**0.009***	162±55 147(94-390)	**<0.001*** **0.006***
HBA1C	9,2±1,7 8,9(6,1-16,9)	8,9±1,3 8,1(6,3-11,7)	0.273	8,3±1,3 8,2(6,1-12,3)	0.100	8,05±1,5 7,85(5,4-12,5)	**0.020***	8,2±1,61 7,95(6,6-16)	**0.007*** **0.016***
HDL-K	42,7±11,19 42(23-92)	43,4±12,2 41,5(27-99)	0.841	43,1±11,8 40(27-85)	0.720	43,4±11,4 41(20-79)	0.520	47,3±11,8 46(33-98)	0.790 0.329
LDL-K	123,4±41,1 123(51-284)	127,37±42,3 120(52-244)	0.737	116,7±36 111(45-223)	0.295	124,1±42,5 123(59-264)	0.611	116,38±37,4 108(55-221)	0.543 0.849
TRİGLİSERİT	205±127,1 175(52,7-802)	250±292 153,5(56-1894)	0.278	211,3±159,8 179(59-1005)	0.980	226,6-175,4 182(51-1353)	0.921	180,2±117,2 155(31-672)	0.855 0.282
ALT	23,6±13,1 20,5(5-89)	21,01±9,8 18(9-60)	0.072	21,04±12,2 19(4-106)	0.062	20,3±11,5 17,5(4-65)	**0.011**	18,7±6,2 17,5(6-38)	**0.011*** **0.028***
KREATİNİN	0,76±0,28 0,7(0-1,8)	0,78±0,28 0,72(0,38-1,92)	0.229	0,76±0,27 0,7(0,36-1,92)	0.260	0,76±0,27 0,7(0,4-1,7)	0.682	0,70±0,18 0,7(0,36-1,2)	0.409 0.678
WBC	8,6±3,6 7,9(2,78-32,8)	8,38±2,35 7,85(5,1-16,8)		8,19±1,97 8(4,8-15,2)		8,63±2,12 8(5,2-14,5)		8,3±2,2 8(4,3-14)	 0.629
HGB	13,3±2,2 13,4(9,4-17,1)	13,34±1,71 13,4(9,4-16,5)	0.367	13,5±1,69 13,7(8,8-17,7)	0.507	13,54±1,56 13,5(9,2-17,1)	0.316	13,23±1,69 13,4(8,3-16)	0.543 0.457

***p<0.05,**

AKŞ: Açlık kan şekeri, HDL-K: HDL Kolesterol, LDL-K: LDL Kolesterol, ALT: Alanin aminotransferaz WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin

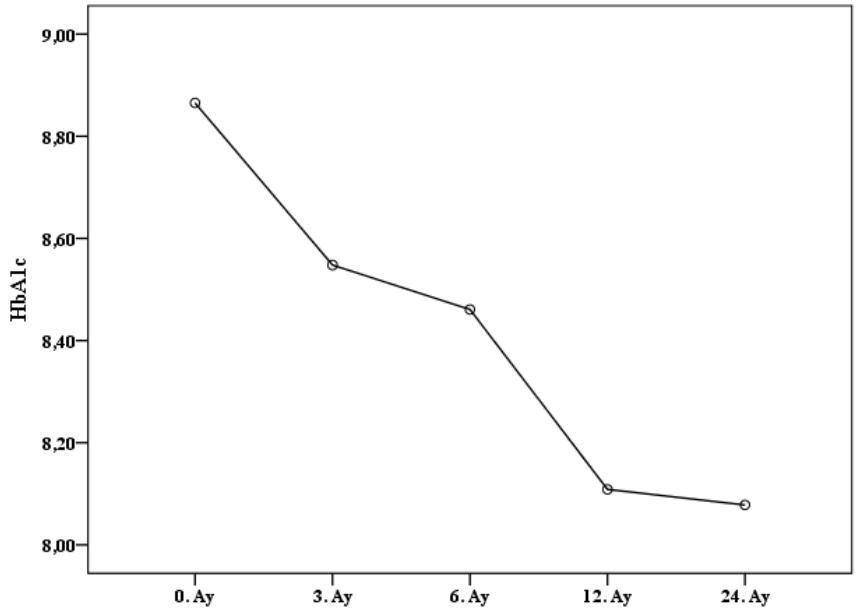
Tüm hastaların biyokimya parametreleri incelendiğinde AKŞ düzeylerinde başlangıca göre 3-6-12-24. aylarda ölçülen değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlendi (p=0.006). Şekil 3'te AKŞ'nin 3-6-12-24. aylardaki değişimi gösterilmiştir.



Şekil 3. Açlık kan şekerinin (mg/dL) 3-6-12-24. aylardaki değişimi

HbA1c düzeylerinde ise başlangıca göre 3 - 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmedi (p>0.05). Ancak 12-24. aydaki sonuçlarına bakılarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlendi (sırası ile p=0.02 p=0.007).

Şekil 4'de HbA1c düzeylerinin 3-6-12-24.aylardaki değişimi gösterilmiştir.



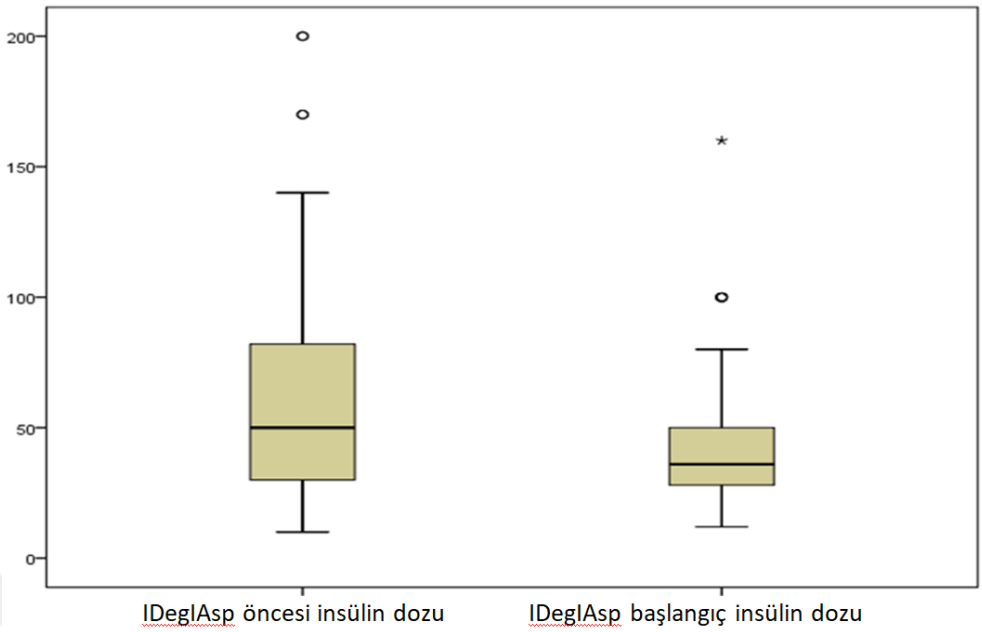
Şekil 4. HbA1c (%) düzeylerinin 3-6-12-24. aylardaki değişimi

Serum HDL-K, LDL-K, trigliserit değerindeki değişim incelendiğinde başlangıca göre 3-6-12-24. aylarda ölçülen değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (sırasıyla p=0.32; p=0.849; p=0.282).

Serum ALT değerindeki değişim incelendiğinde başlangıca göre 3-6. aylarda bakılan sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmedi (sırasıyla p=0.072, p=0.062). Ancak 12-24. aylarda bakılan sonuçlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0.011, p=0.011).

Serum kreatinin, HGB, WBC'deki değişim incelendiğinde başlangıca göre 3-6-12-24. aylarda bakılan sonuçlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmedi (sırasıyla p=0.678; p=0.45; p=0.629).

İnsülin degludec/insülin aspart tedavisine başlamadan önce hastaların günlük insülin dozları 61,63±41,75 U iken IDegIAsp tedavisine geçildikten sonra bakılan günlük insülin dozu 44,02±26,15 U idi. İkisi arasındaki farkı incelediğimizde günlük kullanılan insülin dozunda anlamlı olarak düşme gözlendi (p<0.001). Şekil 5'de IDegIAsp tedavi öncesi ve tedaviye başlama sırasındaki insülin dozları gösterilmiştir.



Şekil 5. IDegIAsp öncesi ve tedaviye başlama sırasındaki insülin dozları

Çalışmamız restrospektif olduğu için hastaların 3-6-12-24.aylarda değişen insülin dozlarına ve günlük enjeksiyon sayısının verilerine ulaşılamadı. IDegIAsp tedavisine başlamadan önceki ve başlangıçtaki insülin doz ve enjeksiyon sayısı verilerine ulaşılabildi. Bizde çalışmamızda IDegIAsp tedavisine geçişte insülin dozu azalanlarda ve günlük enjeksiyon sayısı azalanlarda glisemik kontrol açısından başlangıç ve 3. ay sonuçlarını karşılaştırdık.

Seksen altı hastanın 58'inde IDegIAsp tedavisine geçerken insülin dozu azaltılmış, 41'inde günlük enjeksiyon sayısı azaltılmış ve 38'inde ise günlük enjeksiyon sayısı ve insülin dozları birlikte azaltılmıştı. Tablo 5'te insülin dozu ve enjeksiyon sayısı azalan hastalarda başlangıç ve 3.aydaki HbA1c ve AKŞ değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Hastaların günlük uygulanan enjeksiyon sayısı ve günlük insülin dozu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlendi (sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$).

İnsülin dozu azalan hastalarda IDegIAsp öncesi ve sonrası 3.aydaki HbA1c ve AKŞ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı düşüş gözlendi (sırasıyla $p=0.025$; $p=0.001$).

Günlük enjeksiyon sayısı azalanlarda başlangıç ve 3.ay HbA1C düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı düşüş gözlenmedi ($p=0.112$).

Günlük enjeksiyon sayısı azalanlarda başlangıç ve 3.ay AKŞ düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı düşüş gözlendi ($p=0.012$).

Günlük enjeksiyon sayısı azalanlarda ve insülin dozu azalanlarda başlangıç ve 3. ay HbA1c düzeyleri karşılaştırıldığındaanlamlı düşüş gözlenmedi (p=0.183).

Günlük enjeksiyon sayısı azalanlarda ve insülin dozu azalanlarda başlangıç ve 3.ay AKŞ düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı düşüş gözlendi (p=0.010).

Tablo 5. İnsülin dozu ve enjeksiyon sayısı azalan hastalarda başlangıç ve 3. aydaki HbA1c ve AKŞ değerlerinin karşılaştırılması

	Başlangıç	**IDegIAsp 3.ay**	
	Ort ± SS **Med (Min-Maks)**	**Ort ± SS** **Med (Min-Maks)**	**p**
İnsülin dozu (U)	61,63±41,75 50(10-200)	44,02±26,15 36(12-160)	**<0.001***
Günlük enjeksiyon sayısı	2,38±1,27 2(1-5)	1,58±0,603 2(1-3)	**<0.001***
İnsülin dozu azalanlarda HbA1C	9,243±1,91 8,8(6,1-16,9)	8,23±1,18 8,1(6,4-11,7)	**0.025***
Enjeksiyon sayısı azalanlarda HbA1c	9,3±1,95 8,8(6,6-16,9)	8,44±1,16 8,4(6,7-11,7)	0.112
İnsülin dozu ve enjeksiyon sayısı azalanlarda HbA1c	9,34±2 8,75(6,6-16,9)	8,49±1,14 8,4(6,7-11,7)	0.183
İnsülin dozu azalanlarda AKŞ	210,76±86 193,5(82-560)	168,77±85,07 141(94-496)	**0.001***
Enjeksiyon sayısı azalanlarda AKŞ	219,3±93,82 198(82-560)	178,1±100,0 145,5(94-496)	**0.012***
İnsülin dozu ve enjeksiyon sayısı azalanlarda AKŞ	222,8±96,55 206(82-560)	178,1±102,96 145,5(94-496)	**0,010***

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda ayrıca AKŞ ve HbA1c arasında bir korelasyon olup olmadığını incelediğimizde bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (p<0.001).

5.TARTIŞMA

Bu retrospektif klinik çalışmada polikliniğimizde takipli T2DM'li hastaların ultra uzun etkili insulin kombinasyonu olan IDegIAsp tedavisine geçildikten sonraki 3-6-12-24.aylardaki takiplerine bakılarak glisemik kontrol, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, hipoglisemi varlığı üzerine olan etkisini ve hastaların IDegIAsp tedavisi sonrası kullandıkları insülin doz, enjeksion sayısı ve tedaviye uyumunu değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda hastaların HbA1c, AKŞ ve ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptadık (sırasıyla p=0.016; p=0.006; p=0.028). Hastaların IDegIAsp kullanımına başlaması ile birlikte insülin doz ve enjeksiyon sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık (sırasıyla p<0.001; p<0.001). İnsülin dozu azalan hastalarda AKŞ ve HbA1c değerleri (sırasıyla p=0.001; p=0.025), enjeksiyon sayısı azalan hastalarda AKŞ değerleri (p=0.012), insülin dozu ve enjeksiyon sayısı azalan hastalarda AKŞ değerleri (p=0.01) istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Hastalardaki IDegIAsp öncesi ve sonrası KAH gelişme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (p=0.017).

T2DM orta ileri yaşta daha fazla görülmekte ve erkeklere göre kadınlarda daha fazla görülmektedir.[66] Bizim çalışmamızda da %45,3 oranında erkek, %54,7 oranında kadın hasta vardı. Ortalama yaş 63,1±7,9 yıldı ve DSÖ'nün verileri ile benzerdi.

Normal kişilerde AKŞ'nin üst sınırı 100 mg/dl olarak kabul edilmektedir. Çeşitli yayınlarda diyabetik hastalarda ise hedef AKŞ'nin 90 ile 130 mg/dl arasında olmasının yeterli olduğu ileri sürülmektedir. Amerikan diyabet cemiyetinin bu konuda kabul ettiği değer ise 130 mg/dl'nin altındadır.[15] Ülkemizde yapılan bir çalışmada yetersiz glisemik kontrol ya da hipoglisemi nedeniyle bazal veya premiks insülinden IDegIAsp yada IGla U300 tedavisine geçen 174 hasta retrospektif olarak analiz edilmiş. Her hasta için üç aylık periyotlarda hipoglisemi, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (BMI), açlık plazma glukozu (FPG) ve HbA1c düzeyleri değerlendirilmiş. Her iki grupta da HbA1c'de ve AKŞ'de anlamlı düşüş gözlenmiş(p<0.001). Her iki grupta da kilo artışında anlamlı bir artış olmuş (p<0.05). Her iki grupta da hipoglisemi prevelansı 1.ve 9. Aylarda anlamlı olarak azalmış (p<0.001).[67] Bizim çalışmamızdaki hastaların IDegIAsp tedavi öncesi AKŞ ortalaması 208,8 mg/dl idi. IDegIAsp sonrası AKŞ ortalaması 3.ayda 131,89

mg/dl, 6.ayda 156,7 mg/dl, 12.ayda 160,94 mg/dl, 24.ayda 162.3 mg/dl olarak hesaplandı. IDegIAsp öncesi değerleri ile karşılaştırıldığında AKŞ değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.006). Çalışma sonuçlarımız yukarda bahsedilen çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Glisemik kontrolü göstermede HbA1c kullanılan en önemli laboratuvar parametlerinden biridir. Tip 2 diyabette HbA1c hedefi <%7 olarak belirlenmiştir.[21] Kişioğlu ve arkadaşlarının yaptığı 115 hastanın katıldığı çalışmada hastaların premiks insülin rejiminden (n=55 hasta) 2x1 IDegIAsp tedavisine geçilen ve intensif insülin tedavisinden (n=60 hasta) 2x1 IDegIAsp tedavisine geçilen 2 grup üzerinde sonuçları karşılaştırılmış. Sonuçlar incelendiğinde intensif insülin tedavisi alan gruptaki HbA1c değerinde (%10,5→%8,9) %1,6 düşüş saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p<0.0001), premiks insülin tedavisi alan grupta ise HbA1c'de %1,9 (&10,6→%8,7) düşüş saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p<0.0001).[68] Topaloğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise faklı insülin tedavilerinden IDegIAsp tedavisine geçiş yapan 36 hastanın sonuçları incelenmiş. On iki ay sonunda HbA1c seviyesinde %1,59 oranında azalma tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.0001).[56] Bizim yaptığımız çalışmada da HbA1c değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar (p=0.016) görülmüştür. Yine HbA1c sonuçlarımız literatürü desteklemektedir.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada daha önceden bazal bolus tedavi alan ve önceden karıştırılmış insülin tedavisi alan ve IDegIAsp tedavisine geçiş yapılan hastalar 52 hafta boyunca gözlenmiş ve hastaların HbA1c, AKŞ seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiş ve çalışmaya dahil edilen 48 hastadan 39 unda HbA1c < % 7 hedefine ulaşılmıştır.[69] Bizim yaptığımız çalışmada hem HbA1c hem de AKŞ düzeyleri IDegIAsp tedavisine geçiş sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşüşler göstermiştir.

Tip 2 diyabetes mellitus toplumumuzda ve dünyada görülme sıklığı giderek artan mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek olan, komplikasyonları olan kronik bir hastalıktır.[70] Tedavisi karmaşık ve zordur. Hastalar özellikle karmaşık, uygulaması zor yoğun insülin tedavilerinde daha da zorlanmaktadır. Ayrıca insülin tedavisi özellikle yoğun insülin tedavisi hipoglisemik olaylar nedeniyle acil servislere başvuru ve hastaneye yatışla ilişkilidir. Hipoglisemi korkusu hastaların tedaviye uyumunu düşürmekte ve glisemik hedeflere ulaşmanın önündeki ana sebeplerden biri haline

gelmektedir.[4] Bu durum hekimlerde de insülin tedavisini başlatmayı olabildiğince ertelemeye neden olmaktadır.[71] Ko-formülasyon olması, tek enjeksiyon uygulaması ile hem bazal hem de prandiyal insülin etkisi sağlaması ve düşük hipoglisemi riski ile IDegIAsp tedaviye uyumu artırmakta ve glisemik kontrolü sağlamayı kolaylaştırmaktadır. Yirmi altı hafta süren Avustralya, Hindistan, Malezya, Filipinler, Suudi Arabistan ve Güney Afrika' da gerçekleştirilen açık etiketli girişimsel olmayan bir çalışmada daha önceden farklı antidiyabetik tedaviden (oral antidiyabetik ilaçlar, bazal insülin, bazal bolus insülin, premiks insülin) IDegIAsp'ye geçilen T2DM'li hastalarla yapılan çalışmada 26 hafta sonunda bakılan verilerde HbA1c değerinde AKŞ değerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüş ($p<0.0001$).[50] Bizim çalışmamızda da hem HbA1c ($p= 0.016$) hem de hastaların AKŞ ($p=0.06$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş yaşanmıştır. Bizim çalışmamızın sonucu da yapılan çalışma sonucu ile benzerdi. Bu da hastaların tedaviye uyumunun arttığını ve buna bağlı glisemik iyileşmeyi sağladığını göstermektedir.

Hastalar insülin tedavisi alırken hipoglisemi gelişmesinden korkmaktadır.[56] İnsülin degludec/insülin aspart tedavisinde ultra uzun etkili IDeg'in farmakodinamik ve farmakokinetik yapısı nedeni ile yavaş ve uzun salınımlı olması, 24 saattlik dilimde glukoz düşürücü etkisinin daha az değişken olması hipoglisemi riskini azaltmaktadır. Bu da hastaların hipoglisemi korkusunu azaltmaktadır ve glisemik kontrolü sağlamayı kolaylaştırmaktadır.[56] İnsülin kullanan ve IDegAsp tedavisine geçiş yapan 18-75 yaş arasındaki T2DM hastalarıyla yapılan ve anketlerin de dahil edildiği prospektif gözlemsel bir çalışmada; hastaların başlangıçtaki BMI, günlük insülin dozu, HbA1c, hipoglisemi oranı ve hipoglisemi korku anketi (HFS) kaydedilmiş. On iki ay sonunda veriler yeniden ölçülerek birbirleriyle karşılaştırılmış ve aylık hipoglisemi oranının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir ($p<0.001$). Bu çalışmada tüm HFS skorlarında anlamlı düşüş ($p<0.05$) ve BMI, günlük enjeksiyon sayısı, HbA1c seviyelerinde anlamlı azalma görülmüş($p<0.05$).[56] Bizim çalışmamızda bunu destekler nitelikte 86 hastadan üç tanesinde hipoglisemi görüldü, HbA1c ve AKŞ değerine bakıldığında anlamlı düşüş gözlendi ($p<0.05$). Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile hastaların hipoglisemilerinde derecelendirme yapılamamış ya da gece hipoglisemisi yaşayıp yaşamadıkları bilgisine ulaşılamamıştır.

İnsülin degludec/insülin aspart'ın ana öğünlerle beraber alınması insülin saati konusunda esneklik sağlamakta ve hastaların tedaviye uyumu artıp glisemik kontrolü sağlamak kolaylaşmaktadır.[52] Meneghini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada her gün aynı saatte IDeg – IGla uygulayan hastalarla hergün farklı saatlerde IDeg uygulayan hastalar karşılaştırılmış. Sonuç olarak benzer ve istatistiksel olarak anlamlı glisemik kontrol, hipoglisemi riski ve kilo alımıyla sonuçlanmıştır.[72] Çalışmamızda hastalarımızın glisemik değerleri iyi yönde düzeldiğinden dolayı insülin enjeksiyon saatlerinin sağlanan esneklik ile tedaviye uyumun da iyi olduğunu varsaymak doğru bir yaklaşım gibi düşünülebilir.

Kontrolsüz hiperglisemiden kaynaklı dislipideminin diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Khan ve arkadaşlarının yaptığı glisemik kontrolün lipid profili üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada iyi glisemik kontrolü olan hastalarla kötü glisemik kontrolü olan hastalar karşılaştırılmıştır. Kötü glisemik kontrolü olan hastalarda serum kolesterol ve trigliserit düzeyleri anlamlı yüksek, HDL-K ise anlamlı düşük bulunmuştur. HbA1c düzeyinin LDL-K, trigliserit ve kolesterol ile doğru, HDL-K ile ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır.[73] Bu çalışmada HbA1c' nin lipid profili açısından iyi bir öngörücü olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmasına rağmen HDL-K'de artış, LDL-K ve trigliserit düzeyinde istatistiksel anlamlı bir azalma olmamıştır. Bahsedilen çalışmanın verileri ile bizim çalışmamızın sonuçları benzememektedir. Çalışmamızın retrospektif olması hastaların kullandığı ilaçlar içerisinde statin ve fibrat grubu ilaçların olması, hasta grubunu seçerken ailesel hiperkolesterolemi ya da hipertrigliseridemi tanısı olan hastaların olup olmadığının bilinmemesisonuçlarımızı etkilemiş olabilir düşüncesindeyiz.

Tip2 diyabette görülen dislipidemide; HDL-K seviyesinde azalma, trigliserit ve VLDL düzeyinde artma olduğu bilinmektedir. Diyabetik bireylerde normal LDL-K bulunmakla birlikte aterojenik küçük yoğun LDL parçacıklarının sayısı artar, bu durum da aterosklerotik kardiyovasküler hastalık görülme riskini artırmaktadır.[74] Bizim çalışmamızda hastaların başlangıç değerlerine bakıldığında HDL-K 42,7±11,19mg/dL, LDL-K 123,4±41,1 mg/dL, trigliserit 205±127,1 mg/dL idi. HDL-kolesterol düşüklüğü olmasa da trigliserit yüksekliği diyabetik dislipidemi ile uyumluydu. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti diyabetik hastalarda ek komorbidite yoksa LDL-K seviyelerini

<100 mg/dL olmasını, ek komorbiditesi var ise <70 mg/dL olmasını önermektedir.[75] Bizim hastalarımızın sonuçları incelendiğinde başlangıç değerlerinde de IDegIAsp'ye geçişten sonra da belirlenen hedef aralığının üstünde olduğu görülmektedir.

Diyabet, KAH yönünden de bağımsız bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalık riskini 2-4 kat artırmaktadır. The UK prospectives diabetes study (UKPDS) çalışmasının verilerine göre HbA1c'deki her %1'lik azalma KVH riskini %10 azaltmaktadır. Bizim çalışmamızda IDegIAsp tedavisi öncesi hastaların 23 tanesinde KAH öyküsü vardı. İnsülin degludec/insülin aspart tedavisine geçtikten sonra hastaların sadece biri MI geçirirken, iki hastada koroner anjiografi ve stent girişimi yapılmıştı. Bu 3 hasta zaten daha önceden KAH öyküsü olan hastalardı. Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve sonrası KAH gelişim sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu (p=0.017). Çalışmamızda HbA1c değerindeki anlamlı azalmanın KAH sıklığında azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Önder ve arkadaşları, insülin tedavileri (bazal+bolus, önceden karıştırılmış insülinler veya yalnızca bazal insülin) 1:1 ünite bazında IDegAsp ± bolus insüline geçilen 72 tane T2DM, 6 tane T1DM hastasını retrospektif olarak 12hafta incelemişler.12. haftada hastaların HbA1c değeri %10,2'den %8,8'e düşmüş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Bolus insülin dozu 23.7 U'den 18.4 U'ye düşmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.007). Ancak bazal insülin dozlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme bulunmamıştır (p=0.1). Bu çalışmada hastaların ortalama enjeksiyon sayısında 2.4/gün'den 2/gün'e düşüş gözlenmiş ve bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.002).[76] Bizim çalışmamızda da hastaların günlük insülin dozu başlangıçta 61,6 U/gün iken takiplerde 44 U/gün saptanmış ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.000). Yine hastalarımızda günlük enjeksiyon uygulama sayısı da 2,3/gün'den 1,5/gün'e düşüş göstermiş olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Özçelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada premiks insülin (n=55) ve bazal bolus insülin (n=60) tedavisi kullanan T2DM'li hastaların IDegIAsp tedavisine geçildikten sonraki 3.ayda sonuçları karşılaştırılmıştır. İki grupta da bu insülin tedavilerinden 2x1 IDegIAsp tedavisine geçildikten sonraki sonuçlar incelenmiştir. Öncesinde premiks insülin kullanan hastaların olduğu grupta HbA1c %10,6'dan %8,7'ye (p<0.0001), öncesinde bazal bolus tedavi kullanan hastaların olduğu grupta %10,5'den %8,9'a

anlamlı azalma saptanmıştır (p<0.0001). Her iki grupta da bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki grupta günlük insülin dozu incelendiğinde önceden premiks kullananlarda 48 U'dan 38 U'ya (p<0.001), önceden bazal bolus tedavi alan grupta ise 67 U'dan 40 U' ya düşüş olduğu gözlenmiştir(p<0.0001).Her iki grupta günlük insülin dozu incelendiğinde önceden premiks insülin kullananlarda 48 U'dan 38 U'ya (p<0.001), önceden bazal-bolus tedavi alan grupta ise 67 U'dan 40 U'ya düşüş olduğu gözlenmiştir (p<0.0001).[68] Bizim çalışmamızda da insülin sayısı azalan hastaların hem 3.aydaki AKŞ değerlerinde hem de 3.aydaki HbA1c değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlendi (sırasıyla p=0.001 ve p=0.025).

Öz değerlendirme anketleri ve hasta günlükleri kullanılarak yapılan girişimsel olmayan çok merkezli 4 haftalık prospektif T1DM'li (n=8022) ve T2DM'li (n=19563) 18 yaş üstü 27.585 hastayı içeren 24 ülkede yapılan bir çalışmada hipoglisemik olayları takip eden 4 haftada en sık görülen hasta yaklaşımlarına bakılmış. Hastaların %69,7'si kan şekeri takibini arttırmış, %62'si tıbbi yardım istemiş, %44'ü kalori artırımı yapmış, %36,7'si insülin dozunu azaltmış, %11,7'si insülin enjeksiyonunu atlamış olarak bulunmuştur.[5]

Vijan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada enjekte edilen insülin rejimleri hastalar tarafından oldukça külfetli bulunmuş ve diyabetle ilişkili tedavilerin yükünün optimal olmayan glukoz kontrolünün nedeni olabileceği sonucuna varılmıştır.[6] Peyrot ve arkadaşlarının yaptığı T1DM ve T2DM tedavisinde insülin kullanan 502 Amerikalı hasta ile yapılan internet üzeri anket yoluyla yapılan çalışmada katılımcıların yarıdan fazlasında kasıtlı olarak insülini ihmal ettiği saptanmıştır. Düzenli ihmal yapanlar ise %20 oranında tespit edilmiştir. İnsülin ihmaline karşı risk faktörleri olarak da genç yaş, düşük gelir ve yüksek eğitim, T2DM, sağlıklı beslenmeme, daha fazla günlük enjeksiyon yapılması, enjeksiyonların günlük aktivitelere engel olması, enjeksiyon ağrısı ve utanç olarak bulunmuştur.[7] Bu çalışmanın sonucunda tedavi yükü algısının artmasının hastaların enjeksiyonlarını atlamalarına neden olabileceği ve bunun da glisemik kontrolü zorlaştırabileceği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların günlük uygulanan enjeksiyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlendi(p<0.001). Uygulanan enjeksiyon sayısı düşen hastalarda 3.aydaki AKŞ değeri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenirken (p=0.012), HbA1c değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmedi (p=0.112). Bizim

çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile hastaların 6-12-24.aylardaki net insülin dozu ve enjeksiyon sayılarına, gerekli verileri toplayacak kadar ulaşılamaması nedeni ile sadece 3.ay ile kıyaslama yapılabilmiştir. Bu nedenle HbA1c düzeylerindeki azalma anlamlı bulunmamış olabilir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) en sık nedenlerinden biri insülin direncidir. İnsülin direnci hepatositlerde trigliserit brikimine neden olmaktadır. Bunun yanında trigliserit ve kolesterol esterlerinin hepatositlerden perifere taşınmasında rol oynayan Apolipoprotein B100 sentezini baskılaması ve hepatositlerde de novo lipogenezisi artırması da neden olmakta iken NAYKH çoğunlukla semptomsuzdur. Laboratuvar testlerinde spesifik bir değeri olmasa da karaciğer fonksiyon testleri bir miktar yüksek olabilir. Bunun yanında tanıda görüntüleme yöntemlerinden de faydalanılmaktadır. 2023 ADA kriterlerine göre T2DM'li veya kardiyometabolik risk faktörleri olan prediyabetli, karaciğer enzimlerinde (ALT) yükselme olan veya görüntüleme ya da ultrasonda yağlı karaciğeri bulunan kişiler non alkolik steatohepatit ve karaciğer fibroz varlığı açısından değerlendirilmelidir. Diyabetli bireylerde NAYKH prevalansının %70'e vardığı ve yine diyabetli bireylerde karaciğer fibrozis sıklığının %12-20 arasında olduğu bilgisi verilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların ALT düzeylerini incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulundu (p=0.028) ve hastaların HbA1c ve AKŞ değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi. Ancak çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile her hastanın eş zamanlı olarak bakılan radyolojik görüntülemelerine ulaşılamadı. Bu yüzden ALT değerindeki değişim NASH ya da NAYKH ile direk ilişkilendirilemedi.

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık retrospektif olması nedeni ile hastaların verilerine dosyalarından ve hastane sisteminden ulaşılabildiği için 3-6-12-24.aydaki bazı sonuçları elde edilememiştir. Örneğin; hastaların kilo, boy, vücut kitle indeksi bilgilerine, IDegIAsp uyguladıktan sonraki postprandiyal kan şekeri bilgilerine, hastaların tedavi değişikliği sonrası yaptıkları evdeki kan şekeri takiplerine, IDegIAsp öncesi kullandığı insülin tedavi şekillerine net olarak ulaşılamadı. Hipoglisemi yaşayan hastaların direk ölçüm bilgileri olmadığı için hipoglisemi derecelendirmesi yapılamadı ve gece hipoglisemi durumu yaşayıp yaşamadıkları bilgisine ulaşılamadı.

Çalışmamızda sonuç olarak IDegIAsp tedavisinin T2DM'li hastalarda HbA1c'yi, AKŞ'yi, toplam insülin dozunu, günlük insülin enjeksiyon sayısını ve hipoglisemi yan

etkisini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca hastalardaki glisemik kontrolün sağlanması ile de makrovasküler komplikasyonlardan KAH görülme sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Hastaların yaş ortalaması 63,1±7,9 yıl idi. 86 hastanın 47'si (%54,7) kadın, 39'u (%45,3) erkekti.
2. Hastalarda ek hastalık olarak en sık hipertansiyon olduğu saptandı.
3. IDegIAsp sonrası AKŞ değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlendi (p=0.006).
4. IDegIAsp sonrası HbA1c değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlendi (p=0.016).
5. ALT değeri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi (p=0.028).
6. Hastaların toplam insülin dozları incelendiğinde IDegIAsp öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi (p<0.001)
7. Hastaların günlük uyguladıkları insülin enjeksiyon sayısı incelendiğinde IDegIAsp sonrası istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi (p<0.001).
8. İnsülin dozu azalan hastaların AKŞ değerinde 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi (p=0.001).
9. İnsülin dozu azalan hastaların HbA1c değerlerinde 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi (p=0.025).
10. Enjeksiyon sayısı azalan hastaların AKŞ değerlerinde 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi (p=0.012).
11. Enjeksiyon sayısı azalan hastaların HbA1c değerinde 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmedi (p=0.112).
12. İnsülin dozu ve enjeksiyon sayısı azalan hastaların AKŞ değerlerinde 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi (p=0.010).
13. İnsülin dozu ve enjeksiyon sayısı azalan hastaların HbA1c değerinde 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmedi (p=0.183).
14. IDegIAsp öncesi ve sonrası KAH gelişme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlendi (p=0.017).
15. IDegIAsp sonrası sadece üç hastada hipoglisemi görüldü.

Bu çalışma prospektif olarak yapılırsa IDegIAsp tedavisi ile hastaların 3-6-12-24.aydaki laboratuvar parametrelerinin yanında her kontrolde hastalarda hipoglisemi gelişip gelişmediği, hastaların insülin doz değişimi, enjeksiyon sayısındaki değişimi, evdeki kan şekeri takipleri, postprandiyal kan şekerleri, hipoglisemilerinin seviyelendirilmesi, gece hipoglisemi bilgisi sorgulanarak insülin etkileri ve yan etkileri daha iyi anlaşılabilir. Ayrıca hastaların insülin dozlarındaki değişim ile kilo, BMI'sındaki değişimleri arasındaki ilişki ve lipodistrofi gibi hastalarda gelişen insülin kaynaklı komplikasyonlar açısından da değerlendirilebilecektir.

7.KAYNAKLAR

1. **Gardner DG.** Greenspan temel ve klinik endokrinoloji, diabetes mellitus David D. Gardner DS, editor: McGrawHill LANGE,**2019**.

2. **Grubu UDK.** Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi Türkiye Diyabet Vakfı,**2019**.

3. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. TÜRKİYE ENDOKRİN VE METABOLİZMA DERNEĞİ: TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; **2022:**1-324.

4. **Dardano A, Bianchi C, Del Prato S, Miccoli R.** Insulin degludec/insulin aspart combination for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag.***2014;**10:465-75.

5. **Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berkovic M, Enters-Weijnen C, Forsen T, et al.** Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.***2017;**130:121-9.

6. **Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP.** Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med.* **2005;**20(5):479-82.

7. **Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB.** Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care.***2010;**33(2):240-5.

8. **Kawaguchi Y, Sawa J, Hamai C, Nishimura Y, Kumeda Y.** Comparison of the efficacy and safety of insulin degludec/aspart (twice-daily injections), insulin glargine 300 U/mL, and insulin glulisine (basal-bolus therapy). *J Diabetes Investig.***2019;**10(6):1527-36.

9. **Kalra S, Latif ZA, Comlekci A, Galvez GG, Malik R, Pathan MF, et al.** Pragmatic use of insulin degludec/insulin aspart co-formulation: A multinational consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab.***2016;**20(4):542-5.

10. **Glastras SJ, Cohen N, Dover T, Kilov G, MacIsaac RJ, McGill M, et al.** The Clinical Role of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Type 2 Diabetes: An Empirical Perspective from Experience in Australia. *J Clin Med.***2020;**9(4).

11. **Christiansen JS, Home P, Kumar A.** IDegAsp (insulin degludec + insulin aspart) for the management of type 2 diabetes: current status. *Expert Rev Endocrinol Metab.***2016;**11(2):103-11.

12. **IDF Diyabet Atlası.** Uluslararası Diyabet Federasyonu, IDF Diyabet Atlası, 10. baskı brüksel belçika. **2021**.

13. The Top 10 Causes of Death [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 18]. . who. **2020**.

14. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.***1997;**20(7):1183-97.

15. **American Diabetes A.** Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.***2022;**40(1):10-38.

16. **Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al.** The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* **2021;**44(11):2589-625.

17. **DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA.** Type 1 diabetes. *Lancet.***2018;**391(10138):2449-62.

18. **Kalin MF, Goncalves M, John-Kalarickal J, Fonseca V.** Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In: Poretsky L, editor. Principles of Diabetes Mellitus. Cham: Springer International Publishing,**2017:**1-11.

19. **Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E.** Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One.***2018;**13(3):194127.

20. **Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L.** The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet.***2014;**383(9922):1084-94.

21. **American Diabetes Association Professional Practice C.** 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.***2022;**45(1):17-38.

22. **Goldman L. Ausiel D.** Cecil medicine 23rd edition. **2007**.

23. **Serdar O.** Hiperglisemik hiperosmolar durum ve diyabetik ketoasidoz. Sağlık & bilim 2022: İç Hastalıkları Acilleri. **2022:**7.

24. **Fonseca VA.** Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* **2009;**32(2):151-6.

25. **ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al.** 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* **2023;**46(1):158-90.

26. **Diabetes ADA.** Standards of Medical Care in Diabetes, *SoMCi,***2022**.

27. **Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Li JX, Dou JT.** Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes.***2017;**9(2):133-40.

28. **Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N.** Peripheral arterial disease in diabetes--a review. *Diabet Med.***2010;**27(1):4-14.

29. **Firnhaber JM, Powell CS.** Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* **2019;**99(6):362-9.

30. **MJ A.** Neurology and general medicine. Elsevier Health Sciences, Chapter-61. **2008**.

31. **Phipps MS, Jastreboff AM, Furie K, Kernan WN.** The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes. *Curr Diab Rep.***2012;**12(3):314-23.

32. **Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al.** Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.***2021;**128(11):1580-91.

33. **American Diabetes Association Professional Practice C.** 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.***2022;**45(1):185-94.

34. **Ficicioglu C, Aydin A, Haktan M, Kiziltan M.** Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Turk J Pediatr.***1994;**36(2):97-104.

35. **American Diabetes A.** Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care.***2008;**31:12-54.

36. **Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R.** Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* **2003;**26(5):1553-79.

37. **Papanas N, Ziegler D.** Efficacy of alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.***2014;**15(18):2721-31.

38. **Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al.** Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care.* **2006;**29(11):2365-70.

39. **Zou W, Wang H.** Pathology of renal biopsy. Peking University Medical Press, *Beijing.***2009**.

40. **Bradley CA.** Gut microbiota: Trust your gut - metformin and diabetes. *Nat Rev Endocrinol.* **2017;**13(8):440.

41. **Kupcova V, Arold G, Roepstorff C, Hojbjerre M, Klim S, Haahr H.** Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig.* **2014;**34(2):127-33.

42. **Kurtzhals P, Heise T, Strauss H, Bottcher S, Granhall C, Haahr H, et al..** Multi-hexamer formation is the underlying basis for the ultra-long glucose-lowering effect of insulin degludec. Diabetologia,**2011:** SPRINGER 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA.

43. **Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund P-O, Ribel U.** Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical research.***2012;**29:2104-14.

44. **Jonassen I, Havelund S, Ribel U, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Johansen T, et al.** Insulin degludec is a new generation ultra-long acting basal insulin with a unique mechanism of protraction based on multi-hexamer formation. *Diabetes,***2010;** 22311-1717.

45. **Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H.** Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.***2012;**14(9):859-64.

46. **Heise T, Nosek L, Bøttcher S, Hastrup H, Haahr H.** Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* **2012;**14(10):944-50.

47. **Wang F, Surh J, Kaur M.** Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes.***2012;**5:191-204.

48. **Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U.** Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res.* **2012;**29(8):2104-14.

49. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care.* **2013;**36(4):858-64.

50. Fulcher GR, Akhtar S, Al-Jaser SJ, Medina J, Mohamed M, Nicodemus NA, et al. Initiating or Switching to Insulin Degludec/Insulin Aspart in Adults with Type 2 Diabetes: A Real-World, Prospective, Non-interventional Study Across Six Countries. *Adv Ther.***2022;**39(8):3735-48.

51. Demir T, Turan S, Unluhizarci K, Topaloglu O, Tukek T, Gogas Yavuz D. Use of Insulin Degludec/Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: Expert Panel Recommendations on Appropriate Practice Patterns. *Front Endocrinol (Lausanne).***2021;**12:616514.

52. Meneghini LF, Miranda-Palma B. Insulin degludec: a novel ultra-long-acting basal insulin for use in Type 1 and 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab.***2012;**7(1):9-14.

53. Kumar A, Awata T, Bain SC, Ceriello A, Fulcher GR, Unnikrishnan AG, et al. Clinical use of the co-formulation of insulin degludec and insulin aspart. *Int J Clin Pract.***2016;**70(8):657-67.

54. Heise T, Korsatko S, Nosek L, Coester HV, Deller S, Roepstorff C, et al. Steady state is reached within 2-3 days of once-daily administration of degludec, a basal insulin with an ultralong duration of action. *J Diabetes.***2016;**8(1):132-8.

55. Haliloglu O, Korkmaz M, Polat Korkmaz O, Sahin S, Durcan E, Osar Siva Z. Retrospective evaluation of insulin degludec/insulin aspart co-formulation therapy in patients with type 2 Diabetes Mellitus: A single-center experience. **2020**.

56. Topaloglu US, Topaloglu HK, Kiziltepe M, Kilic M, Bahcebasi S, Ata S, et al. Fear of hypoglycemia in adults with diabetes mellitus switching to treatment with IDegAsp co-formulation to examine real-world setting: an observational study (The HATICE study). *Drug Metab Pers Ther.* **2020.**

57. Heise T, Hovelmann U, Nosek L, Bottcher S, Granhall C, Haahr H. Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile compared with insulin glargine. Endocrine Abstracts, Bioscientifica, **2012**.

58. Heise T, Hovelmann U, Nosek L, Hermanski L, Bottcher SG, Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.***2015;**11(8):1193-201.

59. **Onishi Y, Ono Y, Rabol R, Endahl L, Nakamura S.** Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab.***2013;**15(9):826-32.

60. **Liebl A, Davidson J, Mersebach H, Dykiel P, Tack CJ, Heise T.** A novel insulin combination of insulin degludec and insulin aspart achieves a more stable overnight glucose profile than insulin glargine: results from continuous glucose monitoring in a proof-of-concept trial. *J Diabetes Sci Technol.***2013;**7(5):1328-36.

61. **Heise T, Norskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL.** Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.***2017;**19(7):1032-9.

62. **Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, Haggag A, Roula D, Bak BA, et al.** Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.***2019;**147:157-65.

63. **Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, et al.** Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care.***2014;**37(8):2084-90.

64. **Jang HN, Yang YS, Oh TJ, Koo BK, Lee SO, Park KS, et al.** Low fasting glucose-to-estimated average glucose ratio was associated with superior response to insulin degludec/aspart compared with basal insulin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.***2022;**13(1):85-93.

65. **Atkin S, Javed Z, Fulcher G.** Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus. *Ther Adv Chronic Dis.***2015;**6(6):375-88.

66. **Profiles WDC.2016**.

67. **Kisioglu SV, Demir AS, Tufekci D, Emur Gunay Y, Coskun H, Ucuncu O, et al.** Clinical research of insulin glargine U300 basal-bolus therapy and insulin degludec/aspart co-formulation in type 2 diabetes mellitus: A real world experience. *Int J Clin Pract.***2021;**75(9):14377.

68. **Ozcelik S, Celik M, Vural A, Aydin B, Ozcelik M, Gozu H.** Outcomes of transition from premixed and intensive insulin therapies to insulin aspart/degludec co-formulation in type 2 diabetes mellitus: a real-world experience. *Arch Med Sci.***2021;**17(1):1-8.

69. Kalra S, Baruah MP. Insulin degludec aspart: One-year real world experience. *Indian J Endocrinol Metab.***2016;**20(3):369-71.

70. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.***2018;**14(2):88-98.

71. Holmes-Truscott E, Skovlund SE, Hendrieckx C, Pouwer F, Peyrot M, Speight J. Assessing the perceived impact of diabetes on quality of life: Psychometric validation of the DAWN2 Impact of Diabetes Profile in the second Diabetes MILES - Australia (MILES-2) survey. *Diabetes Res Clin Pract.***2019;**150:253-63.

72. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* **2013;**36(4):858-64.

73. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med.***2007;**7(1):24-9.

74. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* **2004;**27(6):1496-504.

75. Kayikcioglu M, Tokgozoglu L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: What is new?.*Turk Kardiyol Dern Ars.***2017;**45(2):109-12.

76. Onder CE, Kuskonmaz SM, Koc G, Firat S, Omma T, Taskaldiran I, et al. Factors that affect the Glycemic Control Achieved by Switching to Insulin Degludec/ Aspart in Insulin-Treated Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes in a Real-World Setting: a Non-interventional, Retrospective Cohort Study. *Acta Endocrinol (Buchar).***2020;**16(4):443-8.