



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**1 OCAK 2018- 31 MART 2020 TARİHLERİ ARASINDA
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ ENDOKRİNOLOJİ VE
METABOLİZMA HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ'NDE
TAKİP EDİLEN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI
HASTALARIN TEDAVİ SEÇİMİNDE ULUSAL VE
ULUSLARARASI KILAVUZLARIN TEDAVİ
ÖNERİLERİNE UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Zabit KARTAL

Antalya, 2020



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**1 OCAK 2018- 31 MART 2020 TARİHLERİ ARASINDA
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ ENDOKRİNOLOJİ VE
METABOLİZMA HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ'NDE
TAKİP EDİLEN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI
HASTALARIN TEDAVİ SEÇİMİNDE ULUSAL VE
ULUSLARARASI KILAVUZLARIN TEDAVİ
ÖNERİLERİNE UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Zabıt KARTAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarında değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI'ya,

Tezimin istatistiksel analiz ve planlamasının yapılmasında emeği olan Sayın Uzm.Dr. Levent AKTAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte uyum içerisinde çalıştığım; başta hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve

Tüm yaşamım ve eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
Tablolar Dizini	xi
Şekiller Dizini	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. Semptomları ve Tanı Kriterleri	4
2.3. Sınıflandırma	5
2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	5
2.3.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	6
2.3.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus	6
2.3.3.1. Tip 2 DM epidemiyolojisi	8
2.3.3.2. Tip 2 DM risk faktörleri	9
2.3.3.2.1. Obezite	9
2.3.3.2.2. Dislipidemi	10
2.3.3.2.3. Hipertansiyon	10
2.3.3.2.4. Sigara	11
2.3.3.2.5. Fiziksel hareketsizlik	11
2.3.3.2.6. Diyet paterni	11
2.3.3.2.7. Yaşam tarzı değişikliği	11
2.3.3.2.8. Genetik	12
2.4. Tip 2 DM Tedavisi	12
2.4.1. Non-farmakolojik Tedavi	12
2.4.2. Biguanidler	13
2.4.3. Sulfonilüreler	15
2.4.4. Meglitinidler	15
2.4.5. Tiyazolidinedionlar	15
2.4.6. Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri	17
2.4.7. GLP-1 Reseptör Agonistleri	17

2.4.8. DPP-4 İnhibitörleri	18
2.4.9. SGLT-2 İnhibitörleri	18
2.4.10. İnsülin Tedavisi	19
2.5. Tip 2 DM Komplikasyonları	19
2.5.1. Akut Komplikasyonları	19
2.5.1.1. Hipoglisemi	19
2.5.1.2. Diyabetik ketoasidoz	20
2.5.1.3. Hiperosmolar hiperglisemik koma	20
2.5.1.4. Laktik asidoz	21
2.5.2. Kronik Komplikasyonlar	21
2.5.2.1. Retinopati	21
2.5.2.2. Nöropati	22
2.5.2.3. Nefropati	22
2.5.2.4. Makrovasküler komplikasyonlar	22
2.6. Tip 2 DM ile İlgili Güncel Çalışmalar, Özel Durumlar ve Tedavi Planı	23
2.6.1. Tip 2 DM ve Güncel Çalışmalar	23
2.6.2. Özel Durumlar ve Tedavi Planı	27
2.6.2.1. Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar	27
2.6.2.2. Tip 2 DM ve periferik arter hastalığı	29
2.6.2.3. Tip 2 DM ve serebrovasküler hastalık	29
2.6.2.4. Tip 2 DM ve kronik böbrek hastalığı	29
2.6.2.5. Tip 2 DM ve obezite	30
2.6.2.6. Tip 2 DM ve osteoporoz	31
2.7. Güncel Kılavuzlar ve Glisemik Hedefler	32
3. MATERYAL VE METOD	34
3.1. Etik Kurul	34
3.2. Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları	34
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi	35
4. BULGULAR	37
4.1. Klinik ve Demografik Özellikler	37
4.2. Alc Özellikleri	37

4.3. Tip 2 DM Süresi ve KAH, KY, A1c Durumu	39
4.4. Diyabet ve Komorbid Durumlar	41
4.4.1. Tip 2 DM Hastalarında KAH ve KY Spesifik Tedavi	44
4.4.2. Tip 2 DM ve KBH	50
4.4.3. Tip 2 DM ve Obezite	53
4.4.4. Tip 2 DM ve Osteoporoz	56
4.4.5. Yaşlı Tip 2 DM Hastalarında Tedavi	59
4.4.6. Tip 2 DM Hastalarında Hepatosteatoz Spesifik Tedavi	61
4.5. Medikal Tedavi Özellikleri	61
4.5.1. Metformin	65
4.5.2. Sülfonilüre	67
4.5.3. Glinidler	70
4.5.4. Tiazolidindionlar (Pioglitazon)	71
4.5.5. Akarboz	72
4.5.6. DPP-4 İnhibitörleri	74
4.5.7. SGLT-2 İnhibitörleri	78
4.5.8. GLP-1 Reseptör Agonistleri (Eksenatid)	81
4.5.9. İnsülin	83
4.6. Medikal Tedavi Yan Etkisi: Hipoglisemi	84
4.7. Medikal Tedavi Yan Etkisi: GİS İntoleransı	85
4.8. Medikal Tedavi Düzenlemesi	85
5. TARTIŞMA	88
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	103
7. ÖZET	108
8. ABSTRACT	110
9. KAYNAKLAR	112
10. EKLER	123
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	123

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2.st PG	2. Saat Plazma Glukozu
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
AGI	Alfa Glukozidaz İnhibitörü
AHEAD	Action for Health in Diabetes
AKS	Akut Koroner Sendrom
AMI	Akut Miyokard Enfarktüsü
APG	Açlık Plazma Glukozu
ASKVH	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ATP	Adenozin Trifosfat
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BFT	Böbrek Fonksiyon Testi
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CANVAS-R	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study-Renal
CVOT	Cardiovascular Outcome Trial
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-TIMI 58
dk	Dakika
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
dl	Desilitre
DM	Diyabetes Mellitus

DPP-4 İ	Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EKO	Ekokardiyografi
ELIXA	Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome
EMPA-REG	Empagliflozin, Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
ESC	European Society of Cardiology
EXSCEL	Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering
FDA	Food and Drug Administration
GAD	Glutamik Asit Dekarboksilaz
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİP	Gastrik İnhibitör Peptid
GİS	Gastro İntestinal Sistem
GLP-1 RA	Glukagon Like Peptid-1 Reseptör Agonisti
HBA1c	Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
HHD	Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HT	Hipertansiyon
IA2Ab	Anti-Tirozin Fosfataz
ICA	Adacık Sitoplazmik Antikoru
IDF	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
İL-6	İnterlökin 6
İnh	İnhibitör
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
kg	Kilogram
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KY	Kalp Yetmezliği
LEADER	The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
m²	Metrekare
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MI	Miyokard Enfarktüsü
ml	Mililitre
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NPA	Nötral Protamin Aspart
NPH	Nötral Protamin Hagedorn
NPL	Nötral Protamin Lispro
OAD	Oral Antidiyabetik
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PG	Plazma Glukozu
PPAR-γ	Peroksizom Proliferatör Reseptör Gama
PROactive	Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events
PURE	The Prospective Urban Rural Epidemiology
PVH	Periferik Vasküler Hastalık
RECORD	Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy
SAVORTIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)–Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SGLT-2 İ	Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörü

SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SU	Sülfonilüre
SUSTAIN-6	Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes
SUT	Sağlık Uygulama Tebligatı
SVH	Serebrovasküler Hastalık
T2D	Tip 2 Diyabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TECOS	Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TURDEP I	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması 1
TURDEP II	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması 2
TÜRKĐAB	Türkiye Diyabet Vakfı
TZD	Tiazolidindion
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktör
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	4
2.2. Diabetes Mellitus'un etyolojik sınıflaması	5
2.3. Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabetin ayırıcı tanısı	7
2.4. T2D tedavisinde kullanılan yeni antihiperglisemik ilaçların kardiyovasküler ve renal sonuçları	26
2.5. Kardiyovasküler risk belirleme	28
4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	37
4.2. A1c $\leq$ %7 ve $>$ %7 olmasına göre ilk ve son değerlendirme durumları	38
4.3. Kontrol A1c bakılma aralığı süresi	39
4.4. T2D ve komorbidite durumları	42
4.5. T2DM ve eşlik eden komorbid durum varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	43
4.6. T2D ve KAH varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	45
4.7. T2D hastalarının KAH spesifik tedavi alma durumu	47
4.8. T2D ve KY varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	48
4.9. T2D hastalarının KY spesifik tedavi alma durumu	50
4.10. T2D ve KBH varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	52
4.11. Obez T2D hastalarında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	55
4.12. T2D ve osteoporoz varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	57
4.13. T2D hastalarının osteoporoz değerlendirmesine göre pioglitazon kullanım durumları	59

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.14. 65 yaş ve üstü T2D hastalarında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	60
4.15. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmedeki ilaç değişimleri	63
4.16. T2D tedavi seçeneklerinin tercih edilme sıklığı	64
4.17. İlk ve son değerlendirme durumuna göre A1c ortalama, A1 ortanca ve ilaç sayısı ortalaması	65
4.18. Metformin kesilme nedenleri	66
4.19. SU kesilme nedenleri	69
4.20. Glinid kesilme nedenleri	71
4.21. Pioglitazon kesilme nedenleri	72
4.22. Akarboz kesilme nedenleri	74
4.23. DPP4-inhibitörleri kesilme nedenleri	78
4.24. SGLT-2 inhibitörü kesilme nedenleri	81
4.25. GLP-1 RA kesilme nedenleri	82
4.26. İnsülin kesilme nedenleri	84
4.27. Tedavi değişimleri	86

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. DM süresi ve KAH oranı ilişkisi	40
4.2. DM süresi ve KY oranı ilişkisi	40
4.3. DM süresi ve A1c durumu ilişkisi	41
4.4. T2D ve KAH varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	46
4.5. T2D ve KY varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	49
4.6. T2D ve KBH varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	53
4.7. Obez T2D hastalarında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	55
4.8. T2D ve osteoporoz varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	58
4.9. 65 yaş ve üstü T2D hastalarında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri	61
4.10. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmedeki ilaç değişimleri	63
4.11. T2D tedavi seçeneklerinin tercih edilme sıklığı	64
4.12. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede metformin tercihi	66
4.13. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede SU tercihi	68
4.14. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede gliklazid tercihi	68
4.15. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede glimepirid tercihi	69
4.16. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede glinid tercihi	70
4.17. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede pioglitazon tercihi	72
4.18. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede akarboz tercihi	73
4.19. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede DPP-4 inhibitörü tercihi	75

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.20. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede sitagliptin tercihi	76
4.21. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede vildagliptin tercihi	76
4.22. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede saksagliptin tercihi	77
4.23. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede linagliptin tercihi	77
4.24. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede SGLT-2 inhibitörü tercihi	79
4.25. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede dapagliflozin tercihi	80
4.26. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede empagliflozin tercihi	80
4.27. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede GLP-1 RA (eksenatid) tercihi	82
4.28. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede insülin tercihi	83

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diyabetes mellitus (T2D), insülin sekresyonunda bozulma ve insülin etkinliğinde azalma veya her ikisi nedeniyle meydana gelen, ana bulgusu kronik hiperglisemi olan, retinopati, nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile periferik arter hastalığı (PAH), serebrovasküler hastalık (SVH) ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi makrovasküler komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır (1-3). Önemli bir yaşam tarzı bozukluğu olan diyabet, küresel bir sağlık problemi haline gelmiştir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı hızla artmaktadır. Diyabetik hastalar, daha yüksek tıbbi bakım maliyetleri, düşük yaşam kalitesi, hayatı tehdit edici bir takım ciddi sağlık sorunları ve artmış mortalite riski ile karşı karşıyadır. 2017 yılında dünya çapında 451 milyon diyabetik hasta olduğu tahmin ediliyor. Bu rakamların 2045 yılına kadar 693 milyona ulaşması beklenmektedir.

Türkiye’de diyabet hastalarının sayısı 1998’de 2,5 milyon kişiden 2013’te yaklaşık 7 milyona yükselmiştir. IDF öngörülerine göre diyabet hastası bireylerin sayısı 2035 yılı itibarıyla yaklaşık 12 milyona ulaşacaktır (4).

Diyabet hastalarına yönelik küresel sağlık harcamalarının 2017 yılında 850 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. IDF 2009 yılında Türkiye’nin diyabetle ilişkili sağlık harcamalarının 2030 yılına kadar 6,5 milyar dolara ulaşacağını tahmin etmiştir. Ancak bu rakama daha 2010 yılında ulaşılmıştır. 2013’e ait güncel IDF istatistikleri Türkiye’de diyabet hastası bir kişi için yıllık ortalama tedavi maliyetinin 866 dolar olduğunu göstermektedir (4).

Türkiye’de diyabete yapılan harcamalara bakıldığında SGK verilerine göre 2012 yılında diyabet tedavi maliyeti 5,9 milyar TL, ilaç maliyeti 4,1 milyar TL olup, tüm sağlık giderleri içindeki payı %22,6 olarak saptanmıştır (5).

Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA), Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği (EASD), Türkiye Diyabet Vakfı (TÜRKDİAB) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED); hastalığın takip ve tedavisi, komplikasyonların önlenmesi ve tedavisine yönelik olarak belirli aralıklarla kılavuzlar yayınlamaktadır. Bu derneklerin kılavuzluğunda etkin şekilde diyabet tedavisi ve diyabetin komplikasyonlarının gelişmesinin önlenmesi, yaşam kalitesinin

arttırılması, diyabete bağlı mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir. Bu amaçlarla düzenli aralıklarla ulusal ve uluslararası kılavuzlar yayınlanmasına rağmen, diyabet takip ve tedavisinin bu kılavuzlara uygunluğunun değerlendirildiği çalışmalar henüz sınırlıdır.

Bu nedenle biz bu çalışmada, hasta yaşı, diyabet yaşı, cinsiyet, koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı (PAH), serebrovasküler hastalık (SVH), kronik böbrek hastalığı (KBH), obezite, osteoporoz, kalp yetmezliği (KY) gibi tedavi seçeneklerini belirlerken dikkate alınması gereken değişkenler ile hastaların A1c ölçüm tarihleri esas alınarak yapılan poliklinik kontrollerinde; llen A1c düzeylerini, her vizitte kullandığı ilaçları, ilaç değişimlerini, ilaç değişim nedenlerini belirlemeyi ve sonuçta Akdeniz Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'nin diyabet tedavi seçeneklerinin ulusal ve uluslararası kılavuzlara uygunluğunu değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kronik hiperglisemiyle seyreden, devamlı bakım gerektiren, tüm dünyada prevalansı hızla artan, geniş spektrumlu bir etyolojiye sahip kronik bir metabolizma bozukluğudur (3, 6).

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi

Diyabet ilk defa MÖ. 1500'lere kadar uzanan Mısır papirüslerinde "aşırı idrar boşaltma" ile karakterize bir hastalık şeklinde tanımlanmış (7). Milattan sonra 2. yüzyılda Kapadokyalı Arateus tarafından "diabetes" terimi kullanılmıştır (8). Hint hekimler tarafından karıncaları çekmesinden dolayı bu hastalık madhumeha ("ballı idrar") şeklinde tanımlanmıştır. Antik Hint hekimi Sushruta ve cerrah Charaka (MS 400-500) bu hastalığın sonradan Tip I ve Tip II diyabet olarak adlandırılacak iki türünü tanımlamıştır. İbn-i Sina MS. 980-1037 tarihleri arasında "Tıp Kanunu" adlı eserinde diyabetteki iştah artışı ve diyabetik ayağı tanımlamakla kalmamış, aynı zamanda acı bakla, çemen otu, beyaz zerdeçal tohumlarından elde ettiği karışımı da tedavi olarak önermiştir (7).

1776'da Matthew Dobson tarafından idrar glikoz ölçümü yapılmıştır. 1798 yılında "Diyabet" terimine "Mellitus" terimi John Rollo tarafından eklenmiştir. 1869'da 22 yaşında Paul Langerhans ilk defa "Langerhans adacıkları" olarak bilinen hücreleri tanımlamıştır. Latince, "insula" olarak ifade edilen ve "da" anlamına gelen insülin ismi, 1910'da Schaefer tarafından kullanılmıştır.

1889'da Von Mering ve Minkowski, köpeklerden pankreasın çıkarılmasının diyabetes mellitusa neden olduğunu göstermişlerdir. 1921'de Best ve Collip hayvan deneyleriyle elde edilen verilerle, indüklenmiş diyabeti tersine çevirmek için köpek insülin ekstreleri kullanarak, kesin olarak insülin eksikliğinin diyabetin nedeni olduğunu belirlemişlerdir (8).

1921 yılı sonunda Banting ve Best tarafından insülinin keşfi gerçekleşmiştir (9). 1922'de Leonard Thompson adında 14 yaşındaki bir çocuğa insülin infüzyonu

başarıyla uygulanmıştır (10). Bu keşif diyabet tedavisinde dünya genelinde büyük bir etki yaratmıştır. Bu keşif sayesinde Banting ve Macleod 1923’de Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel Ödülü’nü kazanmışlardır (7).

Sülfonilüreler (SU) 1955 yılında ilk oral antidiyabetik tedavide kullanılmaya başlanmıştır (11). İlk olarak 1966’da pankreatik transplantasyon yapılmıştır. 1982’de ilk biyosentetik insülin (humulin) geliştirilmiştir (7).

2.2. Semptomları ve Tanı Kriterleri

Diyabetes mellitusun temel klinik bulgu ve belirtileri ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, nokturni, polifaji, halsizlik, çabuk yorulma, inatçı enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, bulanık görme ve kilo kaybıdır (6).

Diyabetes mellitus tanısı, aşağıda belirtilen bulguların en az birinin bulunması halinde konulur (12):

- Hiperglisemik kriz veya semptomları ile birlikte rastgele iki ayrı ölçümde plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması,
- En az 8 saatlik açlık sonrası bakılan plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması,
- 75 gr’lık OGTT 2. saat kan şekerinin ≥ 200 mg/dl olması
- A1c $\geq 6,5$ olması

Tablo 2.1. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (2)

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥ 8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1c	$\geq 6,5$	-	-	-	%5,7-6,4

2.3. Sınıflandırma

Diyabetes mellitus etyolojik sınıflandırması Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. 2. Diabetes Mellitus’un etyolojik sınıflaması (8)

I- Tip 1 DM
- İmmün aracılı - İdiyopatik
II- Tip 2 DM
III- Diğer Spesifik Tipler
- Beta hücre fonksiyonlarında genetik defekt - İnsülin etkisinde genetik defekt - Ekzokrin pankreas hastalıkları - Endokrinopatiler - İlaç ve kimyasal maddelerle oluşan diyabet - Enfeksiyonlar - İmmün ilişkili diyabetin sık olmayan formları - Diyabetle birlikte görülebilen diğer genetik sendromlar
IV- Gestasyonel DM

2.3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

İnsülin bağımlı diyabet veya juvenil başlangıçlı diyabet olarak da tanımlanan ve tüm diyabetik hasta popülasyonun %5-10 oranında görülen bu diyabet formu pankreasın beta hücrelerinin hücrel aracılı otoimmün veya non-otoimmün (idiyopatik) harabiyeti sonucu oluşmaktadır. Otoimmün T1D hastaları ayrıca graves hastalığı, hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, myastenya graves ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklara da yatkındırlar (13). Otoimmün T1D’de insülin sekresyonu yoktur veya çok azdır. Düşük veya ölçülemeyen c-peptit düzeyleri mevcuttur. İdiyopatik T1D’de herhangi bir otoimmünite göstergesi olan otoantikor pozitifliği ve etyoloji gösterilememektedir. Hastalar insülinopenik ve diyabetik ketoasidoza yatkındırlar (2).

Mutlak insülin eksikliği mevcuttur. Genetik olarak yatkın olan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici b-hücre hasarı başlar. Klinik bulgu ve belirtiler beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığında ortaya çıkar. Evre 3 başlangıcında kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur. Bu antikorlar, genellikle birinci yılın

sonuna doğru kanda kaybolur. T1D klinik olarak akut başlangıçlı olduğundan, tanı esnasında A1c yüksek olmayabilir (6). Bu nedenle T1D tanısında A1c'den ziyade APG yüksekliği dikkate alınmalıdır (2, 6).

T1D genellikle çocukluk ve adölesan dönemde görülmekle birlikte diğer yaş gruplarında da görülebilir (2). Hipergliseminin (ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri, açlık hissi, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf veya normal kiloda olup (6), diyabetik ketoasidoza yatkındırlar (6, 14).

2.3.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelikte görülen en yaygın metabolik bozukluk olup, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde gelişen ve değişken derecelerde hiperglisemi ile seyreden glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. İleri anne yaşı ve obezite prevalansının artmasıyla GDM insidansı dünya çapında artmaktadır (15). GDM sezaryen doğum, omuz distosisi, makrozomi ve neonatal hipoglisemi dahil olmak üzere hem anne hem de çocuk için ciddi gebelik komplikasyonları için artmış bir risk oluşturmaktadır. GDM'li kadınların gebelikten sonra T2D ve KVVH geliştirme riski önemli ölçüde artarken, çocukları da erken yaşlarda obezite ve T2D gelişimi için artmış risk altındadır (16). Santral obezite veya ailede diyabet öyküsü olanlarda daha fazladır. Tanıdan sonra hastaya gebelik için düzenlenmiş diyabet beslenme tedavisi uygulanır. Tedavide amaç kiloyu düşürmek değil, açlık ve postprandiyal hiperglisemiyi önlemektir (6).

2.3.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Önceleri “insüline bağımlı olmayan diyabet” veya “erişkin başlangıçlı diyabet” olarak da adlandırılan T2D, tüm diyabetlerin %90-95'ini oluşturmaktadır. Rölatif insülin eksikliği veya periferik insülin direnci mevcuttur (17). Özellikle kas ve yağ dokusunda hücre-reseptör düzeyinde meydana gelen, insülin direnci olarak adlandırılan, üretilen insülinin kullanımında ortaya çıkan defektler veya pankreastan insülin sekresyonunda meydana gelen bozulma nedeniyle glikoz hücre içinde kullanılamamaktadır. Kas ve yağ hücresinde glikoz tutulumu azalmıştır. Karaciğerde glikoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı

artışından insülin sekresyon defekti ve kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin) sorumludur. Pankreas, artmış kan glukozu düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz (6). T2D hastaları normal veya yüksek görünen insülin düzeylerine sahip olmalarına rağmen, bu hastalarda daha yüksek kan şekeri seviyelerinin β hücre fonksiyonlarının normal olması durumunda nispeten daha yüksek insülin seviyelerine neden olması beklenir. Bu durum, insülin direncine karşı kompanzasyon mekanizmalarının yetersiz olduğunu ve insülin sekresyonunun bozulmuş olduğunu gösterir (18). Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin (T2D) öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmaktadır. İnsülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ortaya çıkmaktadır (6).

T2D hiperglisemi yavaş yavaş geliştiğinden yıllarca teşhis edilmez. Bu şekilde tanı konulmamış hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişme riski altındadır. T2D gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel inaktivite ile artar (18). Genellikle 30 yaş sonrasında ortaya çıkar. Ailede genetik yoğunluğun artmasıyla sonraki nesillerde diyabetin ortaya çıkma riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya fazla kiloludur (VKİ >25 kg/m²). Genellikle sinsi başlangıçlıdır. Çoğu hastada başlangıçta herhangi bir semptom bulunmayabilir. Bazı hastalar bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle de başvurabilir (6).

Tablo 2. 3. Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabetin ayırıcı tanısı (16)

Klinik Özellikler	T1D	T2D
Başlangıç yaşı	Genellikle ≤ 30 yaş	Genellikle ≤ 30 yaş
Başlangıç şekli	Genellikle akut, semptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik
Ketozis	Sıklıkla var	Sıklıkla yok
Başlangıç kilosu	Genellikle zayıf	Genellikle fazla kilolu/obez
Ailede diyabet yükü	Yok veya belirgin değil	Yoğun
C-peptit	Düşük	Normal / Yüksek / Düşük
Otoantikör (ICA, AntiGAD, IA2Ab, IAA)	Genellikle pozitif	Negatif
Otoimmün hastalık birlikteliği	Var	Yok

2.3.3.1. Tip 2 DM epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus (DM), yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize bir grup metabolik bozukluğu tanımlar. Diyabetik hastalar, daha yüksek tıbbi bakım maliyetleri, düşük yaşam kalitesi ve artmış mortalite ile sonuçlanan, yaşamı tehdit eden bir dizi ciddi sağlık problemi geliştirme riski taşırlar. Diyabet epidemiyolojisi yaşa, cinsiyete, etnik gruba ve kırsal veya kentsel yerleşim alanında yaşamaya (19), sağlıksız beslenmeye ve sedanter yaşam tarzına göre değişkenlik gösterir (20). Genetik yapı çevresel şartlara yanıt sonucu gelişen T2D gelişiminde etkili olsa bile esas faktör obezite oranlarında artış, enerji ağırlıklı beslenme, sedanter yaşam ve yaşlı nüfus artışıdır (20).

Tüm dünyada prevalansı hızla artmaktadır (21). Diyabetik hastaların %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (22).

T2D prevalansının önümüzdeki yirmi yıl içinde artacağı, bu artışın gelişmekte olan ülkelerde daha belirgin olacağı ve çoğunun 45 ile 64 yaş arasında olacağı tahmin edilmektedir (22).

2017 yılında dünya çapında 451 milyon (18-99 yaş) diyabet hastası olduğu tahmin ediliyor. Bu rakamların 2045 yılına kadar 693 milyona yükselmesi beklenmektedir. 2017'de dünya genelinde 20-99 yaş aralığında meydana gelen yaklaşık 5 milyon ölüm diyabetle ilişkilendirildi. Diyabetik hastalara yönelik küresel sağlık harcamalarının 2017'de 850 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmektedir (21).

Genel olarak ABD, Hindistan, Brezilya, Çin, İngiltere, Rusya Federasyonu, Cezayir, Suudi Arabistan, Nijerya ve Almanya tüm yeni vakaların yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır.

Avrupa ve Kuzey Amerika'daki ülkeler yüksek veya orta derecede insidansa sahipken, Afrika orta düzeyde ve Asya ise düşük diyabet insidansına sahiptir (19).

Türkiye'de 2002 ve 2010 yıllarında epidemiyolojiye yönelik yapılan iki çalışmadan TURDEP-I'e göre T2D prevalansı %7,2, BGT prevalansı ise %6,7 olarak bulunmuştur. Bu hastaların %67,7'si bilinen DM tanısı olan hastalar olup, %32,3'ü ise yeni tanı DM vakasıdır (23). 2010 yılında yayınlanan TURDEP-II çalışmasına göre ise T2D prevalansı %13,7 bulunmuş, bu vakaların %54,5'inin bilinen vaka, %45,5'inin yeni tanı konulmuş DM olduğu saptanmıştır. TURDEP-II

çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabet hastasıdır. Bu çalışmaya göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark saptanmamıştır. Diyabet sıklığı erkeklerde kadınlardan hafifçe daha düşük saptanmış olup kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir(24). Bölgesel diyabet prevalansı Kuzey Anadolu'da %14,5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18,2 ile en fazladır. Diyabet farkındalığı, Batı Anadolu'da en yüksek, Doğu Anadolu Bölgesi'nde ise en düşüktür. Diyabet oranları Bursa ve Malatya'da %20'nin üzerinde; Diyarbakır, İstanbul, Antalya, Adana, Gaziantep, İzmir, Denizli, Eskişehir, Ankara ve Konya'da ise %15'in üzerindedir. Diyabet farkındalığı Bursa'da en yüksek, Diyarbakır'da ise en düşüktür. TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığı %90 artmıştır (24).

2018 yılında yayınlanan PURE-Türkiye çalışmasına göre 2015 yılı için Türkiye'de DM prevalansı %21 olarak saptanmıştır (25).

2.3.3.2. Tip 2 DM risk faktörleri

Yaş, ırk, ailede T2D öyküsü, düşük sosyoekonomik durum, genetik faktörler, metabolik sendrom, kilolu veya obezite ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$), abdominal veya santral obezite (VKİ bağımsız olarak), sağlıksız beslenme alışkanlığı, sigara, yoğun alkol tüketimi, sedanter yaşam, gestasyonel diyabet öyküsü, >4 kg doğmuş olmak, statin, tiazid ve beta bloker gibi bazı ilaçlar, psikososyal stres ve depresyon T2D için majör risk faktörlerinden sayılabilir (20).

2.3.3.2.1. Obezite

Obezite, insülin direnci ve T2D için önemli bir risk faktörüdür (26). Obezite ve diyabet dünya çapında büyük bir halk sağlığı problemidir. Obezite sıklığı diyabet sıklığına benzerdir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar obezite ve diyabetin prevalanslarının birbiriyle paralel şekilde artmakta olduğunu ortaya koymaktadır. 'Diyabezite' terimi, diyabet ve obezitenin birbirleriyle yakın ilişkilerini ifade eder. Her iki metabolik bozukluk da insülin etkisindeki defektler ile karakterizedir (27).

Son tahminler, obezitenin şu anda dünya çapında 600 milyondan fazla kişiyi etkilediğini göstermektedir. Beraberinde bulundurduğu sağlık riskleri ve yaygınlığındaki önemli artış nedeniyle, obezite ciddi bir küresel sağlık sorunu

haline gelmiştir. Obezite, Doğu Avrupa, Latin Amerika ve Asya'nın orta gelirli ülkelerinde oldukça yüksek oranda görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelere ise, azalan fiziksel aktivitenin etkisiyle birlikte, tüketilen besin maddelerinin kalitesinde, miktarında ve kaynaklarında büyük değişikliklere yol açan bir batı yaşam biçiminin benimsenmesi nedeniyle son 20 yılda obezite oranlarında ciddi artış gözlenmiştir (27). Birçok çalışmada hem kadınlarda hem de erkeklerde VKİ artışının T2D gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (28-30).

Obezite yönetiminin prediyabetik evreden diyabete ilerlemeyi geciktirebileceğine ve T2D tedavisinde faydalı olabileceğine dair güçlü ve tutarlı kanıtlar mevcuttur. T2D'i olan aşırı kilolu ve obez hastalarda, bilinçli şekilde kilo vermenin glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunduğu ve glikoz düşürücü ilaç gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (31).

2.3.3.2.2. Dislipidemi

Diyabetik hastalardaki erken ölüm nedeni ağırlıklı olarak kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Kardiyovasküler komplikasyonlardan ölüm riski belirgin aterosklerotik hastalığa eşdeğer bir risk olarak kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda bulunan dislipidemi yüksek kardiyovasküler riski belirlemede kullanılmaktadır (32).

Diyabetik dislipidemi, metabolik sendrom veya T2D hastalarının karakteristik lipid bozukluğunu ifade eder. Glisemik kontrolün sağlanması, aterojenik lipid profilinin kontrol altına alınması açısından oldukça önemlidir. Ancak iyi glisemik kontrol sağlanmış olsa bile pek çok diyabet hastasında aterojenik dislipidemi devam eder ve bu olgularda antihiperlipidemik tedavi ihtiyacı mevcuttur (6). Diyabetik hastalarda lipid seviyelerinin kontrolünün KVH ve SVH gelişme riskini azalttığı bilinmektedir (33).

2.3.3.2.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT) diyabetik hastaların %50'sinde görülür. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunur. Hipertansif diyabetik hastalarda, normotansif diyabetik olmayan hastalara göre kardiyovasküler hastalık riski 4 kat artmıştır. HT, diyabetik hastalarda diyabetik

olmayan hastalara göre 2 kat daha fazla görülür. Diyabet ve HT endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon, ateroskleroz, dislipidemi ve obezite gibi benzer risk faktörleri olması nedeniyle birbiriyle yakından ilişkilidir (34).

2.3.3.2.4. Sigara

Sigara içiciliğinin T2D riskini %30-40 oranında arttırdığı bilinmektedir (35). Diyabetli hastalarda sigara içiciliğinin, makrovasküler komplikasyonların gelişmesi, yaygınlığının artması ve artmış erken ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.3.3.2.5. Fiziksel hareketsizlik

Diyabet prevalansı son yıllarda giderek artmaktadır. Fiziksel hareketsizlik T2D gelişimi için güçlü bir risk faktörü olup insan sağlığını ciddi şekilde etkileyebilecek küresel ölçekte bir sağlık problemi olarak görülmelidir (36).

Yaşam tarzı değişikliğinin bir bileşeni olan fiziksel aktiviteyi içeren klinik çalışmalarla T2D'in önlenebileceği veya geciktirilebileceği gösterilmiştir (37-40). Fiziksel aktivite, hem doğrudan insülin duyarlılığını artırarak hem insülin direncini azaltarak hem de dolaylı olarak vücut kitlesinde ve vücut kompozisyonunda olumlu yönde meydana getirdiği değişikliklerle risk altındaki kişilerde T2D gelişiminin geciktirilmesi veya önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (41-44).

2.3.3.2.6. Diyet paterni

T2D gelişimi ile ilişkili önemli bir faktör de beslenme alışkanlıklarıdır. T2D riski ile diyet paternleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (45-47). Prospektif kohort çalışmalarında yüksek diyet glisemik indeksi, artmış T2D riski ile ilişkili saptanmıştır (48, 49).

2.3.3.2.7. Yaşam tarzı değişikliği

Diyabetik hastalarda yaşam tarzı değişikliği; tedavi hedeflerine ulaşmak, ilaç kullanımını en aza indirmek ve eşlik eden komorbid durumları azaltmak için temeldir. Diyabetin başarılı bir şekilde yönetiminde çok önemlidir. Diyabet yönetimi, hasta gereksinimleri dikkate alınarak düzenli şekilde ve tedavi hedefleri

gözetilerek yapılmalıdır (50). Tüm tedavi yaklaşımlarının en önemli bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliği sadece kan glikozu üzerine değil, tüm risk faktörleri üzerine de olumlu etki gösterir. Beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyi için öneriler, hasta özelliklerine göre belirlenmelidir. Yaşam tarzı değişikliği ile 6 ayda %5-10 kilo kaybı hedeflenmelidir (51).

AHEAD çalışmasında obez veya kilolu olan T2D hastalarında sıkı yaşam tarzı değişikliğinin, glisemik kontrolü sağlamaya katkıda bulunduğu ve glukoz düşürücü ajan gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Sıkı yaşam tarzı değişikliğinin diyabete ilerlemeyi 4 yıl geciktirdiği ve genel diyabet insidansında 10 yılda %34 azalma sağladığı gösterilmiştir (52).

2.3.3.2.8. Genetik

Bazı prospektif çalışmalar ve kesitsel çalışmalarda, birinci derece akrabalar arasında pozitif aile geçmişinin T2D riskinde artışa neden olduğu ve her iki ebeveyn etkilendiğinde riskin daha da yüksek olduğu gösterilmiştir (53, 54). Diyabet prevalansı, farklı etnik gruplar arasında büyük ölçüde değişkenlik gösterebilmektedir (44). Benzer bir ortamı paylaşan etnik gruplar arasında hastalık prevalansının önemli ölçüde farklılık göstermesinde, genetik faktörlerin T2D gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (55). İnsülin sekresyonunun bozulmasına neden genler arasında, TCF7L2 geni T2D gelişim riski en yüksek olan lokustur (56-58).

2.4. Tip 2 DM Tedavisi

2.4.1. Non-farmakolojik Tedavi

Nonfarmakolojik öneriler, T2D için bir önleme yaklaşımı olduğu kadar tedavi yaklaşımı olarak da araştırılmıştır. T2D'in önlenmesi açısından, diyet uygulaması, kilo verme ve fiziksel aktiviteler gibi yaşam tarzı değişikliklerinin faydaları diyabetik hastalar arasında gözlemlenmiştir (38, 39). Çin'de yapılan bir çalışmada 6 yıllık diyet ve egzersiz programlarının T2D gelişme riski üzerindeki etkileri araştırılmış, 6 yıllık izlem sonunda T2D riski, yalnızca diyet programı uygulayan grupta %31, yalnızca egzersiz programı uygulayan grupta %46, hem diyet hem de egzersiz programı uygulayan grupta ise %42 oranında azalmış olduğu görülmüş

(37). Finlandiya’da yapılan bir çalışmada sağlıklı beslenme ve yoğun yaşam tarzı değişikliği uygulananlarla kontrol grubu arasında T2D riski araştırılmış, deney grubunda diyabet gelişme riskinin %58 oranında azalmış olduğu saptanmış (59). Yapılan müdahalelere rağmen, diyet veya ilaç tedavisinden bağımsız olarak, hastalık zamanla ilerleme göstermektedir (59).

Diyabetik tüm hastalara tanıda ve gerekirse sonraki takiplerinde diyabet eğitimi verilmelidir. Diyabet eğitimi diyabet tedavisinin bir parçası haline gelmelidir (60). Hasta bazlı kabul edilebilir, hasta beklentilerine ve ihtiyaçlarına cevap verecek şekilde olmalıdır. Etkin diyabet eğitimi ile diyabet tedavisinde olumlu sonuçlar alınmış ve maliyetlerin düştüğü gözlenmiştir (60).

Diyabetik hastalar için tek bir tip diyet önerisi yoktur. Diyet önerileri hastanın yeme alışkanlıkları, kişisel ve kültürel özellikleri, gıda maddelerin ulaşılabilir durumları ve hedef kiloya ulaşma gibi durumlara dikkat edilerek yapılmalıdır (60). T2D hastalarına haftada minimum 3 gün toplamda en az 150 dk orta derece fiziksel aktivite önerilir. Uzun oturma süreleri kısaltılmalıdır. Sigara içen tüm hastalar sigara içilmemesi önerilmektedir (60).

T2D’li çoğu hastada, nonfarmakolojik yaklaşımdan sonra oral antidiyabetik (OAD) veya insülin tedavisi ile farmakolojik tedavi gerekecektir. Bu ilaç grupları; biguanidler, sulfonilüreler (SU), tiazolidindionlar (TZD), α -glukozidaz inhibitörleri (AGI), meglitinidler, GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 i) ve sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörleridir (61, 62).

2.4.2. Biguanidler

Biguanid grubundaki tek ilaç olan metformin, 60 yıldan uzun bir süredir T2D tedavisinde ilk seçenek ajan olarak kullanılmaktadır (63, 64). Etkili, güvenli, ucuz, kilo verdirici ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiş, T2D tedavisinde en yaygın kullanılan ajandır (65). Metformin selektif şekilde mitokondriyal gliserofosfat dehidrojenazı inhibe eder, sitozolik dihidroksiaseton fosfatı azaltır ve sitozolik NADH/NAD oranını artırır. Bu da plazma glukozu ve laktat konsantrasyonlarında azalmaya ve sonuç olarak hepatik glukoneogenezi ve hepatik glukoz salınımının azalmasına neden olur (65). Karaciğer glikoz üretimini baskılar,

periferik dokulardaki insülin direncini azaltarak iskelet kasının glikoz kullanımını arttırmakta ve kan glikoz seviyesini düşürmektedir (66).

Önceleri laktik asidoz riski nedeniyle KY'inde kontrendike iken 34.000 hastadan oluşan bir meta analizde mortaliteyi ve hastane başvurularını azalttığı gösterilmiş (64). Ayrıca SPREAD-DIMCAD çalışmasında metforminin KV olay riskini azalttığı gösterilmiş (67).

T2D'li hastalarda monoterapi veya diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktadır. İnsülin salgılatıcı bir ajan olmadığı için hipoglisemi riski düşüktür (63, 68). Kontrendikasyon varlığında veya tolere edilemediği durumlarda başka seçenek ilaç düşünülmelidir (69). A1c seviyesinde yaklaşık %1,5 gibi anlamlı bir azalma sağlamaktadır (66). Kontrendike bir durum gelişmediği ve tolere edilebildiği süre boyunca kesilmemelidir. Diğer ilaçlar öncelikle metformin ile kombine edilmelidir. Çoğu hastada hedef A1c değerlerine ulaşılması için kombinasyon tedavisi gerekmektedir (69).

Diyabetik obez hastalarda metformin ilk tercih edilmesi gereken ajandır. Metformin, diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile yeterli glisemik kontrol sağlanamadığında, obez ve T2D hastalarında pioglitazon tercih edilebilir (70).

T2D ve osteoporoz birlikteliğinde metforminin deneysel çalışmalarda kemik oluşumu üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmişken, bu alanda yapılmış kontrollü randomize çalışmalar yetersizdir. Bununla birlikte gözlemsel veriler, metforminin kemik sağlığı üzerine koruyucu olduğunu kuvvetle düşündürmektedir (71).

Metforminin kadınlarda kreatin 1,4 mg/dl, erkeklerde 1,5 mg/dl ve üstünde ve GFR (Glomerüler filtrasyon hızı) 30 ml/dk/1.73 m² altında kontrendikedir (65, 72). Ayrıca laktik asidoz riskinin yüksek olduğu kalp ve karaciğer yetmezliği, akut hastalık durumları ve doku hipoksisinin olduğu durumlarda kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Akut böbrek riskinin yüksek olduğu sepsis, hipotansiyon, akut miyokard enfaktüsü, kontrast madde maruziyeti ve nefrotoksik ajan kullanımı durumlarında kesilmelidir (64, 73).

2.4.3. Sulfonilüreler

Sulfonilüreler (SU), pankreas adacık β hücrelerdeki SU reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu uyarmaktadır (96). SU'ler yaygın olarak kullanılır. Genellikle güvenli ve ucuzdur, ancak hipoglisemik yan etkisi nedeniyle kullanımı kısıtlanabilmektedir. Sulfonilüreler tek başına kan şekerinde 60-70 mg/dl düzeyinde ve A1c'de %1-2 oranında azalma sağlar. Hastaların 2/3'ünde SU tedavisine yanıt alınır, ancak hastaların %20'sinde ek tedavi gerekir. Özellikle yaşlı hastalarda hipoglisemi riski nedeniyle uzun etkili formlarının kullanımından sakınılmalıdır (68).

Beslenme uyumu yapmadan SU kullanmak kilo almayla kısır döngüye yol açabileceğinden obezitesi olan T2D hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (70).

Sulfonilürelerin kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri nötral olmakla beraber hipoglisemiyle beraber düşme riski nedeniyle kullanılırken bu açıdan dikkatli olunmalıdır (71).

2.4.4. Meglitinidler

Meglitinidlerin (glinidler) etki mekanizması her ne kadar SU'larla benzerlik gösterse de yapısal olarak SU'lardan farklıdır. SU'lardan farkı etkinin daha hızlı başlayıp kaybolmasıdır. Glinidler, pankreasın β hücrelerindeki SU reseptörlerinin SU'lardan farklı bir noktasına bağlanarak ve ATP-duyarlı potasyum kanallarını kapatarak insülin salınımını uyarırlar. Etkileri glikoz bağımlıdır, düşük glikoz konsantrasyonlarında bu etki azalır. Hipoglisemiye neden olabilir ve günlük çoklu dozlara ihtiyacı vardır. A1C düzeyinde %1,0-1,5 azalma sağlarlar (74, 75).

2.4.5. Tiyazolidinedionlar

Yağ dokusunda peroksizom proliferatör reseptör gama (PPAR- γ) üzerinden etki gösteren TZD'ler, temelde yağ metabolizmasını ve dağılımını etkilerler (70, 76). Yağ doku, karaciğer ve kas dokuda insülin duyarlılığını artırır ve pankreatik beta hücre fonksiyonunu yenilemede etkilidir. TZD'lerin dolaşımdaki lipitleri düşürdüğü ve böylece hiperglisemik kişilerde dolaşımdaki serbest yağ asitlerini subkutan dokuya geçişini arttırdığı ve visceral yağın doku kitlesini azalttığı bilinmektedir (70, 76). Vücut yağının bu yeniden dağılımına paralel olarak,

TZD'lerin genel KVH riskini azaltan ve hatta prediyabetten T2D'e ilerlemeyi yavaşlatan güçlü antiaterojenik etkileri de mevcuttur (70). Bu etkileri dışında insülin direnci oluşumuna neden olan tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interlekin (IL)-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonlarında azalmaya ve adiponektin düzeylerinde artışa neden olarak insülin duyarlılığını arttırmaktadır (76).

TZD grubu ajan kullanan ve daha önce KY tanısı almayan hastalarda sonradan KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarının daha yüksek olduğu görülmüş (64).

Makrovasküler komplikasyonu olan 5238 katılımcı ile yapılan PROactive çalışmasında pioglitazon kullanan hastalarda plaseboya göre kardiyovasküler mortalite, MI ve inme riskinin daha düşük, KY'nin ise daha yüksek olduğu saptanmış. Bu nedenle TZD grubu ilaçlar, KY olan diyabet hastalarında kilo alımına ve sıvı tutulumuna neden olabileceğinden kullanımı önerilmemektedir (64, 65).

TZD grubu ilaçlar hipoglisemi riskini arttırmaz ve etkinlikleri metformin veya SU'lerden daha uzun sürebilir (65). Diğer oral antidiyabetik ajanlarla karşılaştırıldığında TZD grubu ilaçların kemik metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu, kemik mineral yoğunluğunu azalttığı ve sonuçta kırık riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kırık riski yüksek olan hastalarda kullanımından sakınılmalıdır (71).

2010 yılında FDA, miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler ölüm risk artışı nedeniyle rosiglitazon kullanımını kısıtladı. 2013 yılında yapılan RECORD ve REMS çalışma verileriyle uyarı yapılarak kullanılmasına izin verildi. Ancak günümüzde pek tercih edilmemektedir. PROactive çalışmasında pioglitazon kolunda mesane kanseri sayısının plaseboya göre daha yüksek olduğu görülmüş. Daha sonra yapılan çalışma verileriyle pioglitazon kullanımının mesane kanseri riskini artırdığı gösterilememiştir. Ancak mesane kanseri öyküsü veya aktif mesane kanseri olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (77).

2.4.6. Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa-glukozidaz, ince bağırsağın fırçamsı kenar hücrelerinde bulunan oligosakkaridleri ve disakkaridleri monosakkaridlere parçalayan enzimdir. Bu grubun üyesi olan akarboz, alfa-glukozidaz enzimine reversibl bağlanır (39). Bu etkisi nedeniyle tokluk kan şekeri üzerinde etkili bir ajandır. AGİ'lerin A1c üzerinde olumlu etkisinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (74, 75). Hastaların çoğunda başlangıç tedavisinde dispeptik yakınmalar nedeniyle dozun yavaş yavaş artırılması önerilmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, parsiyel bağırsak tıkanıklığı, kolonik ülserasyon ve ciddi gastrointestinal yakınması olanlarda kullanılmamalıdır (59).

2.4.7. GLP-1 Reseptör Agonistleri

GLP-1 RA'leri, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek, glikoza bağımlı insülin sekresyonuna ve glukagon supresyonuna, gecikmiş gastrik boşalmaya ve iştah azalmasına neden olur (65, 74, 78). Subkutan uygulanırlar. Kilo kaybı ve A1c'de %0,5 - 1,0 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (74, 78). Semaglutidin yeni onay alan oral formu da mevcuttur (79).

GLP-1 RA'lerinin T2D hastalarında majör KV olay ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %12, KY'ne bağlı hastane yatışını %9 azalttığı gösterilmiştir (80).

GLP-1 RA'lerinin özellikle kemik metabolizması üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar yetersizdir (71).

2016 yılında yapılmış bir meta analizde GLP-1 RA'lerinin yaşam tarzı değişikliği, oral antidiyabetikler ve insülin ile kombine kullanıldığında kilo vermede etkin olduğu gösterilmiş. Kilo kaybının en çok liraglutid ile sağlandığı gözlenmiş. Semaglutid ile yapılan sonraki çalışmalarda semaglutidinin de kilo vermede etkin olduğu gösterilmiş (78).

Daha çok, bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Şiddetli karın ağrısı olduğunda akut pankreatit akla gelmelidir. Gastrointestinal yan etkiler en sık ilaç kesilme nedenlerindendir. Pankreatit öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır. İmmun aracılı trombositopeni yapabilecekleri unutulmamalıdır. Ekzenatid GFR <30 ml/dk/1.73 m²'nin altında kullanılmamalıdır.

GFR 30-50 ml/dk/1.73 m² arasında exenatid düşük dozlarla başlanmalı, yakın kreatin düzeyi takibi yapılmalıdır. Diğer GLP-1 RA'lerin nefrotoksisite potansiyelleri henüz net değildir (81).

2.4.8. DPP-4 İnhibitörleri

DPP-4 vücutta GLP-1 ve GIP gibi birçok biyoaktif peptidi yıkan enzimdir. DPP-4 inhibitörleri bu biyoaktif peptidlerin yıkımını engeller. GLP-1 insülin sekresyonunu artırır, glukagon salınımını inhibe eder, mide boşalmasını azaltır ve kan şekeri düzeylerini düşürür (61, 65). DPP-4 inhibitörleri oral yoldan alınır ve A1c'de %0,8'lik bir azalma sağlarlar (74).

DPP-4 inhibitörleri doz bağımlı şekilde, hipoglisemiye neden olmaksızın insülin sekresyonuna neden olur. Aynı zamanda DPP-4 inhibitörleri ile beta hücre proliferasyonu artar, apoptoz azalır ve beta hücre rezervinin artması sağlanır (61).

DPP-4 inhibitörlerinin kemik metabolizması üzerine etkileri nötrdür (71). DPP-4 inhibitörlerinin diyabeti olan obez hastalarda kilo verdirici özelliği nötrdür. Bu nedenle obezitesi olan T2D hastalarında kilo vermek amacıyla kullanımları uygun değildir (70).

2.4.9. SGLT-2 İnhibitörleri

SGLT-2 inhibitörleri, böbreğin proksimal tübüllerinde sodyum bağımlı glikoz geri emilimini inhibe eder ve böylece üriner idrar glikoz atılımını artırır (81, 83). Etki mekanizmaları nedeniyle GFR < 45-60 ml/dak/1.73 m² olduğunda SGLT-2 inhibitörleri daha az etkilidir (65).

SGLT-2 inhibitörleri üriner glikoz ekskresyonunu artırarak kan glikoz düzeyini düşürürler. Bu etkinin büyüklüğü kan glikoz düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızına bağlıdır. SGLT-2 inhibitörlerin başlanmasını takiben kan glikoz düzeylerinin düşmesiyle birlikte filtrasyona uğrayan glikoz miktarı da azalır. Bu durumda üriner glikoz atılımı da sınırlandırılır. Bu durum daha az oranda hipoglisemiye neden olmalarını açıklar (82). SGLT-2 inhibisyonu idrarla glikoz atılımı artırarak kilo ve yağ kitlesini azaltır (83, 84). Bu etki diyabet patogeneziye katkı yapan iki faktöre (fazla kalori alımı ve kilo fazlalığı) azaltıcı yönde etki eder (84-86). İdrarla glikoz atılımının yanı sıra diüretik ve natriüretik etkileri de

mevcuttur (64). Aynı zamanda T2D'li hastalarda ılımlı derecede de kan basıncı düşüklüğüne de neden olurlar (84-86).

Güncel çalışmalar esas alınarak, kardiyovasküler hastalığı olan veya glisemik hedeflerin metformin ile karşılanmadığı önemli kardiyovasküler hastalık riski taşıyan T2D'li yetişkinlerde, SGLT-2 inhibitörü empagliflozin, dapagliflozin ve canagliflozin kan şekeri regülasyonu sağlamak, KY ve KV ölüm riskini azaltmak için metformin ile birlikte düşünülmelidir (65, 87-89).

SGLT-2 inhibitörlerinin kemik mineral yoğunluğu, kemik metabolizması ve kırık riski üzerine etkileri net olarak gösterilememiştir. Bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (71).

SGLT-2 inhibitörleri kullanırken genital kandidiyazis, üriner enfeksiyon, öglisemik diyabetik ketoasidoz, alt ekstremitte amputasyonu ve kırıklar gibi diğer nadir potansiyel komplikasyonlar da dahil olmak üzere potansiyel riskleri de göz önünde bulundurulmalıdır (64).

2.4.10. İnsülin Tedavisi

Tip 2 diyabette insülin tedavisi, diyet ve OAD kombinasyonlarıyla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamadığı, akut ve kronik komplikasyonların geliştiği, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarda önerilir (83, 84).

2.5. Tip 2 DM Komplikasyonları

2.5.1. Akut Komplikasyonları

2.5.1.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi diyabet hastalarında glisemik tedavi yaklaşımlarını kısıtlayan önemli faktörlerden biridir. Evre 1 hipoglisemi de plazma glukoz düzeyleri <70 mg/dl ve ≥ 54 mg/dl aralığındadır. 70 mg/dl'lik plazma kan şekeri konsantrasyonu sağlıklı insanlarda kontregülatuar hormonal aktiviteyi tetikleyen değerdir. Çünkü diyabetik hastalarda hipoglisemiye kontr-regülatuar yanıt bozulmuş olabileceğinden <70 mg/dl altındaki kan şekeri düzeylerini hissedemeyebilirler. Hipoglisemik semptomların ciddiyetini göstermesi açısından önemli bir değerdir. Kan glikoz düzeyinin <54 mg/dl olması evre 2 hipoglisemi olarak tanımlanır. Nöroglukopenik semptomlar görülmeye başlar. Hipoglisemi semptomları arasında

sinirlilik, titreme, çarpıntı, terleme, açlık hissi ve bilinç değişikliği sayılabilir. Evre 3 hipoglisemi bilinç kaybı, nöbet, koma ve ölümle sonuçlanabilir ve acilen düzeltilmelidir (90).

2.5.1.2. Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA), her ne kadar T1D seyrinde sıklıkla görülüyor olsa da T2D hastalarının en az 3'te 1'inde görülebilmektedir. DKA, diyabetli hastalardaki stres durumlarında insülin eksikliği ve artmış glukagonun metabolik sonuçları nedeniyle ketoasidoz ve hiperglisemi ile karakterizedir (91). Mutlak insülin eksikliğine bağlı olarak T1D'in başlangıç döneminde, T2D hastalarında rölatif insülin eksikliğine bağlı olarak, enfeksiyonlar, travma, yanık, AMI, SVO, emosyonel stres, cerrahi nedenler, gebelik, gastrointestinal kanama, pankreatit ve pulmoner emboli sonucu DKA gelişebilir (63). Hastalar halsizlik, poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi hiperglisemik semptomlar ve bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalarla başvurur. Hastaların %25'inde bilinç değişiklikleri görülebilir. Fizik muayenede azalmış deri turgoru, kuru cilt ve kuru ağız mukozası, hipotansiyon ve taşikardi gibi dehidratasyon bulguları gözlenir. Nefeste aseton kokusu ve kusmaull solunum şekli saptanabilir (91). Laboratuvar bulgularında hiperglisemi (kan glukozu >250 mg/dl), ketonemi (>3 mmol/L), asidoz (pH <7,30), plazma HCO₃ (<15 mEq/L), ketonüri ve glukozüri mevcuttur. Anyon açık artmış (genellikle >12) metabolik asidoz mevcuttur. DKA tedavisinde hipovolemi, metabolik asidoz, sıvı elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi ve insülin uygulaması esastır. Yakın takip yapılmalı ve altta yatan neden bulunarak kısa sürede düzeltilmelidir (63).

2.5.1.3. Hiperosmolar hiperglisemik koma

Hiperosmolar Hiperglisemik Koma (HHD) çoğunlukla sıvı alımı kısıtlı yaşlı T2D hastalarında görülür ve belirgin hiperglisemi (>600 mg/dl), hiperosmolalite (>320 mOsm/kg), dehidratasyon mevcut olup, belirgin bir ketoasidoz gözlenmez. Hastada poliüri, polidipsi, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon, koma, fokal, jeneralize nöbet, hemiparezi gibi nörolojik semptomlar gözlenebilir. Ketoasidoza göre daha ileri yaşta, daha sık komorbiditeleri olan hasta gruplarında, akut hastalık

seyrinde ve enfeksiyon durumlarında görülür. Dehidratasyon kliniği daha ağır ve mortalitesi daha yüksektir (63, 91).

Laboratuvarda ciddi hiperglisemi (>600 mg/dl), hiperosmolarite (>320 mOsm/kg), ciddi dehidratasyon mevcut olup, ketonüri yok ya da eser miktardadır. pH 7.3 ve HCO_3^- 18 mEq/L üzerindedir. HHD’de tedavi intravenöz sıvı replasmanı, insülin uygulaması ve elektrolit replasmanı ve altta yatan hastalığın tedavisinden oluşur. İnsülin tedavisi genellikle 0.1 IU/kg intravenöz bolus insülin yapılmasını takiben 0.1 IU/kg/saat hızında (veya 5-7 IU/saat) infüzyon şeklinde yapılır (63).

2.5.1.4. Laktik asidoz

Kanda laktik asit konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen artmış anyon açıklı metabolik asidoz durumu olup, altta yatan ciddi bir hastalık mevcuttur. Dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanmakta olup, kan laktat düzeyi >5 mmol/l ve pH <7.30 olur. Altta yatan hastalık tedavi edilmelidir (92).

2.5.2. Kronik Komplikasyonlar

2.5.2.1. Retinopati

Diyabetik retinopati, T1D ve T2D hastalarının diyabet süresi ve glisemik kontrolün derecesi ile güçlü bir şekilde ilişkili, oldukça spesifik bir komplikasyonudur (69). Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli görme kaybı nedenidir (93). Kötü glisemik kontrol, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran faktörlerdir (69, 94, 95). T1D hastaları ilk tanıdan 5 yıl sonra retinopati açısından değerlendirilmelidir. T2D hastaları uzun yıllar tanı almamış olma ihtimalinden dolayı tanı konduktan sonra retinopati taraması yapılmalıdır. İlk taramada retinopati saptanırsa muayene aralığı sıklaştırılabilir. Retinopati saptanmazsa 1-2 yıl aralıklarla tarama yapılması yeterlidir. Retinopati saptanmayan hastalarda 3 yıldan önce retinopati gelişmesi beklenmez. Ayrıca, iyi glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü ve statin tedavisinin retinopati üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (69). Etkin glisemik kontrol retinopati gelişimini geciktirebilir veya mevcut retinopatinin ilerlemesini yavaşlatabilir (96).

2.5.2.2. Nöropati

Travmatik olmayan ayak amputasyonlarının en önemli nedenidir. T2D hastalarında tanı anında taranmaya başlanmalı ve yılda bir kez taranmalıdır. Periferik vasküler hastalığın da periferik nöropati patofizyolojisinde önemli bir etken olduğu bilinmektedir (96). Diyabetik nöropatinin erken tedavisi sıkı glukoz kontrolü gerektirir. Çalışmalarda yoğun tedavinin nöropatinin başlangıcını %70, erken nöropatinin progresyonunu %57 yavaşlattığı gösterilmiştir (97). Glisemik kontrol, T1D de periferik ve otonom kardiyak nöropatiyi etkin şekilde önleyebilir, T2D hastalarında nöropati ilerlemesini geciktirebilir (69).

2.5.2.3. Nefropati

Diyabet, SDBH'nın en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Diyabetik hastaların %30 ile 40'ında böbrek hastalığı gelişmektedir. Artan obezite ve yaşlanan nüfus insidansı nedeniyle çok fazla sayıda diyabetik hastada, diyabetik nefropatiye veya farklı etiyolojiye bağlı KBH gelişmektedir (98).

Diyabetik nefropati kliniği hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir (99). GFR ve albüminüri derecesine göre sınıflandırılır (100). İdrar albümin atılımında artış ve GFR'de progresif azalma görülür (72).

2.5.2.4. Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabet hastalarında görülen hiperglisemi ve insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan protrombotik durum ve inflamatuvar mediyatörlerde artış, aterosklerotik değişiklikleri ve makrovasküler komplikasyonların gelişimini hızlandırır (101).

Diyabetik hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar sonucu kaybedilir. Bunların içinde de KV hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabet, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. T2D hastalarında KAH riski diyabeti olmayanlara göre 2-4 kat daha yüksektir. AKS, Mİ öyküsü, kararlı veya kararsız angina, inme, geçici iskemik atak ve PAH, ASKVH olarak kabul edilmektedir. Diyabet hastalarında KV risk faktörlerinin kontrolü, ASKVH'ı önleme ya da geciktirmede son derece önemlidir (102).

2.6. Tip 2 DM ile İlgili Güncel Çalışmalar, Özel Durumlar ve Tedavi Planı

2.6.1. Tip 2 DM ve Güncel Çalışmalar

GLP-1 RA liraglutid ile T2D ve KVH açısından yüksek riskli veya KVH'ı olan toplamda 9.304 katılımcı ile yapılan LEADER çalışmasında ortalama yaş 64, ortalama diyabet yaşı 13 yıl ve hastaların %80'inin KV hastalık öyküsü mevcuttu. Ortalama 3.8 yıl takip süresi sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında liraglutid kolunda KV sonlanım (KV ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme) riskinde anlamlı azalma olduğu görülmüş. Aynı zamanda liraglutidin tüm nedenlere bağlı KV ölüm ve ölümcül olmayan MI riskini azalttığı gösterilmiştir (87, 103, 104). Aynı zamanda liraglutid kolunda plaseboyla karşılaştırıldığında, KY nedeniyle hastaneye yatış oranlarının göreceli olarak daha düşük olduğu görülmüştür (104).

Semaglutid ile yapılan SUSTAIN-6 çalışması, 3.297 T2D tanısı olan katılımcı yapılmış. 2735 (%83) hastanın, KVH ve/veya KBH tanısı mevcuttu. Birincil sonlanım noktası, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, inme ve KV ölüm olarak belirlenmiş. Hastalara 0.5-1 mg semaglutid veya plasebo 104 hafta boyunca verilmiş. Semaglutid kolunda 108 (%6,6) KV ölüm, ölümcül olmayan MI veya ölümcül olmayan inme saptanmışken, plasebo kolunda 146 (%8,9) hastada KV ölüm, ölümcül olmayan MI veya ölümcül olmayan inme gelişmiş. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (87, 105). Aynı zamanda incelendiğinde semaglutidin ölümcül olmayan inme ve nefropati ilerleyişini azalttığı gösterilmiş (105).

DPP-4 inhibitörleri sitagliptin, saksagliptin ve alogliptin ile yapılan CVOT çalışmasında gruplar arasından KV olay açısından herhangi bir fark gösterilememiştir (106).

GLP-1 RA liksisenatid ile yapılan ELIXA çalışmasında 6.068 T2D tanısı olan, son 6 ay içinde hastaneye MI veya kararsız anjina ile başvuran hastalar ortalama 2.1 yıl takip edilmiş. Hastalar takip süresi sonunda plasebo ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiş. MI, inme, unstabil anjina nedeniyle hastaneye başvurular liksisenatid kolunda %13,4 (406 hasta), plasebo kolunda %13,2 (399 hasta) saptanmıştır (87). ELIXA çalışmasında plaseboya göre

liksisenatidin birleşik KV sonlanım riskini (KV ölüm, Mİ, inme veya kararsız angina nedeniyle hastaneye yatış) artırmadığı gösterilmiştir (103, 107).

T2D tanılı 10.782 KVH öyküsü olan toplamda 14.752 hasta ile yapılan EXSCEL çalışmasında GLP-1 RA ekzenatid ile plasebo karşılaştırılmış. Hastalar ortalama 3,2 yıl takip edilmiş. Eksenatid kolunda takip süresi sonunda 839 hastatada (%11,4) KV ölüm, MI ve inme saptanmışken, plasebo kolunda 905 hastada (%12,2) kardiyovasküler ölüm, MI ve inme gelişmiş(87, 108). Plasebo ile karşılaştırıldığında iki grup arasında birleşik KV sonlanım (KV ölüm, Mİ veya inme), KY nedeniyle hastaneye yatış oranları ve yan etki açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Ekzenatidin plaseboya oranla birleşik KV sonlanım riskini arttırmadığı gösterilmiştir (103, 108).

T2D, ASKVH veya birden çok ASKVH risk faktörü olan toplamda 17.160 katılımcı ile yapılan DECLARE-TIMI 58 çalışmasında SGLT-2 inhibitörü dapagliflozin ile plasebo karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş. Katılımcıların ortalama yaşı 64 ve hastaların %40'ının ASKVH tanısı mevcuttu. Birincil sonlanım noktası majör KV olay (KV ölüm, MI, iskemik inme) ve KV ölüm ile KY nedeniyle hastaneye yatış olarak belirlenmiş. Hastalar ortalama 4.2 yıl takip edilmiş. Böbrek üzerine etkileri ikincil sonlanım noktası olarak belirlenmiş. Plasebo ile karşılaştırıldığında gruplar arasında majör KV olay açısından anlamlı bir fark saptanmamış. Dapagliflozin kolunda, KV ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatışlarda daha düşük bir oran saptanmış. Bu oran istatistiki olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiş. Dapafliflozinin böbrek üzerine olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir (90, 109, 110).

SAVORTIMI 53 çalışmasında, DPP-4 inhibitörü saksagliptin kullanan hasta grubunda KY nedeniyle hastaneye yatışlarda, plaseboya göre anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir (111).

TECOS çalışması, sitagliptin ile KY nedeniyle hastaneye yatış riskinin artmadığını ortaya koymuştur (102, 112).

VADT çalışmasında, birincil sonlanım noktası majör KV olay (MI, inme, KKY, iskemik gangren, amputasyon); ikincil sonlanım noktası KV ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm olarak belirlenmiş. Ortalama 9.8 yıllık takip süresi sonunda, yoğun glisemik kontrolün yapıldığı grupta birincil sonlanımların daha düşük oranda

olduğu görülmüştür. Yoğun glisemik kontrolün, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığı gösterilememiştir (113).

ADVANCE çalışmasında toplam 11.140 hasta ortalama 5 yıl boyunca takip edilmiş. Yoğun glisemik kontrolün nefropati ilerlemesini yavaşlattığı, ancak yoğun glisemik kontrol grubunda daha çok hipoglisemi geliştiği görülmüştür (114).

ACCORD çalışmasının yoğun glisemik müdahale kolunda retinopati, nefropati ve nöropati riski ve/veya ilerlemesinde azalma bildirilmiş, fakat bu grupta mortalitede artışı olduğu görülmüştür (89).

ACCORD, ADVANCE ve VADT çalışmalarında düşük glisemik hedeflerin mikrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiş. Ayrıca DCCT, Kumamoto ve UKPDS çalışmalarında, A1c değerinin <%7 değerlerine ulaşması ile mikrovasküler komplikasyonların azaldığı görülmüştür (115).

Empagliflozin ile yapılan EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, katılımcıların ortalama yaşı 63, %57'sinin ortalama diyabet süresi 10 yıldan uzun ve %99'unun KV hastalığı mevcuttu. Ortalama 3,1 yıl takip süresi sonrasında, gruplar arasında MI ve inme riski açısından anlamlı bir fark saptanmamış. Ancak empagliflozinin KV nedenlere bağlı ölümleri, plaseboya göre %14, sadece KV mortaliteyi %35 ve KY nedeniyle hastaneye yatışlarda %38 risk azalması sağladığı gösterilmiştir (64, 106, 116, 117).

CANVAS-R çalışması toplam 10.142 katılımcı ile yapılmış. Katılımcıların %65,6'sının KV hastalık öyküsü mevcuttu. Ortalama yaş 63,3 yıl, ortalama takip süresi 13,5 yıl, ortalama takip süresi 188 hafta, primer sonlanım noktası KV nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI ve ölümcül olmayan inme olarak belirlenmiş. Canagliflozin kolunda, plaseboya göre majör KV olay riskinde %14, KY ile hastaneye yatış riskinde %35 azalma olduğu gösterilmiştir (64, 118). Aynı zamanda albuminuriyi azalttığı, GFR'deki ilerleyici azalmayı yavaşlattığı ve geciktirdiği, dolayısıyla diyabetik böbrek hastalığı ilerlemesini yavaşlattığı, diyabetik böbrek hastalığına bağlı ölümleri göreceli olarak %34 azalttığı gösterilmiş (103). Bununla birlikte CANVAS çalışmasında, canagliflozin ile tedavi edilen hastalarda ayak parmağı veya metatarsal amputasyon insidansında artış olduğunu bildirilmiştir (118). Bu nedenle periferik vasküler hastalığı olan diyabetik hastaların tedavisi için canagliflozin önerilmemektedir (65).

KV hastalık riski yüksek olan veya KV hastalığı olan T2D hastalarında yapılan EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, LEADER ve SUSTAIN-6 çalışmalarında genel olarak empagliflozinin nefropati progresyonunu %39 daha fazla geciktirdiği, canagliflozinin albuminuriyi %27 oranında, GFR düşüşünü, SDBH ve SDBH nedeniyle ölümleri %40 oranında azalttığı gösterilmiştir (119). Liraglutidin nefropati ve nefropatiye bağlı ölüm oranlarında %22 azalma sağladığı, semaglutidin yeni nefropati veya nefropati progresyonunu %36 azalttığı gösterilmiştir (119). T2D tedavisinde kullanılan yeni antihiperглиsemik ilaçların kardiyovasküler ve renal sonuçları Tablo 2.4’de gösterilmiştir.

Tablo 2.4. T2D tedavisinde kullanılan yeni antihiperглиsemik ilaçların kardiyovasküler ve renal sonuçları *(110)

Çalışma İlaç	3'lü MACE	MI	İnme	KV ölüm	KKY nedeniyle hastane yatışı	Tüm nedenlere bağlı ölüm	KBY ilerleme
DPP4-İnhibitörleri							
SAVOR-TİMİ 53	1 (0,89-1,12)	0,95 (0,80-1,12)	1,11 (0,88-1,39)	1,03 (0,87-1,22)	1,27 (1,07-1,51)	1,11 (0,96-1,27)	1,08 (0,96-1,22)
EXAMINE, Alogliptin	0,96 (≤1,16)	1,08 (0,88-1,33)	0,91 (0,55-1,50)	0,79 (0,60-1,04)	1,07 (0,79-1,46)	0,88 (0,71-1,09)	-
TECOS, Sitagliptin	0,99 (0,89-1,10)	0,95 (0,81-1,11)	0,97 (0,79-1,19)	1,03 (0,89-1,19)	1,00 (0,83-1,20)	1,01 (0,90-1,14)	-
CARMELINA, Linagliptin	1,02 (0,89-1,17)	1,12 (0,90-1,40)	0,91 (0,67-1,23)	0,96 (0,81-1,14)	0,90 (0,74-1,08)	0,98 (0,84-1,13)	1,04 (0,89-1,22)
GLP-1 reseptör agonisti							
ELIXA, Liksisenatid	1,00 (0,90-1,11)	1,03 (0,87-1,22)	1,12 (0,79-1,58)	0,98 (0,78-1,22)	0,96 (0,75-1,23)	0,94 (0,78-1,13)	0,81 (0,66-0,99)
LEADER, Liraglutid	0,87 (0,78-0,97)	0,88 (0,75-1,03)	0,89 (0,72-1,11)	0,78 (0,66-0,93)	0,87 (0,73-1,05)	0,85 (0,74-0,97)	0,78 (0,67-0,92)
SUSTAIN-6, Semaglutid	0,74 (0,58-0,95)	0,74 (0,51-1,08)	0,61 (0,38-0,99)	0,98 (0,65-1,48)	0,11 (0,77-1,61)	1,05 (0,74-1,50)	0,64 (0,46-0,88)
EXSCAL, Eksenatid	0,91 (0,83-1,00)	0,97 (0,85-1,10)	0,85 (0,70-1,03)	0,88 (0,76-1,02)	0,94 (0,78-1,13)	0,86 (0,77-0,97)	-
HARMONY, Albiglutid	0,78 (0,68-0,90)	0,75 (0,61-0,90)	0,86 (0,66-1,14)	0,93 (0,73-1,19)	-	0,95 (0,79-1,16)	0,87 (0,75-1,02)
SGLT-2 İnhibitörleri							
EMPA-REG OUTCOME, Empagliflozin	0,86 (0,74-0,99)	0,87 (0,70-1,09)	1,18 (0,89-1,56)	0,62 (0,49-0,77)	0,65 (0,50-0,85)	0,68 (0,57-0,82)	0,54 (0,40-0,75)
CANVAS Program, Canagliflozin	0,86 (0,75-0,97)	0,85 (0,69-1,05)	0,90 (0,71-1,15)	0,90 (0,71-1,15)	0,67 (0,52-0,85)	0,87 (0,74-1,01)	0,60 (0,47-0,77)
DECLARE-TIMI 58, Dapagliflozin	0,93 (0,84-1,03)	0,89 (0,77-1,01)	1,01 (0,84-1,21)	0,98 (0,82-1,17)	0,73 (0,61-0,88)	0,93 (0,82-1,04)	0,53 (0,43-0,66)

MACE: Major kardiyovasküler istenmeyen olaylar (major adverse cardiovascular events: nonfatal miyokard infarktüsü + nonfatal inme + kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm), **MI:** Miyokard infarktüsü, **KKY:** Konjestif kalp yetersizliği, **KBY:** Kronik böbrek yetersizliği, **DPP-4:** Dipeptidil peptidaz 4, **GLP-1:** Glukagon benzeri peptid 1, **SGLT-2:** Sodyum-glukoz kotransporter 2

*Çalışmalarda hasta seçim kriterleri farklı olduğu için sonuçlar birbiriyle kıyaslanmamalıdır.

2.6.2. Özel Durumlar ve Tedavi Planı

2.6.2.1. Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar

KVH, diyabetik hastalarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. KAH, PVH, SVH ve KY diyabetle ilişkili kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabet hastalarında AMI, iskemik inme veya herhangi bir KV nedenden ölüm gibi olaylar daha erken yaşta (ortalama 14,6 yıl) ortaya çıkar (102).

Diyabetik hastalarda KAH riski A1c'deki %6,5 üzeri her %1'lik artış için %11 artar. Başlangıçta KV hastalığı olmayan yetişkinlerde, %9'luk bir A1c, MI, inme ve KY riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (65).

Son 20 yıldaki epidemiyolojik ve klinik veriler, diyabette KY prevalansının çok yüksek olduğunu, diyabet ve KY olan hastalarda prognoz, diyabet olmayanlara göre daha kötü olduğunu göstermiştir (116).

Her ne kadar çalışmalar, devamlı olarak artan A1c düzeyinin KY ve KY'ne bağlı hastaneye yatış riskinde aşamalı bir artış göstermiş olsa da, bu risk artışının daha çok A1c seviyeleri %8, %9 veya hatta %10'u aştığında belirginleştiği gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda A1c seviyeleri %6'nın altına düştüğünde daha yüksek KY oranları gözlenmiştir. KY'i olan diyabet hastalarında en düşük mortalite A1c düzeyleri %7 ile %8 arasında tutulduğunda görülmüştür (64).

Metformin eğer bir kontrendikasyon yoksa T2D başlangıç tedavisinde önerilen etkin, güvenli ve genellikle iyi tolere edilen bir ajandır. Önceleri laktik asidoz riski nedeniyle KY'nde kontrendike iken sonraları yapılan çalışmalarda mortaliteyi ve hastane başvurularını azalttığı gösterilmiştir. KY hastalarında kardiyojenik şok gibi laktik asidoz yapan durumlarda kesilmelidir (64).

ASKVH'ı olan T2D hastalarında hasta özellikleri ve risk faktörleri dikkate alınarak KV olay riskini azalttığı ve KV mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış SGLT-2 inhibitörü ilaçlar veya GLP-1 RA ilaçların kullanılması tercih edilmelidir (65, 120-122). GLP-1 RA liraglutid, semaglutid veya dulaglutid ile SGLT-2 inhibitörü empagliflozin ve canagliflozin, dapagliflozin metformin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan bu hasta grubunda GFR uygun olmak koşulu ile KV olay riskini azaltmaları nedeniyle kullanılmaları önerilmektedir (88, 89, 103, 122).

T2D hastalarında SU tercihinde gliburid ve tolbutamid kullanımının metformin veya diğer yeni ajanlara oranla KY riskinde artışa neden olduğu

gösterilmiştir. Ancak daha sonra yapılmış olan UKPDS, ACCORD ve ADVANCE çalışmalarıyla SU kullanımının KV riski attırdığı gösterilememiştir (123). Genel olarak 2. kuşak SU (gliklazid, glimepirid, glipizid) ile KV risk artışı görülmemiştir (124).

5.238 katılımcı ile yapılan PROactive çalışmasında pioglitazon kullanan hastalarda plaseboya göre KY oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (77, 125). Bu nedenle TZD grubu ilaçlar, KY olan diyabet hastalarında önerilmemektedir. Bununla birlikte pioglitazonun KV olay riskini azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir (77).

DPP-4 inhibitörü grubu ilaçlar genellikle KV açıdan nötr ilaçlardır, ancak standart tedaviye göre KV yönden üstünlükleri yoktur. Bu gruptan saksagliptin KY riskini artırmaktadır. T2D olan KY hastalarında kullanımından sakınılmalıdır (89, 126).

İleri derece KY olan hastalarda insülin tercih edilebilir (122).

Diyabet hastalarında KV risk belirlenmesi ile ilgili tablo aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Kardiyovasküler risk belirleme (121)

Çok yüksek risk	Diyabet ve eşlik eden KVH'ı olanlar Veya üç organ hasarı olanlar* Veya ≥ 3 majör risk faktörü olanlar (yaş, HT, dislipidemi, sigara, obezite) Veya erken başlangıçlı T1D olup 20 yıldan uzun diyabeti olanlar
Yüksek risk	≥ 10 yıl diyabet yaşı olup organ hasarı veya herhangi bir ek risk faktörü olmayanlar
Orta risk	≤ 35 yaş T1D, ≤ 50 yaş T2D, <10 yıl diyabet yaşı olup herhangi bir risk faktörü olmayanlar

* proteinuri, böbrek yetmezliği (GFR <30 ml/dk/1,73 m²), sol ventrikül hipertrofisi veya retinopati)

2.6.2.2. Tip 2 DM ve periferik arter hastalığı

Diyabet hastalarında PAH, erken ortaya çıkar, hızlı ilerler ve sıklıkla asemptomatiktir (126). PAH riski kötü glikemik kontrol ile artar. A1c değerindeki her %1 artış, PAH riskini %21 arttırır. Diyabetli hastaların yaklaşık %20-26'sında PAH, PAH olan hastaların yaklaşık %20'sinde diyabet mevcuttur. Kritik düzeyde ekstremitte iskemisinde, hastaların yaklaşık %50'sinde diyabet vardır. PAH olan T2D hastalarında amputasyon ve mortalite oranları yüksek saptanmıştır. Diyabetin varlığı hem KV hem de iskemik ekstremitte olay riskini arttırır (127).

2.6.2.3. Tip 2 DM ve serebrovasküler hastalık

Diyabet hastalarında iskemik inme riski daha fazla olmak üzere tüm nedenlere bağlı inme riski artmıştır. Mikrovasküler komplikasyon gelişiminde güçlü bir nedensel faktör olan kötü glikemik kontrol, artmış inme insidansı ile ilişkili bulunmuş. 500.000'den fazla hasta ile yapılan bir meta analizde A1c değerinde her %1'lik bir artışın iskemik inme insidansında %17'lik bir artışa neden olduğu gösterilmiş (128).

2.6.2.4. Tip 2 DM ve kronik böbrek hastalığı

Diyabet, son dönem böbrek hastalığının (SDBH) en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Diyabet hastalarının %30-40'ında böbrek hastalığı gelişmektedir. Artan obezite ve yaşlanan nüfus insidansı nedeniyle çok fazla sayıda diyabet hastasında, diyabetik nefropatiye veya farklı etiyolojiye bağlı KBH gelişmektedir (98).

KBH insidansının daha çok 75 yaş ve üzeri T2D hastalarında arttığı gösterilmiştir. Obezite ve fiziksel hareketsizliğin eşlik ediyor olması, artmış KBH riski ile birlikte KV riski de arttırmaktadır (98).

GFR <60 ml/dk/1.73 m² altında hipoglisemiye yatkınlık artar. Bu durum böbrek yetmezliğinde hipoglisemik ajanların klirenslerinin azalması ve böbrekte glukoneogenezin azalmasına bağlıdır (73). ACCORD çalışmasında, kreatin düzeyleri 1,3 - 1,5 mg/dl arasında olan hastalarda ciddi hipoglisemi riskinin %66 olduğu gösterilmiş. A1c düzeylerinin diyabetik böbrek hastalarında <%6,5 olması hipoglisemi riskini arttırmaktadır. Retrospektif analizlerde diyabetik böbrek

hastalığı olan hastalarda en yüksek sağ kalım A1c hedef düzeylerinin %7 - 8 arasında tutulması ile elde edildiği gösterilmiş (73).

Diyabetik hastalarda <%7 A1C hedefinin mikrovasküler ve dolayısıyla diyabetik böbrek hastalığı progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (105, 129).

T2D ve KBH olan hastalarda, KBH progresyonunu ve KV olayları azalttığı gösterilmiş olan SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 RA kullanımı tercih edilmelidir (130, 131). Empagliflozinin kısa ürün bilgisinde GFR >60 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olmadığı, GFR 45-60 ml/dk/1.73 m² arasında doz azaltılması gerektiği belirtilmiştir. Dapagliflozinin kısa ürün bilgisinde GFR <60 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda başlanmaması belirtilmektedir.

TEMD, GFR <45 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda mümkünse metformin başlanmamasını, GFR 45-60 ml/dk/1.73 m² ise yarı dozda metformin verilmesini önermektedir (103). GFR <30 ml/dk/1.73 m² ise metformin kontrendikedir (103).

2.6.2.5. Tip 2 DM ve obezite

Dünya üzerinde 347 milyon yetişkin T2D hastası olduğu ve bunların yaklaşık yarısının henüz tanı almamış olduğu tahmin ediliyor. T2D hastalarının yaklaşık %80'i obezdir (65).

Obezite, T2D hastaları için önemli bir risk faktörüdür. Obezite ve diyabet, ikisi birlikte KV hastalık riskini arttırmaktadır. Kadın ve erkeklerde KV ölümleri arttırdığı bilinmektedir (78).

Her hastanın vizitlerde mutlaka VKİ hesaplanıp kayıt altına alınması gerekmektedir. T2D olan kilolu ve obez hastalarda kişisel özellikler dikkate alınarak diyet, fiziksel aktive ve davranış terapisi ile >%5 kilo kaybı hedeflenmelidir. İlaç başlandıktan sonraki 3 ayda %5'in altında kilo kaybı elde edilmişse tedavi değiştirilmelidir (132).

VKİ 25-30 kg/m² ve komorbid hastalığı olan veya VKİ >30 kg/m² olup herhangi bir komorbid hastalığı olmayanlarda farmakolojik tedavi verilmelidir (65).

Yaşam tarzı değişikliğinin kilo kaybı üzerindeki net etkisini gösteren randomize klinik çalışmalara rağmen, diyet ve egzersize uzun süreli uyum hala zordur. Yaşam tarzı değişikliği ile ancak T2D'li kişilerin %50'sinden azında yeterli

glisemik kontrol ($A1c < 7,0$) sağlanır. Bu durum T2D’u olan obez erişkinlerde gelişmiş insülin duyarlılığını arttırmak ve pankreas beta hücre fonksiyonlarını sürdürmek için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, T2D yönetimi için genellikle insülin direncini, beta hücresi fonksiyon bozukluğunu ve obeziteyi hedefleyen farmakolojik ajanlara ihtiyaç vardır. Bu açıdan metformin ilk tercih edilmesi gereken ajandır. Metformin, diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile yeterli glisemik kontrol sağlanamadığında, obez ve T2D hastalarında TZD grubu ilaç tercih edilebilir. SU grubu ilaçlar hipoglisemi riski nedeniyle takiplerde tekrar kilo alımına neden olabileceklerinden, obezitesi olan T2D hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. DPP-4 inhibitörlerinin diyabeti olan obez hastalarda kilo verdirici özelliği yoktur. Bu nedenle obezitesi olan T2D hastalarında kilo vermek amacıyla kullanımları uygun değildir (70).

SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan 25 randomize çalışmayı kapsayan bir meta analizde SGLT-2 inhibitörlerinin kilo kaybı sağladığı, glisemik kontrole ve kan basıncı kontrolüne katkıda bulunduğu gösterilmiştir (70, 89).

GLP-1 RA’leri özellikle obez ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olan T2D hastalarında 2. ve 3. basamak tedavide tercih edilirler (103).

2.6.2.6. Tip 2 DM ve osteoporoz

Dünyada diyabet prevalansının artmasına paralel olarak osteoporoz prevalansı da artmaktadır. Osteoporozun, Avrupa, Hindistan, Japonya ve Amerika’da 125 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir.

T2D hastalarında, metforminin kemik sağlığı üzerine koruyucu olduğunu düşündürmektedir. SU’lerin kemik metabolizması ve kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri nötr olmakla beraber, hipoglisemi ile beraber düşme riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Diğer oral antidiyabetik ajanlarla karşılaştırıldığında TZD grubu ilaçların kemik metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin olduğu, kemik mineral yoğunluğunu azalttığı ve sonuçta kırık riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kırık riski yüksek olan hastalarda kullanımından sakınılmalıdır. DPP-4 inhibitörlerinin kemik metabolizması üzerine etkileri nötrdür. GLP-1 RA’lerinin özellikle kemik metabolizması üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar yetersizdir. SGLT-2 inhibitörlerinin kemik mineral yoğunluğu, kemik

metabolizması ve kırık riski üzerine etkileri net olarak gösterilememiştir. Ancak insülin kullanan hastalarda kırık riskinin artmış olduğu bilinmektedir. Bunun diyabetin komplikasyonlarına ve hipoglisemi nedeniyle meydana gelen düşmelere bağlı olduğu düşünülmektedir (71).

2.7. Güncel Kılavuzlar ve Glisemik Hedefler

Diyabet hastalarına takip ve tedavinin her aşamasında yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir (88, 89, 133). Hastaya özgü olarak belirlenen A1c hedefine ulaşıncaya kadar 3 ayda bir, stabil hastalarda ise 6 ayda bir A1c ölçümü yapılmalıdır (88, 89, 129, 134, 135). Bununla birlikte tek başına A1c ölçümü glisemik kontrolü değerlendirmek için yeterli değildir. T1D hastalarında veya ciddi insülin yetmezliği ile seyreden T2D hastalarında hastanın kendisinin yapmış olduğu kan şekeri ölçümleri ve A1c düzeyleri esas alınarak değerlendirme yapılmalıdır (115).

Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıkları var ise ya da diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir. İleri yaş hastalarda, yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, hipoglisemi riski yüksek, uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan, diyabete bağlı ilerlemiş komplikasyonları olan ve eşlik eden hastalıkları bulunan diyabet hastalarında sıkı metabolik kontrol önerilmez (88, 106, 122, 129, 135).

KV hastalığı olmayan, metformin ve yaşam tarzı değişikliği ile takip edilen, kısa diyabet yaşı, uzun yaşam beklentisi olan hastalarda A1c düzeyinin $\leq 6,5$ olarak hedeflenmesi önerilir (89, 135).

ADA kılavuzu, ciddi hipoglisemi öyküsü, uzun diyabet yaşı, yaşam beklentisi kısa, ileri komorbid durumları, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları olan hastalarda ≤ 8 gibi A1c düzeyi hedefi önermektedir (115, 136).

TEMED kılavuzu genel olarak T2D hastalarında, hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa ve yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için A1c hedefini ≤ 7 olarak belirlenmesini önermektedir (122, 129). Buna karşılık özellikle hipoglisemi ve diğer riskleri

yüksek, bakıma ihtiyaç duyan hastalarda A1C'nin %7-8 aralığında tutulması önerilmektedir (129).

ASKVH'ı olan T2D hastalarında, yaşam tarzı değişikliği ve metformin ilk seçenek olmak üzere, tek veya 2'li OAD kullanımına rağmen 3 ay içinde glisemik hedeflere ulaşamıyorsa, hasta özellikleri ve risk faktörleri dikkate alınarak KV olay riskini azalttığı ve KV mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) ilaçlar veya GLP-1 RA (liraglutid, semaglutid) ilaçların kullanılması tercih edilmelidir (88, 89, 103, 122, 133).

KBH'ı olan hastalarda GFR'nin uygun olması koşulu ile renal koruma sağladığı çalışmalarla gösterilen SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 RA liraglutid, semaglutid tercih edilmelidir (88, 89, 103).

Özellikle kilo kaybının yararlı olacağı düşünülen hastalarda GLP-1 RA veya SGLT-2 inhibitörü kullanılabilir (88, 89).

Hipoglisemi, diyabet hastalarında tedavi yaklaşımlarını etkileyen önemli faktörlerden biridir. Hipoglisemi riski olan hastalar her vizitte semptomatik ve asemptomatik hipoglisemi açısından değerlendirilmelidir (115).

65 yaş ve üstü hasta gruplarında diyabet tedavi seçiminde, yaşlı hastaların hipoglisemiye yatkın oldukları göz önünde bulundurulmalıdır (136).

SU grubu ilaçlara bağlı hipoglisemi riski yaş ile katlanarak arttığından, T2D'i olan yaşlı hastalara SU verilmesinden kaçınılmalıdır. Bu hastalarda SU yerine DPP-4 inhibitörleri tercih edilebilir (137).

Pioglitazon ile birlikte insülin kullanıldığında hastalar, ödem ve KY riski açısından yakından izlenmelidir (89).

3. MATERYAL VE METOD

Diyabet takip ve tedavisinde büyük emekler verilerek hazırlanmış ulusal ve uluslararası kılavuzların önerilerine uygunluğun değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'nin Tip 2 DM takip ve tedavi seçeneklerinin ulusal ve uluslararası kılavuz önerilerine uygunluğunu değerlendirmek amacıyla yapıldı.

3.1. Etik Kurul

“2018 - 2020 Yılları Arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde Takip Edilen Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastaların Tedavisi Seçiminde Ulusal ve Uluslararası Kılavuzların Medikal Tedavi Önerilerine Uygunluğunun Değerlendirilmesi” çalışması için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 70904504/385 sıra numarası ile 19.06.2020 tarihinde onay alınmıştır (Ek-1).

3.2. Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları

1 Ocak 2018 ile 31 Mart 2020 yılları arasında daha önceden bilinen DM tanısı olan 18 yaş ve üstündeki 1100 hastanın tıbbi kayıtları incelendi. Bu hastalar içinde T1D, GDM ve sekonder diyabeti olan toplam 148 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya, T2D tanısı olan ve 27 aylık sürede en az 4, en fazla 8 defa kontrole gelen 952 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosya numarasına göre yaş, cinsiyet ve diyabet yaşı hastanemiz MİA-MED otomasyon bilgi sisteminden öğrenildi. Hastalara ilişkin medikal öykü (koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, obezite, osteoporoz varlığı) tıbbi kayıtlardan elde edildi. Hastaların ilaç doz ayarlaması ve A1c bakılmaksızın yapılan kontrol başvuruları bu sayıya dahil edilmeden, sadece A1c sayısına göre yapılan medikal düzenlemelerin olduğu poliklinik başvuru tarihleri ile birlikte Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 20.0'a kaydedildi. Otomasyon bilgi sisteminde belirtilen ilaç eklenme ve kesilme nedenleri, kullanılan ilaç sayısı, yeni gelişen koroner arter hastalıkları ayrıca kaydedilerek değerlendirme yapıldı.

3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Grafik çizimlerinde ayrıca Microsoft Excel programından faydalanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için histogram, olasılık grafikleri ve analitik olarak Kolmogrov-Smirnov ve Shipiro-Wilk testleri kullanıldı. Tanımlayıcı analizler, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve persentiller kullanılarak verildi. Ordinal değişkenler içinde frekans tabloları yüzdeler ile verildi. Niteliksel (ordinal ve nominal) verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İki bağımsız grup arasındaki ölçümsel (scale) verilerin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlandığında Bağımsız Gruplar T testi (Student T testi), parametrik koşullar sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Dağılımın normal olmadığı ölçümsel veriler için verilerin transformasyonu (logaritmik değer) ile normal dağılım sağlandığında transforme veriler ile parametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikleri normal veriler kullanılarak belirtildi. İki'den fazla grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlanmadığında Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Kardiyolojik değerlendirme ile koroner arter hastalığı belirtilen hastalar, anjiyografi ile koroner stent takılan ya da medikal tedavi planlanan hastalar KAH olarak kabul edildi. Geçmişte veya takibinde hastanemizde veya dış merkezde ekokardiyografi (EKO) ile KY tanısı konmuş olan veya tıbbi kayıtlarından KY olduğu öğrenilen hastalar KY olarak kabul edildi. Nöroloji kliniğinde SVH tanısı alan, geçmişte veya takibinde hastanemizde veya dış merkezde görüntüleme yöntemiyle serebrovasküler hastalık geçirdiği öğrenilen hastalar SVH olarak kabul edildi. Geçmişte veya takibinde hastanemizde veya dış merkezde görüntüleme yöntemiyle PAH olan veya tıbbi kayıtlarından PAH olduğu öğrenilen hastalar PAH olarak kabul edildi. Kreatin, GFR, idrar albumin ve görüntüleme ile KBH tanısı konan ve hastanemiz Nefroloji Polikliniğinde KBH hastası olarak takip edilen, dış merkezde kreatin, GFR, idrar albumin ve görüntüleme ile KBH tanısı konan ya da tarafımızca kreatin, GFR, idrar albumin ve görüntüleme ile değerlendirilen ve bu değerlendirme sonucunda KBH hastası olarak kayıt altına alınan hastalar KBH hastası kabul edildi. Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde GFR >60

ml/dk/1,73 m² olan ve tıbbi kayıtlarında KBH olduğu belirtilmeyen hastalar KBH açısından değerlendirmeye alınmadı. Takiplerinde kemik mineral dansitesi osteoporoz ile uyumlu olan hastalar, dış merkezde osteoporoz tanısı almış hastalar, hastanemizde osteoporoz tanısı almış hastalar osteoporoz hastası olarak kabul edildi. VKİ bilgisi obezite ile uyumlu olan veya tıbbi kayıtlarında obezitesi olduğu belirtilen hastalar obez hasta olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Demografik Özellikler

Çalışmaya dâhil edilen 952 hastanın 382'si (%40,1) erkek, 570'i (%59,9) kadındı. 952 hastanın yaş ortalaması 61,52, ortanca değer ise 62,0 idi. En genç hasta 34, en yaşlı hasta 88 yaşında idi. Kadınların yaş ortalaması 61,1 iken, erkeklerde bu değer 62,1 idi. Diyabet yaşı (hastalığın süresi) bilinen 921 hastanın tanı anında yaşı hesaplandı. Ortalama tanı yaşı 48,53, ortanca yaş değeri ise 48,0 idi. Ortalama hastalık süresi 13,69, ortanca değer 12,0 idi.

Hastaların cinsiyete göre dağılımını gösteren tablo aşağıda verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Toplam (n)	Yüzde (%)
Kadın	570	59,9
Erkek	382	40,1
Toplam	952	100,0

4.2. A1c Özellikleri

Başvuruda A1c ortalama değeri 7,13 idi. En düşük A1c %5,30 iken, en yüksek A1c %13,50 idi. A1c'nin ≤ 7 ölçüldüğü değerler normal A1c değeri olarak belirlendi.

1 Ocak 2018 tarihi ve sonrasında poliklinik ilk başvuruda bakılan A1c “İlk A1c”, 31 Mart ve öncesindeki son poliklinik başvurusunda bakılan A1c “Son A1c” değeri olarak kabul edildi. 27 aylık takiplerde hastaların ilk değerlendirme ve son değerlendirmedeki A1c ölçümlerine göre yapılan “ $A1c \leq 7$ ” ve “ $A1c > 7$ ” değişimleri incelendi. Bu verilere göre, ilk değerlendirmede 513 (%53,9) hastanın A1c değeri ≤ 7 iken, 439 (%46,1) hastanın A1c değeri > 7 olarak ölçüldü. Son değerlendirmede ise 462 (%48,5) hastanın A1c değeri ≤ 7 iken, 490 (%51,5) hastanın A1c değeri > 7 olarak ölçüldü. İlk değerlendirmede A1c değeri ≤ 7 olan 173 (%33,7) hastanın son değerlendirmede A1c değerinin > 7 olduğu, ilk değerlendirmede A1c değeri > 7 olan 122 (%27,8) hastanın son değerlendirmede

A1c değerinin ≤ 7 olduğu görüldü. İlk değerlendirmede A1c değeri ≤ 7 olan 340 (%66,2) hastanın son değerlendirmede A1c değerinin yine ≤ 7 olduğu, A1c değeri > 7 olan 317 (%72,2) hastanın son değerlendirmede A1c değerinin yine > 7 olduğu görüldü.

A1c değerlerinin “ ≤ 7 ” ve “ > 7 ” saptandığı hastaların “İlk değerlendirme” ve “Son değerlendirme” durumları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.2. A1c ≤ 7 ve > 7 olmasına göre ilk ve son değerlendirme durumları

		İlk değerlendirme		
		A1c ≤ 7 (%)	A1c > 7 (%)	Total
Son değerlendirme	A1c ≤ 7	340 (66,2)	122 (27,8)	462
	A1c > 7	173 (33,7)	317 (72,2)	490
	Toplam	513 (53,9)	439 (46,1)	952

952 hastada 27 aylık süreçte 6.048 kez A1C ölçümü yapıldığı gözlemlendi. Ortalama A1c kontrollerinin 99,2 günlük aralıkla yapıldığı gözlemlendi. Minimum takip 13,2 gün, maksimum takip aralığı 225 gün olarak belirlendi.

A1c kontrolü aralıklarına göre “ < 90 gün”, “90–180 gün” ve “ > 180 gün” olmak üzere üç gruba ayrıldı. A1c kontrol aralığı süresine bakıldığında, A1c ölçümleri hedef aralıkta (A1c ≤ 7) olan 287 (%11,2) kontrol A1c ölçümünün 3 aydan kısa (< 90 gün) aralıklarla, 1453 (%56,8) kontrol A1c ölçümünün 3-6 aylık (90-180 gün) aralıklarla, 819 (%31,7) kontrol A1c ölçümünün 6 aydan uzun (> 180 gün) aralıklarla yapıldığı görüldü. A1c ölçümleri > 7 olan 251 (%10,5) kontrol A1c ölçümünün 3 aydan kısa (< 90 gün) aralıklarla, 1464 (%58,3) kontrol A1c ölçümünün 3-6 aylık (90-180 gün) aralıklarla, 783 (%31,2) kontrol A1c ölçümünün 6 aydan uzun (> 180 gün) aralıklarla yapıldığı görüldü. Bu gruplamaya göre aşağıdaki tablo çizilmiştir.

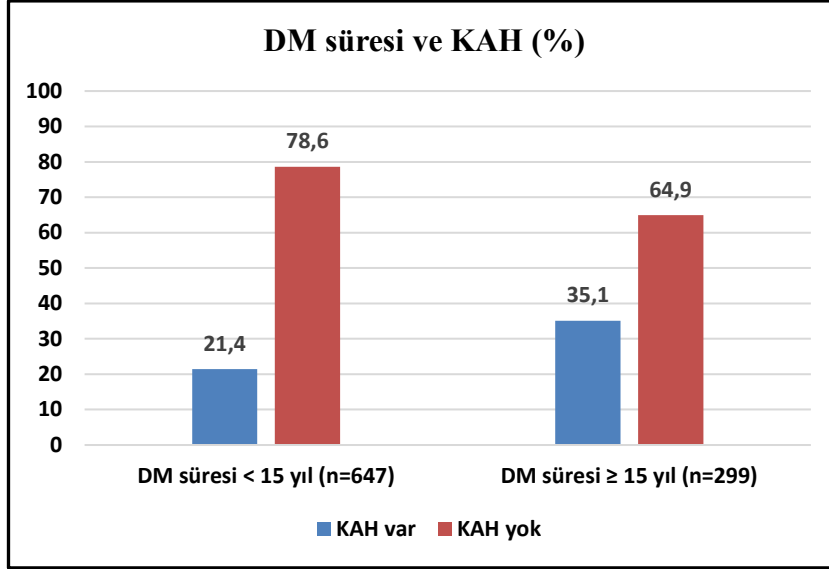
Tablo 4.3. Kontrol A1c bakılma aralığı süresi

A1c hedef durumu	A1c kontrol süresi	Sayı (n)	Yüzde (%)
A1c≤%7	<90 gün	287	%11,2
	90-180 gün	1453	%56,8
	>180 gün	819	%31,7
A1c>%7	<90 gün	251	%10,5
	90-180 gün	1464	%58,3
	>180 gün	783	%31,2
Toplam	<90 gün	538	%10,6
	90-180 gün	2921	%57,7
	>180 gün	1604	%31,7

4.3. Tip 2 DM Süresi ve KAH, KY, A1c Durumu

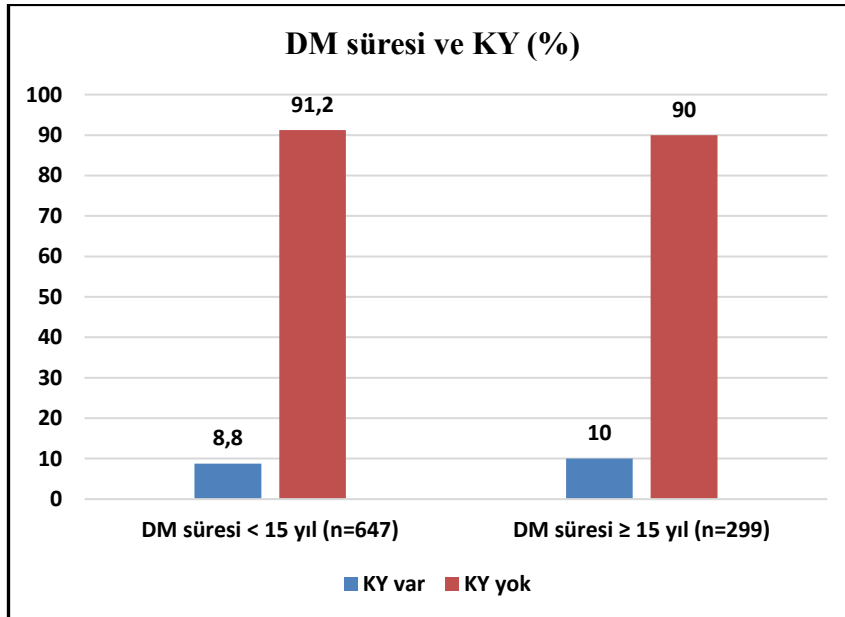
T2D süresine göre hastalar “DM süresi <15 yıl” ve “DM süresi ≥15 yıl” olarak iki gruba ayrıldı. Diyabet süresi ile hastaların KY, KAH, A1c durumu değerlendirildi. Diyabet süresi 15 yıl ve üzerinde olan 299 hasta olduğu görüldü. 647 hastanın diyabet süresi 15 yıldan kısaydı.

Diyabet süresi 15 yıl ve üzerinde olan hastaların 105’inde (%35,1) KAH tanısı olduğu görüldü. Diyabet süresi 15 yılın altında olan hastaların 138’inde (%21,4) KAH tanısı olduğu saptandı. Diyabet süresi 15 yıl ve üzerinde olan hastaların KAH oranının artmış olduğu görüldü. Bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Ki kare, $p<0.001$). Diyabet süresi arttıkça KAH oranının artması ile ilgili grafik aşağıda gösterilmiştir.



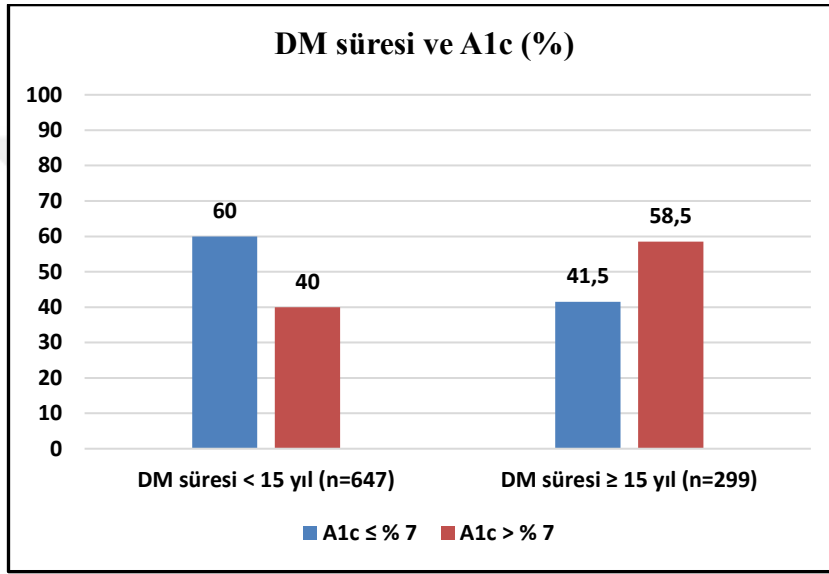
Şekil 4.1. DM süresi ve KAH oranı ilişkisi

Diyabet süresi 15 yıl ve üzerinde olan hastaların 30'unda (%10,1) KY olduğu diyabet süresi 15 yılın altında olan hastaların 57'sinde (%8,8) KY olduğu görüldü. Diyabet süresi 15 yıl ve üzerinde olan hastalarda KY oranının daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Ki kare, $p=0,549$). Diyabet süresi arttıkça KY oranının artması ile ilgili grafik aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4.2. DM süresi ve KY oranı ilişkisi

Diyabet süresi 15 yılın altında olan hastalar içinde A1c değeri ≤ 7 olan 388 (%60), A1c değeri > 7 olan ise 259 (%40) hasta saptandı. Diyabet süresi 15 yıl ve üzerinde olan hastalar içinde A1c değeri ≤ 7 olan hasta sayısı 124 (%41,5), A1c değeri > 7 olan 175 (%58,5) hasta saptandı. Bu değerlendirmeye göre diyabet süresi arttıkça kan şekeri kontrol altına alınan hasta sayısının azalmakta olduğu ve bu azalmanın istatistiki olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (Ki kare, $p < 0.001$). Diyabet süresi ve A1c düzeyi değişimi ile ilgili grafik aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4.3. DM süresi ve A1c durumu ilişkisi

4.4. Diyabet ve Komorbid Durumlar

Çalışmaya dahil edilmiş hastalar komorbidite varlığı açısından değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre ilk başvuruda KAH tanısı olan 230 hasta, KY olan 89 hasta KBH tanısı olan 100 hasta, obezite tanısı olan 168 hasta, SVO öyküsü olan 35 hasta, PAH tanısı olan 28 hasta, osteoporoz tanısı olan 93 hasta olduğu görüldü. Takip süresi içinde 15 hasta KAH, 2 hasta SVO, 1 hasta PAH, 10 hasta KBH, 13 hasta osteoporoz tanısı almış. Son başvuruda bakıldığında 245 hastanın KAH, 89 hastanın KY, 37 hastanın SVO, 29 hastanın PAH, 110 hastanın KBH, 168 hastanın obezite, 106 hastanın osteoporoz tanısının olduğu görüldü.

Her bir komorbid hastalık, başka bir komorbiditenin eşlik edip etmeme durumuna göre ayrıca değerlendirildi. Buna göre KAH tanısı olan 128 hasta, KY tanısı olan 15 hasta, KBH tanısı olan 52 hasta, obezite tanısı olan 119 hasta olduğu,

KAH ve KY tanısı olan 40 hasta, KAH ve KBH tanısı olan 26 hasta, KAH ve obezite tanısı olan 28 hasta, KY ve KBH tanısı olan 8 hasta, KY ve obezite tanısı olan 5 hasta, KBH ve obezite tanısı olan 8 hasta olduğu, KAH, KY ve KBH tanısı olan 13 hasta, KAH, KY ve obezite tanısı olan 6 hasta, KAH, KBH ve obezite tanısı olan 2 hasta, KAH, KY, KBH ve obezite tanısı olan ise 2 hasta olduğu görüldü. T2D ve komorbidite durumlarını gösteren tablo aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.4. T2D ve komorbidite durumları

	Komorbidite varlığı	Hasta sayısı n (%)
En az bir komorbidite varlığına göre son değerlendirme hasta sayısı ve oranları	KAH	245 (%25,7)
	KY	89 (%9,3)
	KBH	110 (%11,5)
	Obezite	168 (%17,6)
	Osteoporoz	106 (%11,1)
Komorbidite eşlik edip etmeme durumuna göre son değerlendirme hasta sayısı ve oranları	KAH	128 (%13,4)
	KY	15 (%1,6)
	KBH	52 (%5,4)
	Obezite	119 (%12,5)
	KAH+KY	40 (%4,2)
	KAH+KBH	26 (%2,7)
	KAH+Obezite	28 (%2,9)
	KY+KBH	8 (%0,8)
	KY+Obezite	5 (%0,5)
	KBH+Obezite	8 (%0,8)
	KAH+KY+KBH	13 (%1,4)
	KAH+KY+Obezite	6 (%0,6)
	KAH+KBH+Obezite	2 (%0,2)
	KAH+KY+KBH+Obezite	2 (%0,2)

T2D hastaları içinde en az bir komorbid hastalığı (KAH, KY, KBH, obezite ve osteoporoz) olanlar ile 65 yaş ve üzeri hastaların medikal tedavilerinde tercih edilen ilaçlar ve bu ilaçların “İlk değerlendirme” ve “Son değerlendirme”deki değişimleri aşağıdaki tabloda gösterildi.

Tablo 4.5. T2DM ve eşlik eden komorbid durum varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

n: hasta sayısı		KAH n=230→245	KY n=89	KBH n=100→110	Obezite n=168	Osteoporoz n=93→106	≥65 yaş n=362
Metformin	İlk değ	211 (%91,7)	77 (%86,5)	77 (%77)	163 (%97)	81 (%87)	323 (%89,2)
	Son değ	208 (%84,9)	67 (%75,2)	62 (%56,3)	152 (%90)	89 (%83,9)	301 (%83,1)
SU (Genel)	İlk değ	77 (%33,4)	28 (%31,4)	25 (%25)	60 (%35,7)	27 (%29)	120 (%33,1)
	Son değ	63 (%25,7)	21 (%23,6)	19 (%17,2)	45 (%26,7)	24 (%22,6)	103 (%28,4)
SU (Gliklazid)	İlk değ	70 (%30,4)	26 (%29,2)	23 (%23)	56 (%33,3)	21 (%22,5)	104 (%28,7)
	Son değ	59 (%24)	21 (%23,6)	19 (%17,2)	45 (%26,7)	22 (%20,7)	97 (%26,8)
SU (Glimepirid)	İlk değ	7 (%3)	2 (%2,2)	2 (%2)	4 (%2,3)	6 (%6,4)	16 (%4,4)
	Son değ	4 (%1,6)	2 (%2,2)	0	0	2 (%1,8)	6 (%1,6)
Glinidler	İlk değ	18 (%7,8)	6 (%6,7)	21 (%21)	2 (%1,2)	7 (%7,5)	32 (%8,8)
	Son değ	5 (%2)	2 (%2,2)	3 (%2,7)	3 (%1,8)	3 (%2,8)	6 (%1,6)
Pioglitazon	İlk değ	17 (%7,4)	4 (%4,5)	6 (%6)	15 (%8,9)	2 (%2,1)	30 (%8,2)
	Son değ	12 (%4,9)	1 (%1,1)	4 (%3,6)	13 (%7,7)	0	22 (%6)
Akarboz	İlk değ	24 (%10,4)	7 (%7,8)	8 (%8)	9 (%5,3)	11 (%11,8)	43 (%11,8)
	Son değ	33 (%13,4)	8 (%8,9)	11 (%10)	20 (%11,9)	15 (%14,1)	51 (%14)
DPP-4 inh. (Genel)	İlk değ	95 (%41,3)	34 (%38,2)	43 (%43)	65 (%38,7)	34 (%36,5)	138 (%38)
	Son değ	112 (%45,7)	44 (%49,4)	69 (%62,7)	64 (%38)	46 (%43,4)	177 (%48,9)
Sitagliptin	İlk değ	49 (%21,3)	17 (%19,1)	7 (%7)	29 (%17,2)	15 (%16,1)	57 (%15,7)
	Son değ	45 (%20)	15 (%16,8)	11 (%10)	21 (%12,5)	16 (%15,1)	59 (%16,3)
Vildagliptin	İlk değ	21 (%9,1)	7 (%7,8)	8 (%8)	22 (%13,1)	10 (%10,7)	37 (%10,2)
	Son değ	16 (%6,5)	4 (%4,5)	4 (%3,6)	23 (%13,7)	14 (%13,2)	31 (%8,5)
Saksagliptin	İlk değ	16 (%6,9)	4 (%4,5)	9 (%9)	7 (%4,1)	7 (%7,5)	24 (%6,6)
	Son değ	14 (%5,7)	6 (%6,7)	7 (%6,3)	7 (%4,1)	5 (%4,7)	20 (%5,5)
Linagliptin	İlk değ	9 (%4)	6 (%6,7)	19 (%19)	7 (%4,1)	2 (%2,1)	20 (%5,5)
	Son değ	37 (%15,1)	19 (%21,3)	47 (%42,7)	13 (%7,7)	11 (%10,3)	67 (%18,5)
SGLT-2 inh.	İlk değ	21 (%9,1)	8 (%8,9)	4 (%4)	21 (%12,5)	8 (%8,6)	18 (%4,9)
	Son değ	85 (%34,7)	22 (%24,7)	12 (%10,9)	53 (%31,5)	22 (%20,7)	62 (%17,1)
Dapagliflozin	İlk değ	21 (%9,1)	8 (%8,7)	4 (%4)	19 (%11,3)	7 (%7,5)	16 (%4,1)
	Son değ	52 (%21,2)	16 (%17,9)	8 (%7,2)	45 (%26,7)	10 (%9,4)	38 (%10,5)
Empagliflozin	İlk değ	0	0	0	2 (%1,2)	1 (%1,07)	2 (%0,5)
	Son değ	33 (%13,4)	6 (%6,7)	4 (%3,6)	8 (%4,7)	12 (%11,3)	24 (%6,6)
GLP-1 RA	İlk değ	5 (%2,8)	0	1 (%1)	38 (%22,6)	0	6 (%1,6)
	Son değ	9 (%3,6)	3 (%3,3)	3 (%2,7)	48 (%28,5)	0	11 (%3)
İnsülin	İlk değ	93 (%40,4)	39 (%43,8)	50 (%50)	60 (%35,7)	31 (%33,3)	117 (%32,3)
	Son değ	116 (%47,3)	41 (%46)	57 (%51,8)	69 (%41)	38 (%35,8)	140 (%38,6)

İlk değ: İlk değerlendirme

Son değ: Son değerlendirme

4.4.1. Tip 2 DM Hastalarında KAH ve KY Spesifik Tedavi

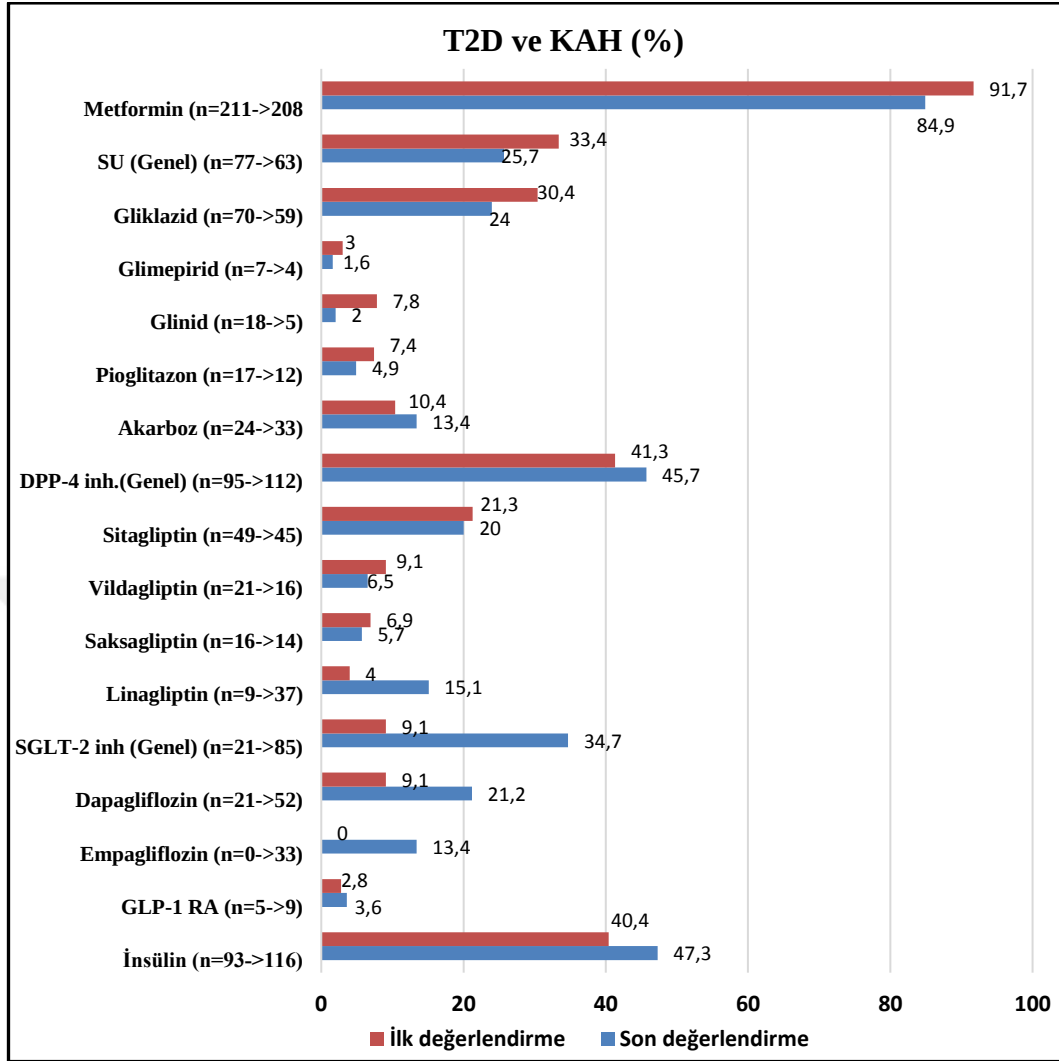
Çalışmaya alındığında KAH tanısı olmayan hasta sayısı 701 (%74,1), KAH tanısı olan hasta sayısı 230 (%24,3) idi. 15 (%1,6) hastanın ise 2018 sonrası KAH tanısı aldığı saptandı. Tüm T2D tanılı hastalar içerisinde zamandan bağımsız olarak KAH gelişen hastaların oranı %25,9 idi.

KAH olan T2D hastaları, ilk ve son değerlendirmede tek başına veya kombinasyonda tercih edilen ilaçlar ve bu ilaçların değişimi açısından değerlendirildi. KAH olan T2D hastaları içinde, metformin alan hasta sayısının ilk değerlendirmede 211 (%91,7), son değerlendirmede 208 (%84,9) olduğu, SU tedavisi alanların ilk değerlendirmede 77 (%33,4), son değerlendirmede 63 (%25,7) olduğu, glinid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 18 (%7,8), son değerlendirmede 5 (%2) olduğu, pioglitazon tedavisi alanların ilk değerlendirmede 17 (%7,4), son değerlendirmede 12 (%4,9) olduğu, akarboz tedavisi alanların ilk değerlendirmede 24 (%10,4), son değerlendirmede 33 (%13,4) olduğu, DPP-4 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 95 (%41,3), son değerlendirmede 112 (%45,7) olduğu, SGLT-2 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 21 (%9,1), son değerlendirmede 85 (%34,7) olduğu, GLP-1 RA tedavisi alanların ilk değerlendirmede 5 (%2,8), son değerlendirmede 9 (%3,6) olduğu, insülin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 93 (%40,4), son değerlendirmede 116 (%47,3) olduğu görüldü. SU, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri ayrı ayrı incelendiğinde; SU grubundan gliklazid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 70 (%30,4), son değerlendirmede 59 (%24) olduğu, glimepirid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 7 (%3), son değerlendirmede 4 (%1,4) olduğu, DPP-4 inhibitörleri grubundan sitagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 49 (%21,3), son değerlendirmede 45 (%20) olduğu, vildagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 21 (%9,1), son değerlendirmede 16 (%6,5) olduğu, saksagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 16 (%6,9), son değerlendirmede 14 (%5,7) olduğu, linagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 9 (%4), son değerlendirmede 37 (%15,1) olduğu, SGLT-2 inhibitörleri grubundan dapagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 21 (%9,1), son değerlendirmede 52 (%21,2) olduğu, empagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 0, son değerlendirmede 33 (%13,4) olduğu görüldü. Son değerlendirmede KAH olan

hastaların 140'ı sadece OAD ile takip edilirken, 93 hastanın insülin ve OAD kombinasyonu ile, 12 hastanın ise sadece insülin ile takip edildiği görüldü. KAH tanısı olan T2D hastalarında takip süresi içinde metformin, SU, glinid, ve pioglitazon tercihinde azalma olduğu görülürken, DPP-4 inhibitörü, ve SGLT-2 inhibitörü tercihinde belirgin olmak üzere akarboz, GLP-1 RA ve insülin tercihinde artış olduğu görüldü. T2D ve KAH varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimlerini gösteren tablo ve grafik aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.6. T2D ve KAH varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

	Tedavide tercih edilen ilaçların sayısı n (%)	
	KAH var (n=230)	→ (n=245)
	İlk değerlendirme	Son değerlendirme
Metformin	211 (%91,7)	208 (%84,9)
Sülfonilüre (Genel)	77 (%33,4)	63 (%25,7)
Gliklazid	70 (%30,4)	59 (%24)
Glimepirid	7 (%3)	4 (%1,6)
Glinidler	18 (%7,8)	5 (%2)
Pioglitazon	17 (%7,4)	12 (%4,9)
Akarboz	24 (%10,4)	33 (%13,4)
DPP-4 inh. (Genel)	95 (%41,3)	112 (%45,7)
Sitagliptin	49 (%21,3)	45 (%20)
Vildagliptin	21 (%9,1)	16 (%6,5)
Saksagliptin	16 (%6,9)	14 (%5,7)
Linagliptin	9 (%4)	37 (%15,1)
SGLT-2 inh. (Genel)	21 (%9,1)	85 (%34,7)
Dapagliflozin	21 (%9,1)	52 (%21,2)
Empagliflozin	0	33 (%13,4)
GLP-1 RA	5 (%2,8)	9 (%3,6)
İnsülin	93 (%40,4)	116 (%47,3)



Şekil 4.4. T2D ve KAH varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

Bu hastalar SGLT-2 inhibitörü dapagliflozin veya empagliflozin kullanımı açısından ayrıca değerlendirildi. T2D'i olan 230 KAH tanılı hasta içinde ilk değerlendirmede empagliflozin kullanan hasta sayısı 0 iken, son değerlendirmede bu sayının 33 (%13,4) olduğu, ilk değerlendirmede dapagliflozin kullanan hasta sayısı 21 (%9,1) iken, son değerlendirmede bu sayının 52 (%21,2) olduğu, grup bağımsız olarak ilk değerlendirmede SGLT-2 tedavisi alan hasta sayısı 21 (%9,1) iken, bu sayının son değerlendirmede 85 (%34,7) olduğu görüldü. T2D 'i olup KAH tanısı olmayan (n=701) hastalar içinde ilk değerlendirmede empagliflozin kullanan hasta sayısı 3 (%0,4) iken, son değerlendirmede bu sayının 23 (%3,3) olduğu, ilk değerlendirmede dapagliflozin kullanan hasta sayısı 48 (%6,8) iken, son

değerlendirmede bu sayının 105 (%14,9) olduğu görüldü. Grup bağımsız olarak T2D'i olup KAH tanısı olmayan (n=701) hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 51 (%7,2) iken, son değerlendirmede bu sayının 128 (%18,2) olduğu görüldü. KAH tanısı olan ve olmayan hastalarda oransal olarak KAH tanılı hastalarda daha fazla olmak üzere takip süresi içinde SGLT-2 inhibitörü tercihinde artış olduğu görüldü. T2D ve KAH varlığında SGLT-2 inhibitörü tercihinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.7. T2D hastalarının KAH spesifik tedavi alma durumu

KAH spesifik tedavi		Empagliflozin	Dapagliflozin	SGLT-2 inh.
İlk değerlendirme	KAH olan	0	21 (%9,1)	21 (%9,1)
	KAH olmayan	3 (%0,4)	48 (%6,8)	51 (%7,2)
Son değerlendirme	KAH olan	33 (%13,4)	52 (%21,2)	85 (%34,7)
	KAH olmayan	23 (%3,3)	105 (%14,9)	128 (%18,2)

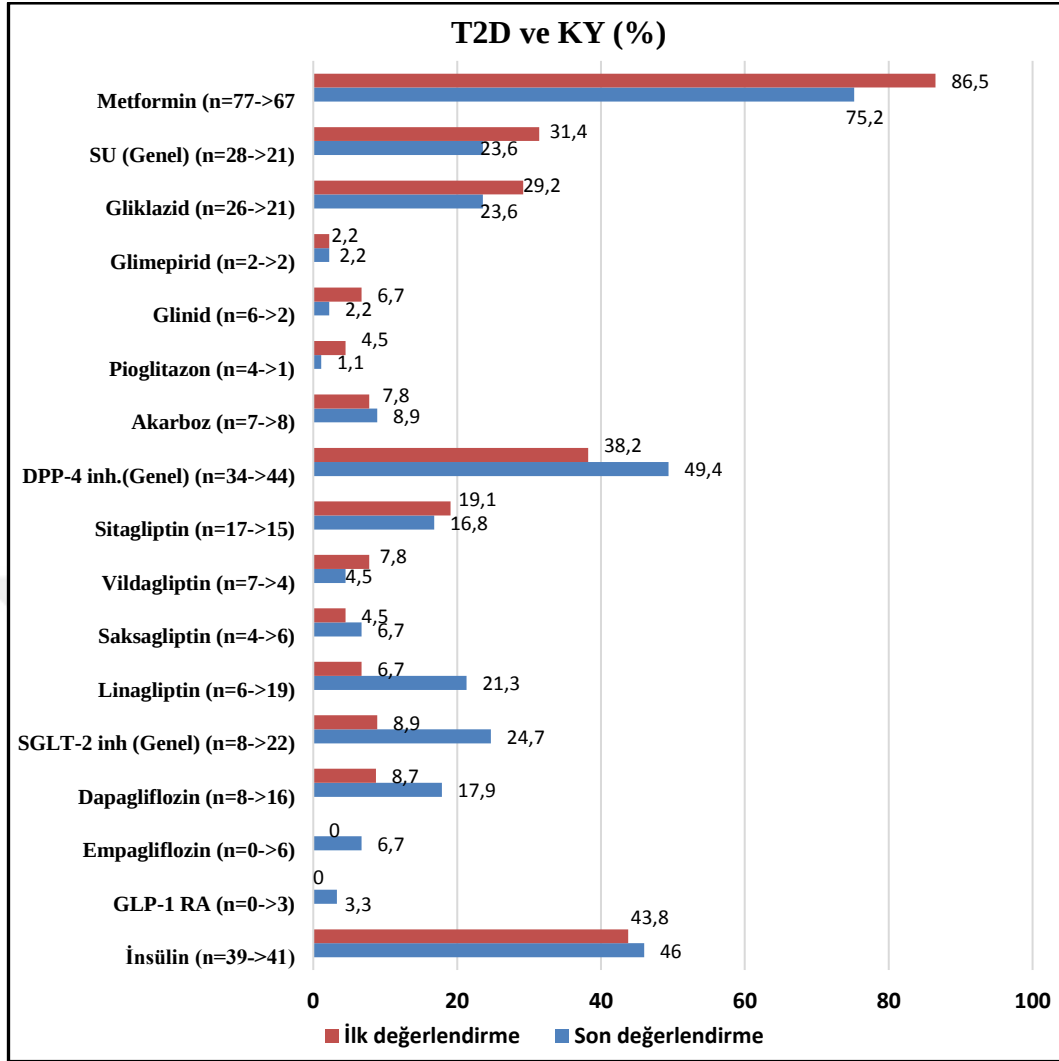
KY tanısı olmayan hasta sayısı 857 iken, 89 hastanın KY nedeniyle takipli olduğu ve T2D tanılı hastaların yaklaşık %9,4'ünün KY tanısı olduğu görüldü.

KY olan T2D hastaları, ilk ve son değerlendirmede tek başına veya kombinasyonda tercih edilen ilaçlar ve bu ilaçların değişimi açısından değerlendirildi. KY olan T2D hastaları içinde, metformin alan hasta sayısının ilk değerlendirmede 77 (%86,5), son değerlendirmede 67 (%75,2) olduğu, SU tedavisi alanların ilk değerlendirmede 28 (%31,4), son değerlendirmede 21 (%23,6) olduğu, glinid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 6 (%6,7), son değerlendirmede 2 (%2,2) olduğu, pioglitazon tedavisi alanların ilk değerlendirmede 4 (%4,5), son değerlendirmede 1 (%1,1) olduğu, akarboz tedavisi alanların ilk değerlendirmede 7 (%7,8), son değerlendirmede 8 (%8,9) olduğu, DPP-4 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 34 (%38,2), son değerlendirmede 44 (%49,4) olduğu, SGLT-2 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 8 (%8,9), son değerlendirmede 22 (%24,7) olduğu, GLP-1 RA tedavisi alanların ilk değerlendirmede 0, son değerlendirmede 3 (%3,3) olduğu, insülin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 39 (%43,8), son değerlendirmede 41 (%46) olduğu görüldü. SU, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri ayrı ayrı incelendiğinde; SU grubundan gliklazid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 26 (%29,2), son değerlendirmede 21 (%23,6) olduğu,

glimepirid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 2 (%2,2), son değerlendirmede 2 (%2,2) olduğu, DPP-4 inhibitörleri grubundan sitagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 17 (%19,1), son değerlendirmede 15 (%16,8) olduğu, vildagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 7 (%7,8), son değerlendirmede 4 (%4,5) olduğu, saksagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 4 (%4,5), son değerlendirmede 6 (%6,7) olduğu, linagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 6 (%6,7), son değerlendirmede 19 (%21,3) olduğu, SGLT-2 inhibitörleri grubundan dapagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 8 (%8,7), son değerlendirmede 16 (%17,9) olduğu, empagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 0, son değerlendirmede 6 (%6,7) olduğu görüldü. KY tanısı olan T2D hastalarında takip süresi içinde metformin, SU, glinid, ve pioglitazon tercihinde azalma olduğu görülürken, DPP-4 inhibitörü, ve SGLT-2 inhibitörü tercihinde belirgin olmak üzere akarboz, GLP-1 RA ve insülin tercihinde artış olduğu görüldü. T2D ve KY varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimlerini gösteren tablo ve grafik aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.8. T2D ve KY varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

	Tedavide tercih edilen ilaçların sayısı n (%)	
	Kalp yetmezliği (n= 89)	
	İlk değerlendirme	Son değerlendirme
Metformin	77 (%86,5)	67 (%75,2)
Sülfonilüre (Genel)	28 (%31,4)	21 (%23,6)
Gliklazid	26 (%29,2)	21 (%23,6)
Glimepirid	2 (%2,2)	2 (%2,2)
Glinidler	6 (%6,7)	2 (%2,2)
Pioglitazon	4 (%4,5)	1 (%1,1)
Akarboz	7 (%7,8)	8 (%8,9)
DPP-4 inh. (Genel)	34 (%38,2)	44 (%49,4)
Sitagliptin	17 (%19,1)	15 (%16,8)
Vildagliptin	7 (%7,8)	4 (%4,5)
Saksagliptin	4 (%4,5)	6 (%6,7)
Linagliptin	6 (%6,7)	19 (%21,3)
SGLT-2 inh. (Genel)	8 (%8,9)	22 (%24,7)
Dapagliflozin	8 (%8,7)	16 (%17,9)
Empagliflozin	0	6 (%6,7)
GLP-1 RA	0	3 (%3,3)
İnsülin	39 (%43,8)	41 (%46)



Şekil 4.5. T2D ve KY varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

T2D ve KY olan hastalar SGLT-2 inhibitörü kullanımı açısından ayrıca değerlendirildi. T2D’i olan 89 KY tanılı hasta içinde dapagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 8 (%8,9), son değerlendirmede 16 (%17,9) olduğu, empagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 0, son değerlendirmede 6 (%6,7) olduğu görüldü. Grup bağımsız olarak T2D’i olan KY tanılı hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 8 (%8,9) iken son değerlendirmede bu sayının 22 (%24,7) olduğu görüldü. Grup bağımsız olarak T2D’i olup KY tanısı olmayan (n=857) hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 64 (%7,4) iken, son değerlendirmede bu sayının 179 (%20,8) olduğu görüldü. KY tanısı olan ve olmayan hastalarda takip süresi içinde SGLT-2 inhibitörü tercihinde artış olduğu görüldü. KY spesifik tedavi

durumunu gösteren tablo aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.9. T2D hastalarının KY spesifik tedavi alma durumu

KY spesifik tedavi		Empagliflozin	Dapagliflozin	SGLT -2 inh.
İlk değerlendirme	KY olan	0	8 (%8,9)	8 (%8,9)
	KY olmayan	3 (%0,3)	61 (%7,1)	64 (%7,4)
Son değerlendirme	KY olan	6 (%6,7)	16 (%17,9)	22 (%24,7)
	KY olmayan	50 (%5,8)	129 (%16,4)	179 (%20,8)

Obezite ve KAH olan T2D hastaları GLP-1 RA kullanımı açısından değerlendirildi. Obezite ve KAH tanısı olan 38 hasta olduğu, bu hastalar içinde 5 hastanın GLP-1 RA (eksenatid) tedavisi aldığı görüldü.

Obezite ve KY olan T2D hastaları GLP-1 RA kullanımı açısından değerlendirildi. Obezite ve KY tanısı olan 13 hasta olduğu, bu hastalar içinde GLP-1 RA (eksenatid) tedavisi alan hasta olmadığı görüldü.

KAH ve/veya KY olan T2D hastaları içinde GLP-1 RA (eksenatid) alan hastaların SUT kuralları gereği VKİ >35 kg/m² olan obez T2D hastaları olduğu görüldü.

4.4.2. Tip 2 DM ve KBH

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olmayan hasta sayısı 835, tanıda KBH olan hasta sayısı 100 ve takip süresince KBH gelişen hasta sayısı 10 idi. Tüm hastalar içerisinde, zamandan bağımsız olarak KBH gelişme oranı %11,6 idi.

KBH olan T2D hastaları, ilk ve son değerlendirmede tek başına veya kombinasyonda tercih edilen ilaçlar ve bu ilaçların değişimi açısından değerlendirildi. KBH olan T2D hastaları içinde, metformin alan hasta sayısının ilk değerlendirmede 77 (%77), son değerlendirmede 62 (%56,3) olduğu, SU tedavisi alanların ilk değerlendirmede 25 (%25), son değerlendirmede 29 (%17,2) olduğu, glinid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 21 (%21), son değerlendirmede 3 (%2,7) olduğu, pioglitazon tedavisi alanların ilk değerlendirmede 6 (%6), son değerlendirmede 4 (%3,6) olduğu, akarboz tedavisi alanların ilk değerlendirmede 8 (%8), son değerlendirmede 11 (%10) olduğu, DPP-4 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 43 (%43), son değerlendirmede 69 (%62,7) olduğu, SGLT-2 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 4 (%4), son değerlendirmede 12

(%10,9) olduğu, GLP-1 RA tedavisi alanların ilk değerlendirmede 1 (%1), son değerlendirmede 3 (%2,7) olduğu, insülin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 50 (%50), son değerlendirmede 41 (%51,8) olduğu görüldü. SU, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri ayrı ayrı incelendiğinde; SU grubundan gliklazid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 23 (%23), son değerlendirmede 19 (%17,2) olduğu, glimepirid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 2 (%2,2), son değerlendirmede 0 olduğu, DPP-4 inhibitörleri grubundan sitagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 7 (%7), son değerlendirmede 11 (%10) olduğu, vildagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 8 (%8), son değerlendirmede 4 (%3,6) olduğu, saksagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 9 (%9), son değerlendirmede 7 (%6,3) olduğu, linagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 19 (%19), son değerlendirmede 47 (%42,7) olduğu, SGLT-2 inhibitörleri grubundan dapagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 4 (%4), son değerlendirmede 8 (%7,2) olduğu, empagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 0, son değerlendirmede 4 (%3,6) olduğu görüldü. KBH tanısı olan T2D hastalarında takip süresi içinde metformin, SU, glinid ve pioglitazon tercihinde azalma olduğu görülürken, DPP-4 inhibitörlerinden özellikle linagliptin, ve SGLT-2 inhibitörü tercihinde belirgin olmak üzere akarboz, GLP-1 RA ve insülin tercihinde artış olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil edilmiş KBH olan T2D tanılı hastaların “GFR<60 ml/dk/1,73 m²” ve “GFR ≥60 ml/dk/1,73 m²” olma durumlarına ilk ve son değerlendirmede tercih edilen ilaç değişimleri ayrıca incelendi. Buna göre ilk değerlendirmede GFR<60 ml/dk/1,73 m² olup metformin alan hasta sayısı 34, GFR ≥60 ml/dk/1,73 m² olup metformin alan hasta sayısı 43 iken, son değerlendirmede GFR<60 ml/dk/1,73 m² olup metformin alan hasta sayısı 41, GFR ≥60 ml/dk/1,73 m² olup metformin alan hasta sayısının 21 olduğu görüldü. Buna göre KBH olan T2D hastalarında GFR ≥60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda metformin tercihinde %19,1 oranında azalma olduğu görüldü.

İlk değerlendirmede GFR<60 ml/dk/1,73 m² olup linagliptin alan hasta sayısı 11, GFR ≥ ml/dk/1,73 m² olup linagliptin alan hasta sayısı 8 iken, son değerlendirmede GFR<60 ml/dk/1,73 m² olup linagliptin alan hasta sayısı 43, GFR ≥60 ml/dk/1,73 m² olup linagliptin alan hasta sayısının 4 olduğu görüldü.

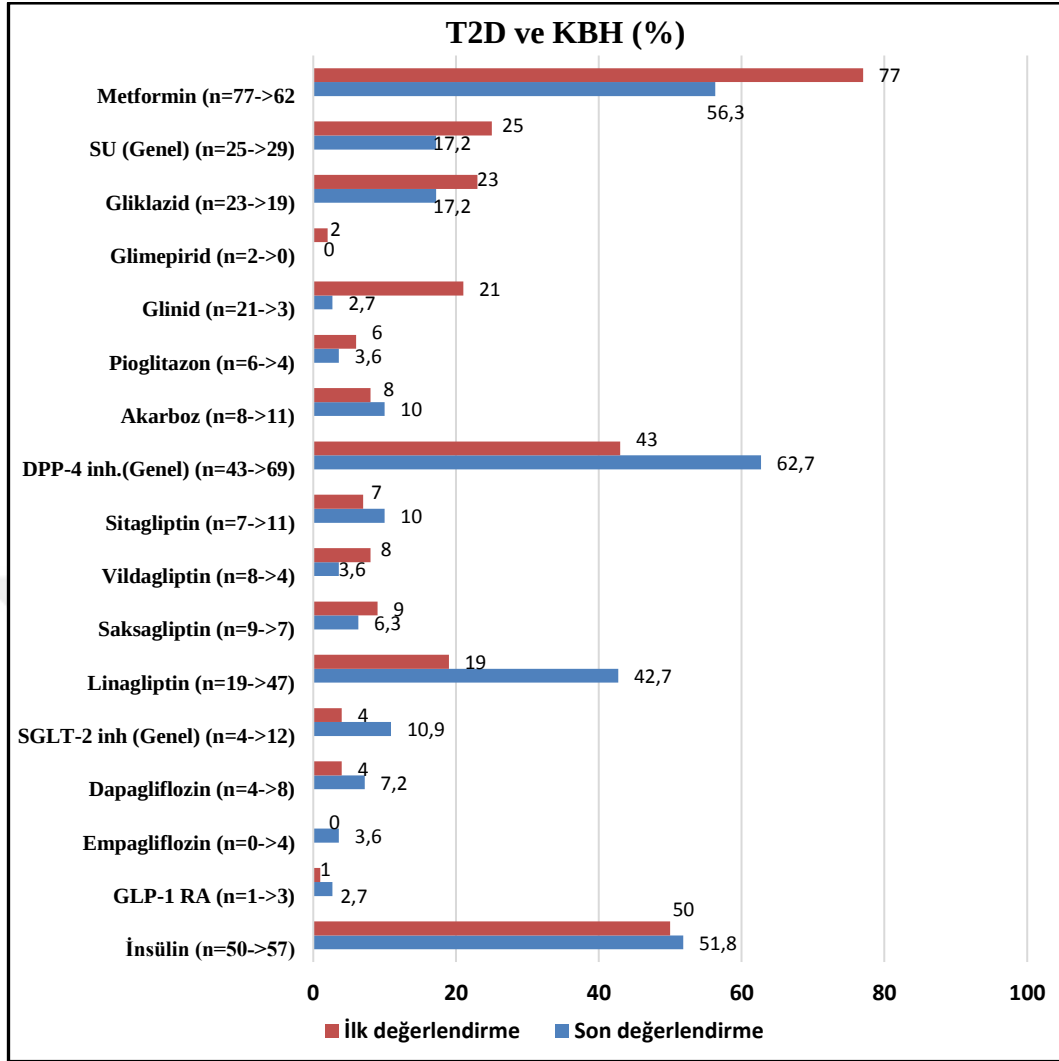
Buna göre $GFR < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan hastalarda linagliptin tercihinde %28,1 oranında artış olduğu görüldü.

İlk değerlendirmede $GFR < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olup SGLT-2 inhibitörü alan hasta sayısı, $GFR \geq 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olup SGLT-2 inhibitörü alan hasta sayısı 2 iken, son değerlendirmede $GFR < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olup SGLT-2 inhibitörü alan hasta sayısı 8, $GFR \geq 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olup SGLT-2 inhibitörü alan hasta sayısının 4 olduğu görüldü. $GFR \geq 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan hastalar içinde toplamda 4 hastanın SGLT-2 inhibitörü tedavisi aldığı görüldü.

İlk değerlendirmede $GFR < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olup insülin alan hasta sayısı 33, $GFR \geq 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olup insülin alan hasta sayısı 17 iken, son değerlendirmede $GFR < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olup insülin alan hasta sayısı 48, $GFR \geq 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olup insülin alan hasta sayısının 9 olduğu görüldü. $GFR < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olan hastalarda insülin tercihinde %13,6 oranında artış olduğu görüldü. T2D ve KBH varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimlerini gösteren tablo ve grafik aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.10. T2D ve KBH varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

	Tedavide tercih edilen ilaçların sayısı n (%)	
	KBH var (n=100)	→ (n=110)
	İlk değerlendirme	Son değerlendirme
Metformin	77 (%77)	62 (%56,3)
Sülfonilüre (Genel)	25 (%25)	19 (%17,2)
Gliklazid	23 (%23)	19 (%17,2)
Glimepirid	2 (%2)	0
Glinidler	21 (%21)	3 (%2,7)
Pioglitazon	6 (%6)	4 (%3,6)
Akarboz	8 (%8)	11 (%10)
DPP-4 inh. (Genel)	43 (%43)	69 (%62,7)
Sitagliptin	7 (%7)	11 (%10)
Vildagliptin	8 (%8)	4 (%3,6)
Saksagliptin	9 (%9)	7 (%6,3)
Linagliptin	19 (%19)	47 (%42,7)
SGLT-2 inh. (Genel)	4 (%4)	12 (%10,9)
Dapagliflozin	4 (%4)	8 (%7,2)
Empagliflozin	0	4 (%3,6)
GLP-1 RA	1 (%1)	3 (%2,7)
İnsülin	50 (%50)	57 (%51,8)



Şekil 4.6. T2D ve KBH varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

4.4.3. Tip 2 DM ve Obezite

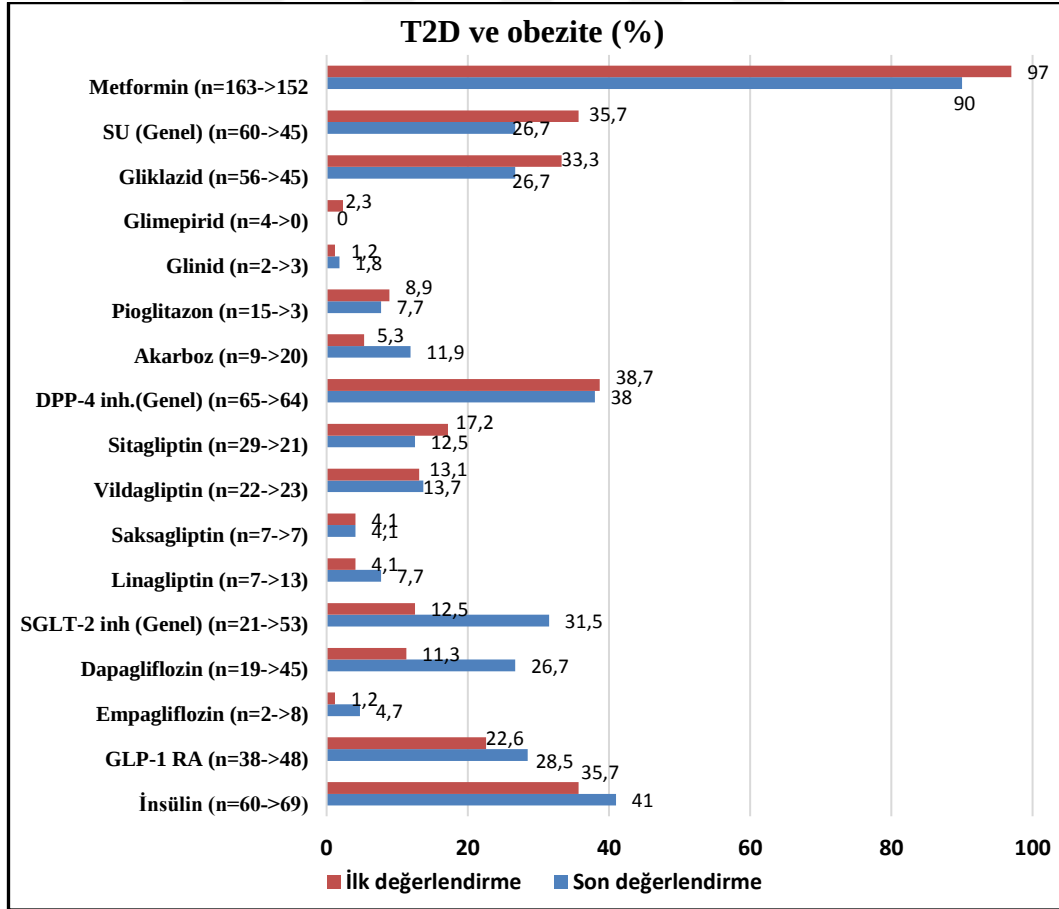
VKİ>29,9 kg/m² olan hastalar obezite hastası olarak kabul edildi. Bu açıdan değerlendirilen 227 hastanın 168'inin (%74,3) obez olduğu görüldü. Bu çalışmada değerlendirilen 720 (%76,1) T2D hastasının VKİ bilgisinin olmadığı görüldü.

Obezitesi olan T2D hastaları, ilk ve son değerlendirmede tek başına veya kombinasyonda tercih edilen ilaçlar ve bu ilaçların değişimi açısından değerlendirildi. Obez T2D hastaları içinde, metformin alan hasta sayısının ilk değerlendirmede 163 (%97), son değerlendirmede 152 (%90) olduğu, SU tedavisi alanların ilk değerlendirmede 60 (%35,7), son değerlendirmede 45 (%26,7) olduğu, glinid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 2 (%1,2), son değerlendirmede 3

(%1,8) olduğu, pioglitazon tedavisi alanların ilk değerlendirmede 15 (%8,9), son değerlendirmede 13 (%7,7) olduğu, akarboz tedavisi alanların ilk değerlendirmede 9 (%5,3), son değerlendirmede 20 (%11,9) olduğu, DPP-4 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 65 (%38,7), son değerlendirmede 64 (%38) olduğu, SGLT-2 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 21 (%12,5), son değerlendirmede 53 (%31,5) olduğu, GLP-1 RA tedavisi alanların ilk değerlendirmede 38 (%22,6), son değerlendirmede 48 (%28,5) olduğu, insülin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 60 (%35,7), son değerlendirmede 69 (%41) olduğu görüldü. SU, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri ayrı ayrı incelendiğinde; SU grubundan gliklazid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 56 (%33,3), son değerlendirmede 45 (%26,7) olduğu, glimepirid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 4 (%2,3), son değerlendirmede 0 olduğu, DPP-4 inhibitörleri grubundan sitagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 29 (%17,2), son değerlendirmede 21 (%12,5) olduğu, vildagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 22 (%13,1), son değerlendirmede 23 (%6,5) olduğu, saksagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 7 (%4,1), son değerlendirmede de 7 (%4,1) olduğu, linagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 7 (%4,1), son değerlendirmede 13 (%7,7) olduğu, SGLT-2 inhibitörleri grubundan dapagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 19 (%11,3), son değerlendirmede 45 (%21,2) olduğu, empagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 2 (%1,2), son değerlendirmede 8 (%4,7) olduğu görüldü. Obez T2D hastalarında takip süresi içinde metformin, SU ve pioglitazon tercihinde azalma olduğu görülürken; akarboz, DPP-4 inhibitörlerinden linagliptin, SGLT-2 inhibitörlerinden dapagliflozin tercihinde belirgin olmak üzere, GLP-1 RA, SGLT-2 inhibitörü, akarboz, linagliptin ve insülin tercihinde artış olduğu görüldü. T2D ve obezite varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimlerini gösteren tablo ve grafik aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Obez T2D hastalarında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

	Tedavide tercih edilen ilaçların sayısı n (%)	
	Obezite (n=168)	
	İlk değerlendirme	Son değerlendirme
Metformin	163 (%97)	152 (%90)
Sülfonilüre (Genel)	60 (%35,7)	45 (%26,7)
Gliklazid	56 (%33,3)	45 (%26,7)
Glimepirid	4 (%2,3)	0
Glinidler	2 (%1,2)	3 (%1,8)
Pioglitazon	15 (%8,9)	13 (%7,7)
Akarboz	9 (%5,3)	20 (%11,9)
DPP-4 inh. (Genel)	65 (%38,7)	64 (%38)
Sitagliptin	29 (%17,2)	21 (%12,5)
Vildagliptin	22 (%13,1)	23 (%13,7)
Saksagliptin	7 (%4,1)	7 (%4,1)
Linagliptin	7 (%4,1)	13 (%7,7)
SGLT-2 inh. (Genel)	21 (%12,5)	53 (%31,5)
Dapagliflozin	19 (%11,3)	45 (%26,7)
Empagliflozin	2 (%1,2)	8 (%4,7)
GLP-1 RA	38 (%22,6)	48 (%28,5)
İnsülin	60 (%35,7)	69 (%41)



Şekil 4.7. Obez T2D hastalarında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

4.4.4. Tip 2 DM ve Osteoporoz

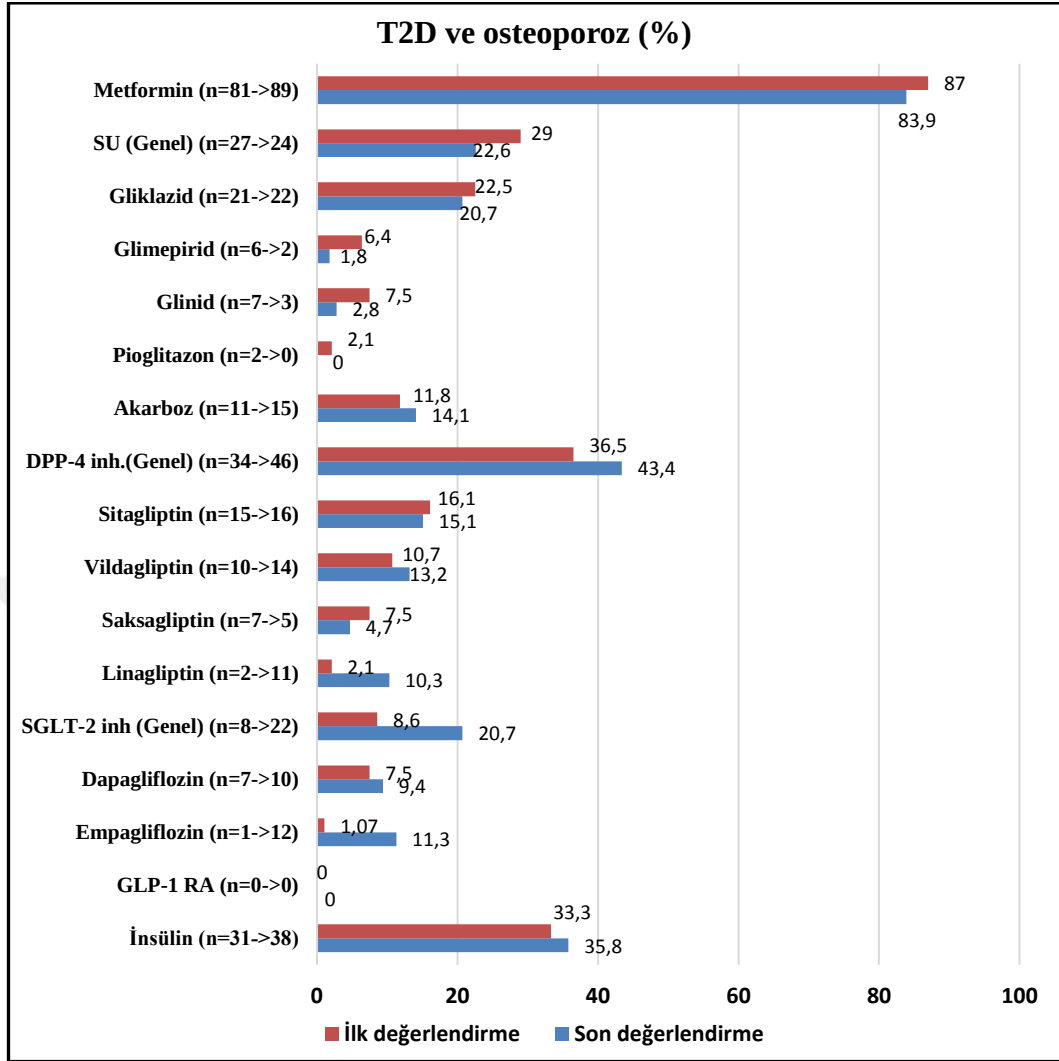
Çalışmamızda T2D'i olan 65 yaş ve üstü kadın sayısı 194, 70 yaş ve üstü erkek sayısı 78 olmak üzere toplam 272 hastanın osteoporoz durumları değerlendirildi. ≥ 65 kadın ve ≥ 70 yaş erkeklerden 173'ünün (%63,8) osteoporoz durumu bilinmiyordu. Hastaların 32'sinde (%32) osteoporoz saptanmazken, 58'inde (%21,4) osteoporoz varlığı saptandı. Ayrıca riskli grupta 9 (%3,3), tüm hastalar içinde toplamda 13 hastanın ise 2018 ve sonrasında osteoporoz tanısı aldığı görüldü. Diyabeti olup osteoporoz açısından değerlendirilen hastalarda %68 oranında osteoporoz varlığı saptandı. Bunun dışında <65 yaş kadın ve <70 yaş erkekler içinde de toplam 39 hastanın osteoporoz tanısının olduğu, 39 hastanın 37'sinin kadın, 2'sinin erkek olduğu görüldü.

Osteoporozu olan T2D hastaları, ilk ve son değerlendirmede tek başına veya kombinasyonda tercih edilen ilaçlar ve bu ilaçların değişimi açısından değerlendirildi. Osteoporozu olan T2D hastaları içinde, metformin alan hasta sayısının ilk değerlendirmede 81 (%87), son değerlendirmede 89 (%83,9) olduğu, SU tedavisi alanların ilk değerlendirmede 27 (%29), son değerlendirmede 24 (%22,6) olduğu, glinid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 7 (%7,5), son değerlendirmede 3 (%2,8) olduğu, pioglitazon tedavisi alanların ilk değerlendirmede 2 (%2,1), son değerlendirmede pioglitazon alan hasta olmadığı, akarboz tedavisi alanların ilk değerlendirmede 11 (%11,8), son değerlendirmede 15 (%14,1) olduğu, DPP-4 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 34 (%36,5), son değerlendirmede 46 (%43,4) olduğu, SGLT-2 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 8 (%8,6), son değerlendirmede 22 (%20,7) olduğu, ilk ve son değerlendirmede GLP-1 RA tedavisi alan hasta olmadığı, insülin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 31 (%33,3), son değerlendirmede 38 (%35,8) olduğu görüldü. SU, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri ayrı ayrı incelendiğinde; SU grubundan gliklazid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 21 (%22,5), son değerlendirmede 22 (%20,7) olduğu, glimepirid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 6 (%6,4), son değerlendirmede 2 (%1,8) olduğu, DPP-4 inhibitörleri grubundan sitagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 15 (%16,1), son değerlendirmede 16 (%15,1) olduğu, vildagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 10 (%10,7), son değerlendirmede 14 (%13,2) olduğu, saksagliptin

tedavisi alanların ilk değerlendirmede 7 (%7,5), son değerlendirmede de 5 (%4,7) olduğu, linagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 2 (%2,1), son değerlendirmede 11 (%10,3) olduğu, SGLT-2 inhibitörleri grubundan dapagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 7 (%7,5), son değerlendirmede 10 (%9,4) olduğu, empagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 1 (%1,07), son değerlendirmede 12 (%11,3) olduğu görüldü. Osteoporozu olan T2D hastalarında takip süresi içinde oransal olarak metformin, SU, glinid ve pioglitazon tercihinde azalma olduğu görülürken, akarboz, DPP-4 inhibitörü, SGLT-2 inhibitörü ve insülin tercihinde artış olduğu görüldü. T2D ve osteoporoz varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimlerini gösteren tablo ve grafik aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.12. T2D ve osteoporoz varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

	Tedavide tercih edilen ilaçların sayısı n (%)	
	KAH var (n= 93)	→ (n= 106)
	İlk değerlendirme	Son değerlendirme
Metformin	81 (%87)	89 (%83,9)
Sülfonilüre (Genel)	27 (%29)	24 (%22,6)
Gliklazid	21 (%22,5)	22 (%20,7)
Glimepirid	6 (%6,4)	2 (%1,8)
Glinidler	7 (%7,5)	3 (%2,8)
Pioglitazon	2 (%2,1)	0
Akarboz	11 (%11,8)	15 (%14,1)
DPP-4 inh. (Genel)	34 (%36,5)	46 (%43,4)
Sitagliptin	15 (%16,1)	16 (%15,1)
Vildagliptin	10 (%10,7)	14 (%13,2)
Saksagliptin	7 (%7,5)	5 (%4,7)
Linagliptin	2 (%2,1)	11 (%10,3)
SGLT-2 inh. (Genel)	8 (%8,6)	22 (%20,7)
Dapagliflozin	7 (%7,5)	10 (%9,4)
Empagliflozin	1 (%1,07)	12 (%11,3)
GLP-1 RA	0	0
İnsülin	31 (%33,3)	38 (%35,8)



Şekil 4.8. T2D ve osteoporoz varlığında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

Riskli grupta (≥ 65 yaş kadın ve ≥ 70 yaş erkek) olup osteoporoz açısından taranan ve osteoporoz saptanan 67 hasta içinde pioglitazon kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 2 iken, son değerlendirmede pioglitazon alan hasta olmadığı görüldü. Riskli grupta olup osteoporoz açısından taranması gereken ancak osteoporoz bilgisi bilinmeyen 173 hasta içinde pioglitazon kullanan hasta sayısının ilk değerlendirmede 16 (%9,2), son değerlendirmede ise 13 (%7,5) olduğu görüldü. 65 yaş altı kadın ve 70 yaş altı erkek hastalar içinde 55 (%8) hastanın pioglitazon tedavisi aldığı, toplam 58 (%8,5) hastanın osteoporoz tanısının olduğu ve bu 58 hastanın hiçbirinin pioglitazon kullanmadığı gözlemlendi. Riskli grupta osteoporoz ve pioglitazon kullanımı ile ilgili tablo aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.13. T2D hastalarının osteoporoz değerlendirmesine göre pioglitazon kullanım durumları

≥ 65 yaş kadın ve ≥ 70 yaş erkek		Osteoporozu olan	Osteoporozu olmayan	Osteoporoz durumu bilinmeyen
Riskli grup	Hasta sayısı	67 (%68)	32 (%32)	173 (%63,8)
	Pioglitazon	2 → 0	5 → 3	16 → 13

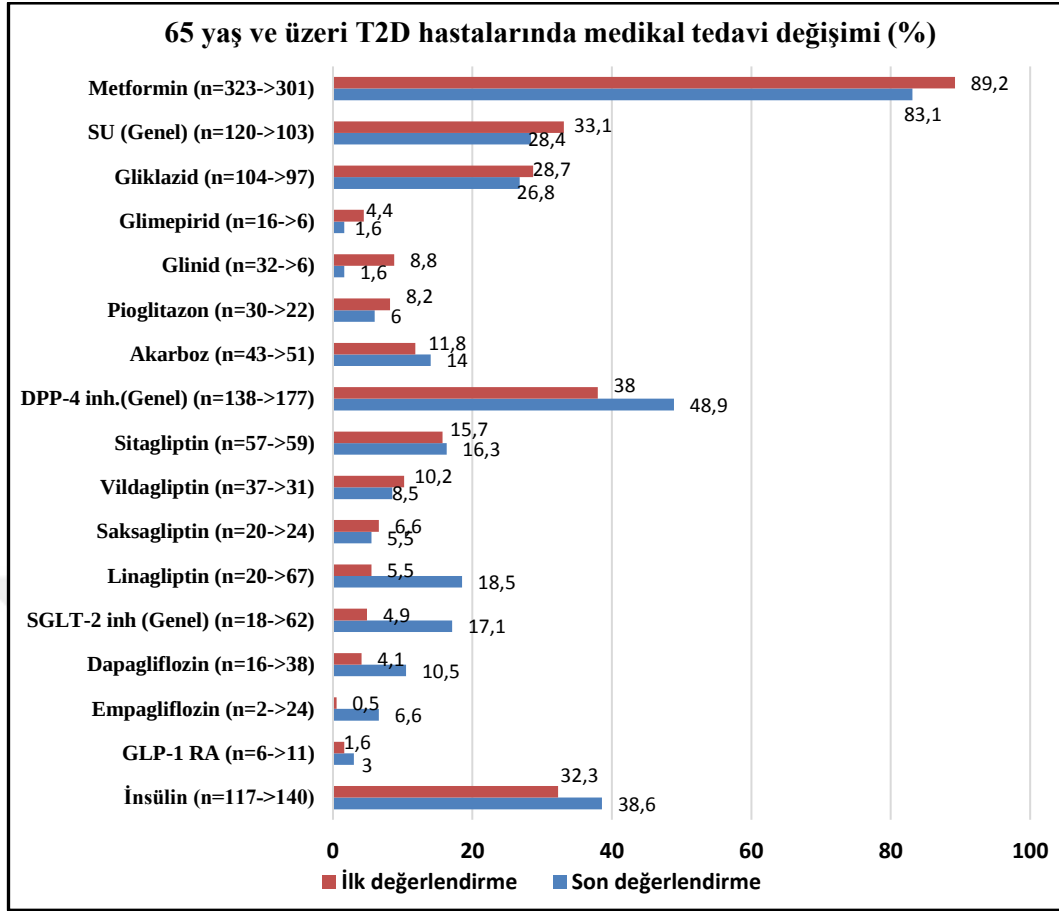
4.4.5. Yaşlı Tip 2 DM Hastalarında Tedavi

65 yaş ve üstü grupta 362 hasta varken, 65 yaş altı 590 hasta olduğu görüldü. 65 yaş ve üzerindeki T2D hastaları, ilk ve son değerlendirmede tek başına veya kombinasyonda tercih edilen ilaçlar ve bu ilaçların değişimi açısından değerlendirildi. 65 yaş ve üzerindeki T2D hastaları içinde, metformin alan hasta sayısının ilk değerlendirmede 323 (%89,2), son değerlendirmede 301 (%83,1) olduğu, SU tedavisi alanların ilk değerlendirmede 120 (%33,1), son değerlendirmede 103 (%28,4) olduğu, glinid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 32 (%8,8), son değerlendirmede 6 (%1,6) olduğu, pioglitazon tedavisi alanların ilk değerlendirmede 30 (%8,2), son değerlendirmede 22 (%6) olduğu, akarboz tedavisi alanların ilk değerlendirmede 43 (%11,8), son değerlendirmede 51 (%14) olduğu, DPP-4 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 138 (%38), son değerlendirmede 177 (%48,9) olduğu, SGLT-2 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 18 (%4,9), son değerlendirmede 62 (%17,1) olduğu, GLP-1 RA tedavisi alanların ilk değerlendirmede 6 (%1,6), son değerlendirmede 11 (%3) olduğu, insülin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 117 (%32,3), son değerlendirmede 140 (%38,6) olduğu görüldü. SU, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri ayrı ayrı incelendiğinde; SU grubundan gliklazid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 104 (%28,7), son değerlendirmede 97 (%26,8) olduğu, glimepirid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 16 (%4,4), son değerlendirmede 6 (%1,6) olduğu, DPP-4 inhibitörleri grubundan sitagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 57 (%15,7), son değerlendirmede 59 (%16,3) olduğu, vildagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 37 (%10,2), son değerlendirmede 31 (%8,5) olduğu, saksagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 24 (%6,6), son değerlendirmede 20 (%5,5) olduğu, linagliptin tedavisi alanların ilk

değerlendirmede 20 (%5,5), son değerlendirmede 67 (%18,5) olduğu, SGLT-2 inhibitörleri grubundan dapagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 16 (%4,1), son değerlendirmede 38 (%10,5) olduğu, empagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 2 (%0,5), son değerlendirmede 24 (%6,6) olduğu görüldü. 65 yaş ve üzerindeki T2D hastalarında takip süresi içinde metformin, SU, glinid ve pioglitazon tercihinde azalma olduğu görülürken, akarboz, DPP-4 inhibitörlerinden linagliptin, SGLT-2 inhibitörü ve insülin tercihinde artış olduğu görüldü. 65 yaş ve üstü T2D hastalarında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimlerini gösteren tablo ve grafik aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.14. 65 yaş ve üstü T2D hastalarında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

	Tedavide tercih edilen ilaçların sayısı n (%)	
	65 yaş ve üstü (n=362)	
	İlk değerlendirme	Son değerlendirme
Metformin	323 (%89,2)	301 (%83,1)
Sülfonilüre (Genel)	120 (%33,1)	103 (%28,4)
Gliklazid	104 (%28,7)	97 (%26,8)
Glimepirid	16 (%4,4)	6 (%1,6)
Glinidler	32 (%8,8)	6 (%1,6)
Pioglitazon	30 (%8,2)	22 (%6)
Akarboz	43 (%11,8)	51 (%14)
DPP-4 inh. (Genel)	138 (%38)	177 (%48,9)
Sitagliptin	57 (%15,7)	59 (%16,3)
Vildagliptin	37 (%10,2)	31 (%8,5)
Saksagliptin	24 (%6,6)	20 (%5,5)
Linagliptin	20 (%5,5)	67 (%18,5)
SGLT-2 inh. (Genel)	18 (%4,9)	62 (%17,1)
Dapagliflozin	16 (%4,1)	38 (%10,5)
Empagliflozin	2 (%0,5)	24 (%6,6)
GLP-1 RA	6 (%1,6)	11 (%3)
İnsülin	117 (%32,3)	140 (%38,6)



Şekil 4.9. 65 yaş ve üstü T2D hastalarında tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri

4.4.6. Tip 2 DM hastalarında Hepatosteatoz Spesifik Tedavi

Obezitesi olan T2D hastalarında toplumsal sıklığı artan ve giderek önemi vurgulanan hepatosteatoz için günümüz kılavuzlarında hiperglisemik hedeflere ulaşmak için öncelikle metformin, ikinci tercih oral antidiyabetik olarak pioglitazon önerilmektedir. Bizim çalışmamızda hepatosteatoz açısından pioglitazon başlanan hasta sayısı 2 idi.

4.5. Medikal Tedavi Özellikleri

Toplam 6.048 poliklinik başvurusunun 5.982'sinde (%98,9) hastalara yaşam tarzı değişikliği önerildi.

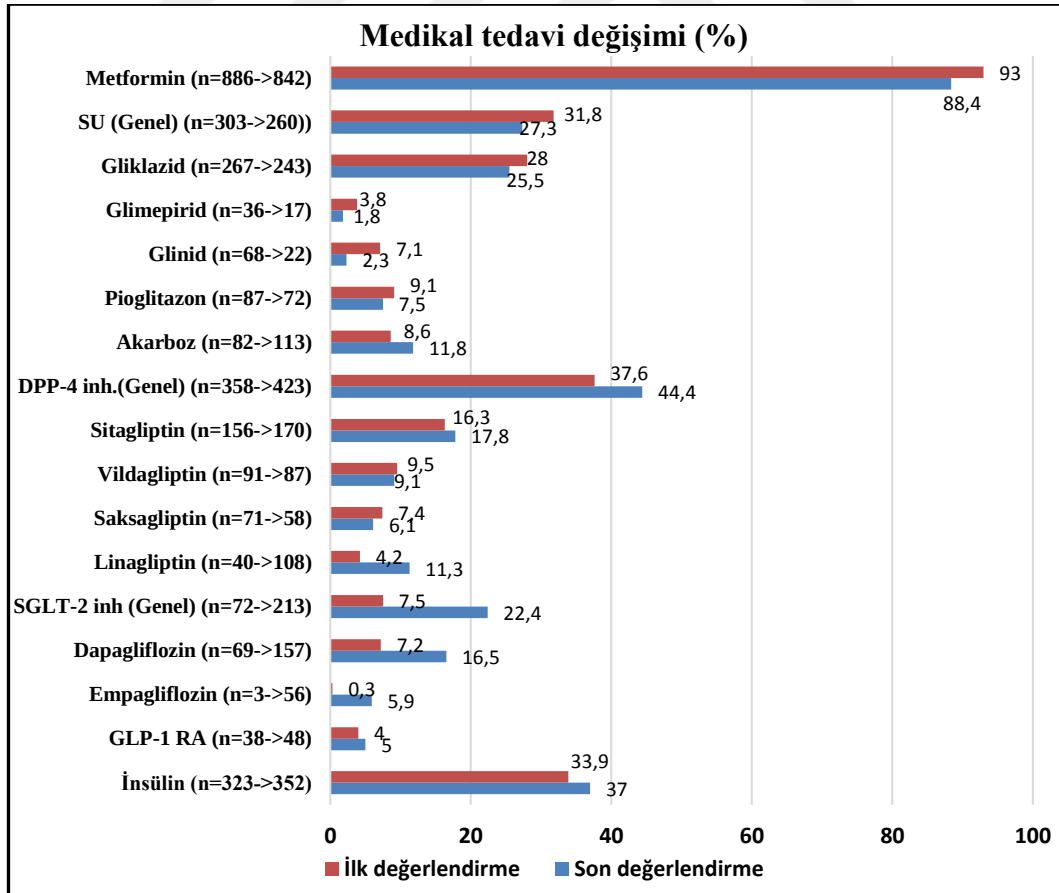
Çalışmanın değerlendirmeye alındığı 27 aylık süreç içerisinde takip edilen tüm T2D hastaları (n=952) ilk ve son değerlendirmede tek başına veya kombinasyonda tercih edilen ilaçlar ve bu ilaçların değişimi açısından değerlendirildi. Bu

değerlendirmeye göre T2D hastaları içinde, metformin alan hasta sayısının ilk değerlendirmede 886 (%93), son değerlendirmede 842 (%88,4) olduğu, SU tedavisi alanların ilk değerlendirmede 303 (%31,8), son değerlendirmede 260 (%27,3) olduğu, glinid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 68 (%7,1), son değerlendirmede 22 (%2,3) olduğu, pioglitazon tedavisi alanların ilk değerlendirmede 87 (%9,1), son değerlendirmede 72 (%7,5) olduğu, akarboz tedavisi alanların ilk değerlendirmede 82 (%8,6), son değerlendirmede 113 (%11,8) olduğu, DPP-4 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 358 (%37,6), son değerlendirmede 423 (%44,4) olduğu, SGLT-2 inhibitörü tedavisi alanların ilk değerlendirmede 72 (%7,5), son değerlendirmede 213 (%22,4) olduğu, GLP-1 RA tedavisi alanların ilk değerlendirmede 38 (%4), son değerlendirmede 48 (%5) olduğu, insülin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 323 (%33,9), son değerlendirmede 352 (%37) olduğu görüldü. SU, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri ayrı ayrı incelendiğinde; SU grubundan gliklazid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 267 (%28), son değerlendirmede 243 (%25,5) olduğu, glimepirid tedavisi alanların ilk değerlendirmede 36 (%4,4), son değerlendirmede 17 (%1,8) olduğu, DPP-4 inhibitörleri grubundan sitagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 156 (%16,3), son değerlendirmede 170 (%17,8) olduğu, vildagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 91 (%9,5), son değerlendirmede 87 (%8,5) olduğu, saksagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 71 (%7,4), son değerlendirmede 58 (%6,1) olduğu, linagliptin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 40 (%4,2), son değerlendirmede 67 (%108) olduğu, SGLT-2 inhibitörleri grubundan dapagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 69 (%7,2), son değerlendirmede 157 (%16,5) olduğu, empagliflozin tedavisi alanların ilk değerlendirmede 3 (%0,3), son değerlendirmede 56 (%5,9) olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilmiş tüm T2D hastalarında takip süresi içinde metformin, SU, glinid ve pioglitazon tercihinde azalma olduğu görülürken, akarboz, DPP-4 inhibitörü, SGLT-2 inhibitörü, GLP-1 RA ve insülin tercihinde artış olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil edilmiş tüm hastaların 27 aylık süreçte T2D tedavisinde tek başına veya kombinasyonda tercih edilen ilaçların ilk ve son değerlendirmedeki değişimlerini gösteren tablo ve grafik aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.15. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmedeki ilaç değişimleri

	Tedavide tercih edilen ilaçların değişimi n (%)	
	İlk değerlendirme	Son değerlendirme
Metformin	886 (%93)	842 (%88,4)
Sülfonilüre (Genel)	303 (%31,8)	260 (%27,3)
Gliklazid	267 (%28)	243 (%25,5)
Glimepirid	36 (%3,8)	17 (%1,8)
Glinidler	68 (%7,1)	22 (%2,3)
Pioglitazon	87 (%9,1)	72 (%7,5)
Akarboz	82 (%8,6)	113 (%11,8)
DPP-4 inh. (Genel)	358 (%37,6)	423 (%44,4)
Sitagliptin	156 (%16,3)	170 (%17,8)
Vildagliptin	91 (%9,5)	87 (%9,1)
Saksagliptin	71 (%7,4)	58 (%6,1)
Linagliptin	40 (%4,2)	108 (%11,3)
SGLT-2 inh. (Genel)	72 (%7,5)	213 (%22,4)
Dapagliflozin	69 (%7,2)	157 (%16,5)
Empagliflozin	3 (%0,3)	56 (%5,9)
GLP-1 RA	38 (%4)	48 (%5)
İnsülin	323 (%33,9)	352 (%37)



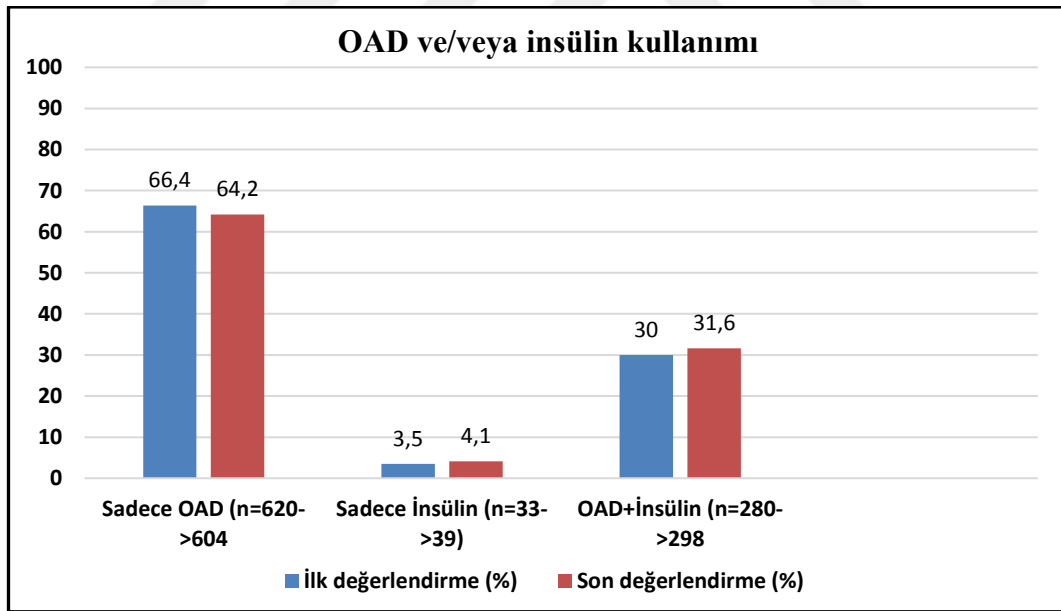
Şekil 4.10. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmedeki ilaç değişimleri

Başlangıçta tedavi rejimi planlamada sadece oral antidiyabetik alan hasta sayısı 620, sadece insülin kullanan hasta sayısı 33, oral antidiyabetik ve insülin kombinasyonu kullanan hasta sayısı 280 idi. Son kontrolde yapılan ilaç analizine göre sadece OAD alan hasta 609, sadece insülin kullanan hasta 39, insülin ve OAD beraber kullanan hasta sayısı ise 298 idi. Hastaların ilk ve son değerlendirmelerinde OAD ve/veya insülin kullanım durumlarını gösteren tablo aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.16. T2D tedavi seçeneklerinin tercih edilme sıklığı

Tedavi Seçeneği	İlk Değerlendirme		Son değerlendirme	
Sadece OAD	620	%66,5	609	%64,2
Sadece İnsülin	33	%3,5	39	%4,1
OAD ve İnsülin	280	%30	298	%31,7

Hastaların ilk ve son değerlendirmelerinde OAD ve/veya insülin kullanım durumlarını gösteren grafik aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4.11. T2D tedavi seçeneklerinin tercih edilme sıklığı

Hastaların kan şekeri regülasyonu amacıyla aldıkları ilaç sayısı dönemlere göre belirlendi. Başvuru öncesi, Ocak 2018–Temmuz 2018 arası, Temmuz 2018–Aralık 2018 arası, Ocak 201 –Temmuz 2019 arası ve Temmuz 2019–Mart 2020

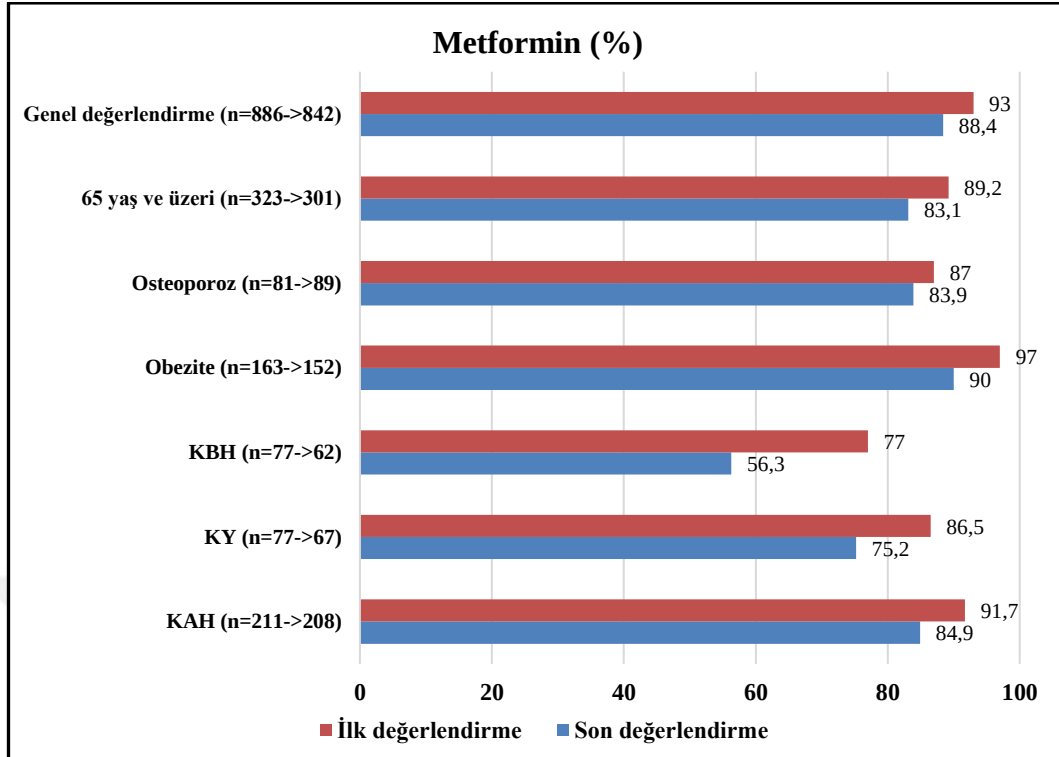
arası olarak beş döneme ayrıldı. Hastaların 27 aylık süreçte ilaç sayısı ortanca değeri ilk 3 dönemde 2 iken, son dönemde 3 olduğu görüldü. Kullandığı ilaç sayısı ortalaması başlangıçta 2,38 iken takiplerinde sırasıyla 2,46–2,44–2,54–2,56 şeklinde yükselmiştir. Bu süreçte ortalama ilaç sayısı giderek artar iken A1c ortalamasının da arttığı gözlemlendi (Wilcoxon signed rank, $p < 0,001$). İlk ve son değerlendirme durumuna göre A1c ortalama, A1 ortanca ve ilaç sayısı ortalamasını gösteren tablo aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.17. İlk ve son değerlendirme durumuna göre A1c ortalama, A1 ortanca ve ilaç sayısı ortalaması

Dönem	A1c ortanca ve ortalama değer	İlaç sayısı ortanca ve ortalama değer
İlk başvuru	7,13/7,0	2/2,38
Son kontrol	7,24/7,1	3/2,56

4.5.1. Metformin

Bu çalışma metformin tercihinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri açısından değerlendirildi. Toplamda metformin kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 886 (%93) iken, son değerlendirmede bu sayının 842 (%88,4) olduğu görüldü. T2D ile birlikte eşlik eden komorbiditesi olan hastaların tedavi seçiminde tek başına veya kombinasyonda metformin seçeneği, ilk ve son değerlendirmedeki değişim açısından ayrıca değerlendirildi. Metformin alan hasta sayısının, KAH olan hastalar içinde ilk değerlendirmede 211 (%91,7), son değerlendirmede 208 (%84,9) olduğu, KY hastalarında ilk değerlendirmede 77 (%86,5), son değerlendirmede 67 (%75,2) olduğu, KBH hastalarında ilk değerlendirmede 77 (%77), son değerlendirmede 62 (%56,3) olduğu, obezitesi olan hastalarda ilk değerlendirmede 163 (%97), son değerlendirmede 152 (%90) olduğu, osteoporoz hastalarında ilk değerlendirmede 81 (%87), son değerlendirmede 89 (%83,9) olduğu, 65 yaş ve üzerinde ilk değerlendirmede 323 (%89,2), son değerlendirmede 301 (%83,1) olduğu görüldü. 27 aylık takip süresi içerisinde metformin tercihinde %4,6 oranında azalma olduğu görüldü. T2D hastalarının takip süresi içerisinde metformin tedavi seçeneğinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri ile ilgili grafik aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4.12. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede metformin tercihi

Başlangıçta metformin almayan hastaların 28'inde (%35) kronik böbrek hastalığı nedeniyle metformin verilmediği saptandı. Diğer %65'lik metformin kullanmayan hastaların çok az kısmında KY ve KOAH nedeniyle verilmediği öğrenildi. Nedeni belirtilmeden metformin yerine DPP-4 inhibitörü alan hastalardan bir kısmında metformin tekrardan başlanmış ve regülasyon için yeterli olduğu gözlemlendi.

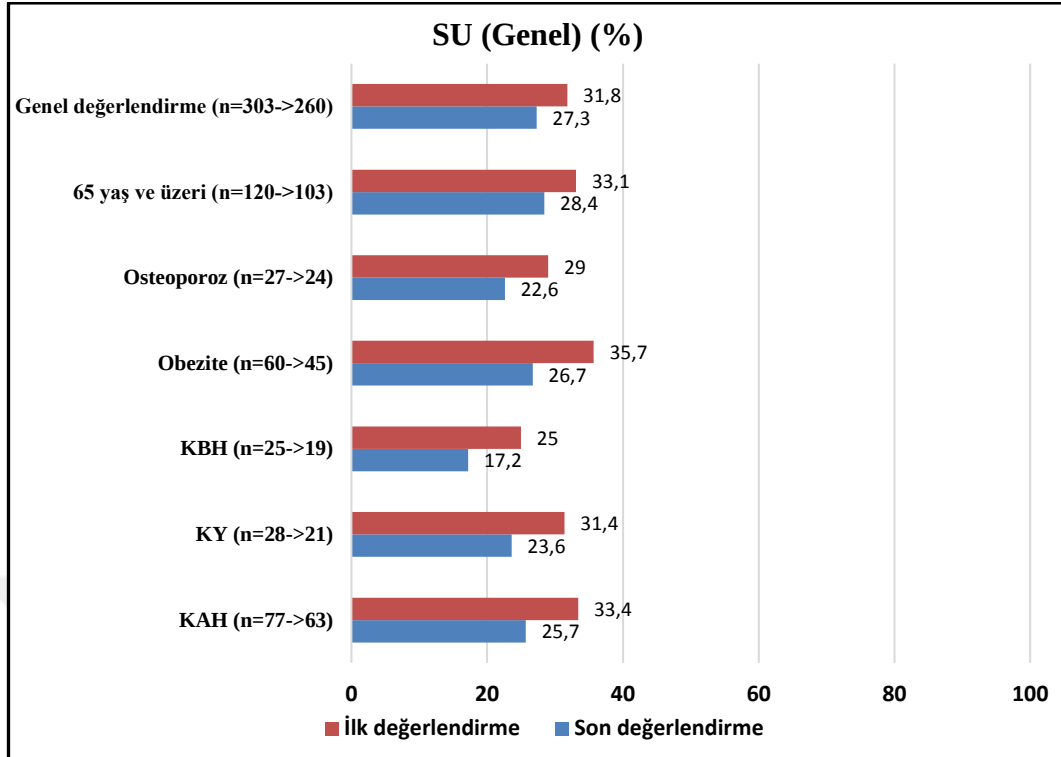
Metformin ile tedavi gören hastaların takiplerinde en sık kesilme nedeni olarak GİS intolerans gözlemlendi. Metformin kesilme nedenleri oranları ile birlikte aşağıda tabloda verilmiştir.

Tablo 4.18. Metformin kesilme nedenleri

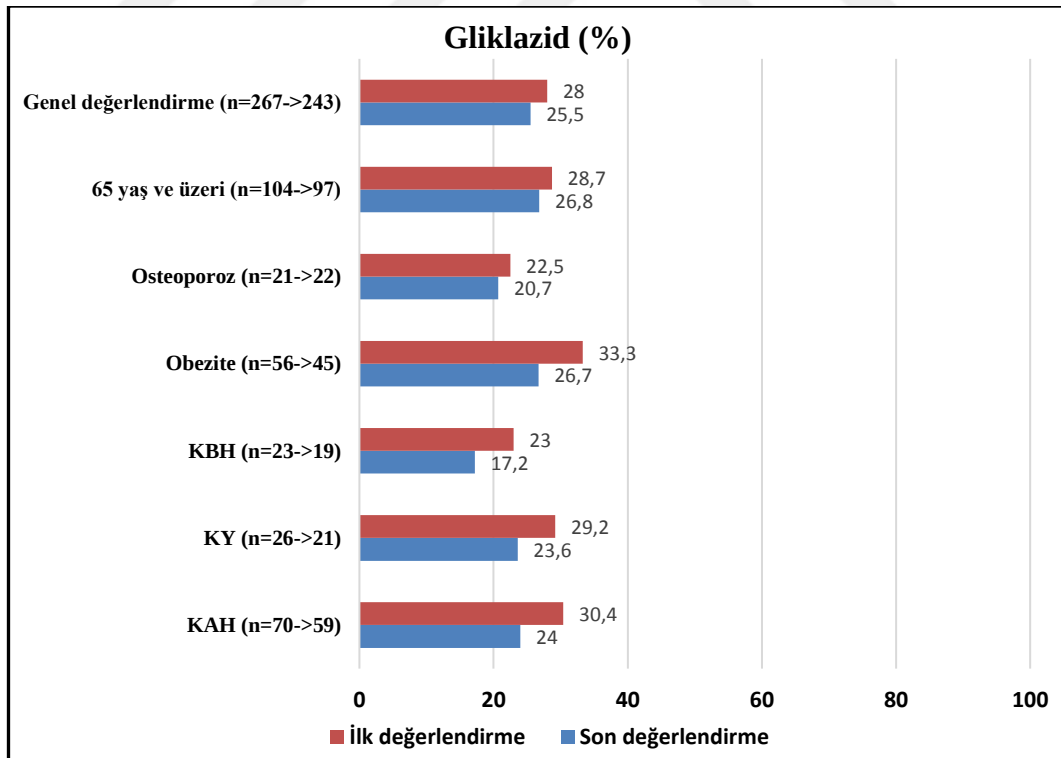
Metformin	BFT bozukluğu	32 (%37)
	GİS intolerans	41 (%47)
	Regülasyon için ihtiyaç kalmaması	6 (%7,0)
	KOAH	3 (%3,4)
	Kasıntı	3 (%3,4)
	Yaş	1 (%1,1)
	Kalp yetmezliği	1 (%1,1)

4.5.2. Sülfonilüre

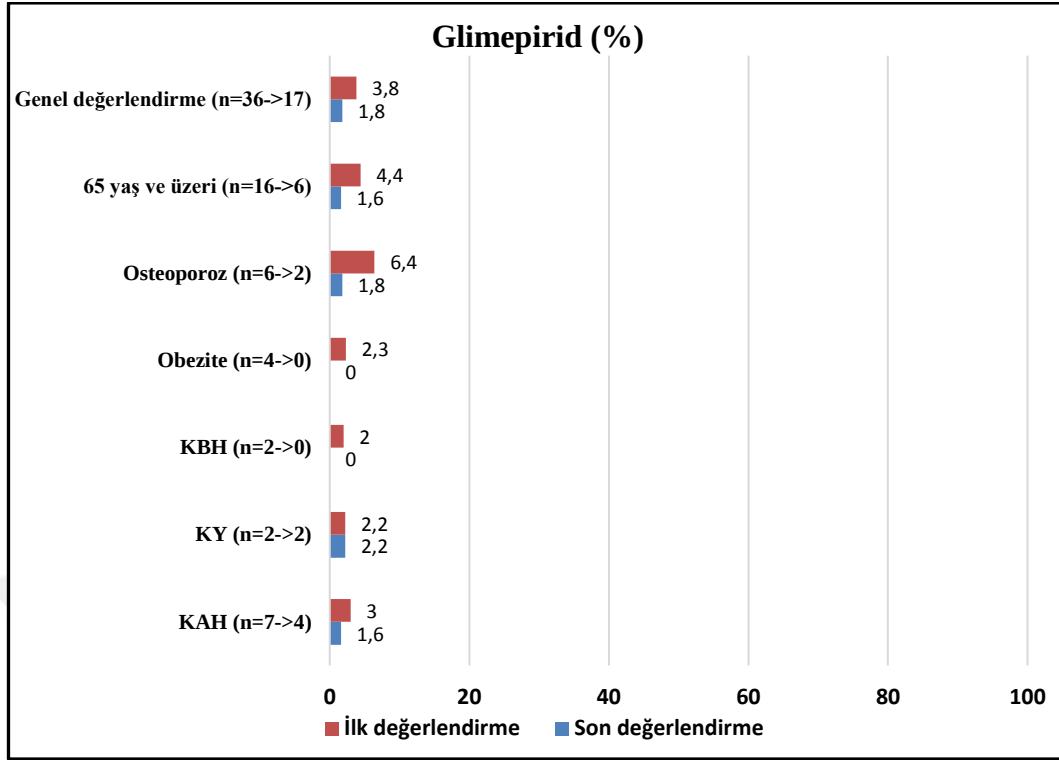
Bu çalışma SU tercihinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri açısından değerlendirildi. Toplamda SU kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 303 (%31,8) iken, son değerlendirmede bu sayının 260 (%27,3) olduğu görüldü. T2D ile birlikte eşlik eden komorbiditesi olan hastaların tedavi seçiminde tek başına veya kombinasyonda SU seçeneği, ilk ve son değerlendirmedeki değişim açısından ayrıca değerlendirildi. SU alan hasta sayısının, KAH olan hastalar içinde ilk değerlendirmede 77 (%33,4), son değerlendirmede 63 (%25,7) olduğu, KY hastalarında ilk değerlendirmede 28 (%31,4), son değerlendirmede 21 (%23,6) olduğu, KBH hastalarında ilk değerlendirmede 25 (%25), son değerlendirmede 19 (%17,2) olduğu, obezitesi olan hastalarda ilk değerlendirmede 60 (%35,7), son değerlendirmede 45 (%26,7) olduğu, osteoporoz hastalarında ilk değerlendirmede 27 (%29), son değerlendirmede 24 (%22,6) olduğu, 65 yaş ve üzerinde ilk değerlendirmede 120 (%33,1), son değerlendirmede 103 (%28,4) olduğu görüldü. Gliklazid ve glimepirid açısından alt grup analizi yapıldığında genel olarak takip süresi içinde gliklazid tercihinin ilk değerlendirmede 267 (%28), son değerlendirmede 243 (%25,5) olduğu, glimepirid tercihinin ilk değerlendirmede 35 (%3,8), son değerlendirmede 17 (%1,8) olduğu görüldü. Genel olarak 27 aylık takip süresi içerisinde SU tercihinde %4,5 oranında azalma olduğu görüldü. Bu azalmanın gliklazid için %2,5, glimepirid için %2 olduğu görüldü. T2D hastalarının takip süresi içerisinde SU ve alt grup tedavi seçeneğinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri ile ilgili grafikler aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4.13. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede SU tercihi



Şekil 4.14. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede gliklazid tercihi



Şekil 4.15. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede glimepirid tercihi

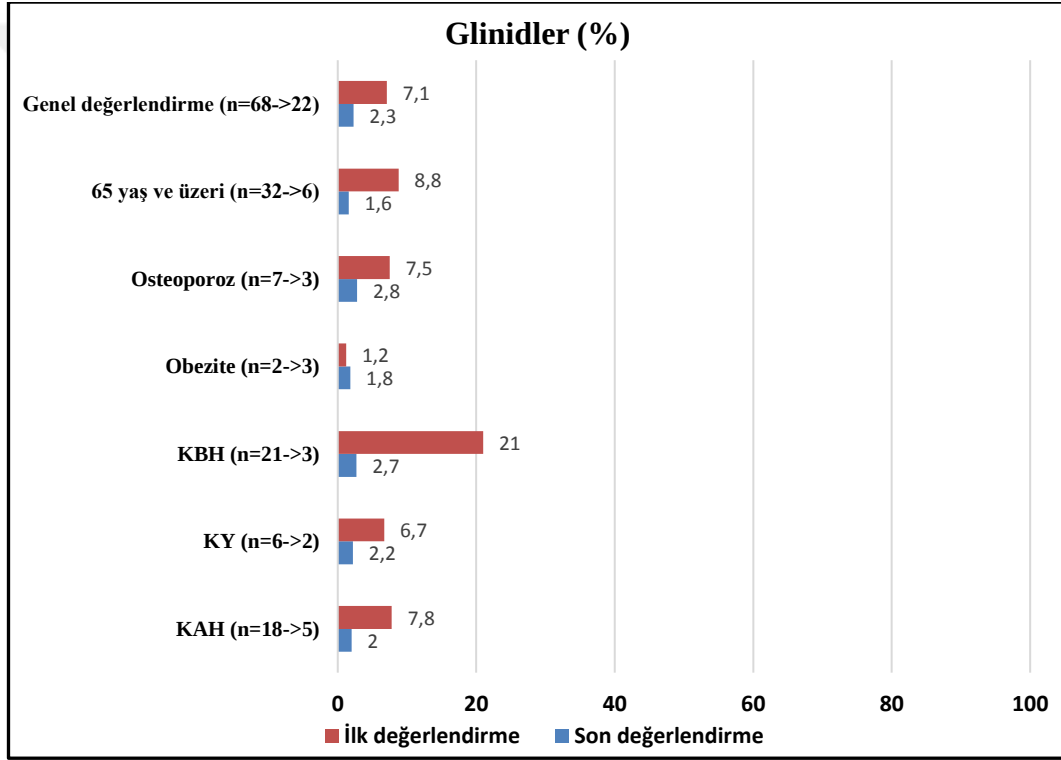
Çalışma süresince SU kesilme nedenlerine bakıldığında SU'lerin, 15 kontrolde regülasyon için ihtiyaç kalmaması, 31 kontrolde regülasyon için yetersiz olması, 32 kontrolde hipoglisemi nedeniyle kesildiği görüldü. Regülasyonda yetersizlik saptanan hastaların %85'inde SU kesildikten sonra insülin tedavisine geçilmiş. SU kullanırken hipoglisemi nedeniyle tedavi değişikliğine gidilen hastaların yaş aralığının 55–77 arasında, ortalama yaşın ise 60,2 yıl olduğu görüldü. SU grubu ilaçların kesilme nedenleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4.19. SU kesilme nedenleri

Sülfonilüre	GİS intolerans	3 (%2,8)
	Regülasyon için ihtiyaç kalmaması	15 (%14,1)
	Hipoglisemi	32 (%30,1)
	Kilo artışı	4 (%3,8)
	BFT bozukluğu	12 (%11,3)
	Regülasyon yetersizliği	31 (%29,2)
	KAH nedeniyle SGLT-2 inh. geçiş	5 (%4,7)
	Kaşıntı/Ürtiker	4 (%3,8)

4.5.3. Glinidler

Bu çalışma glinid tercihinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri açısından değerlendirildi. Toplamda glinid kullanan hasta sayısı, ilk değerlendirmede 68 (%7,1) iken, son değerlendirmede bu sayının 22 (%2,3) olduğu görüldü. Genel olarak 27 aylık takip süresi içerisinde glinid tercihinde %4,8 oranında azalma olduğu görüldü. Glinid grubu ilaç tercihinde düşüş gözlenmesinin nedeni olarak ülkemizde 2018 yılının 2. yarı dilimi itibarıyla ilaç teminindeki güçlük ön plana çıkmaktadır. Glinid grubu ilaç kullanım ile ilgili verilerin ilk ve son değerlendirmedeki değişimlerini gösteren grafik aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.16. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede glinid tercihi

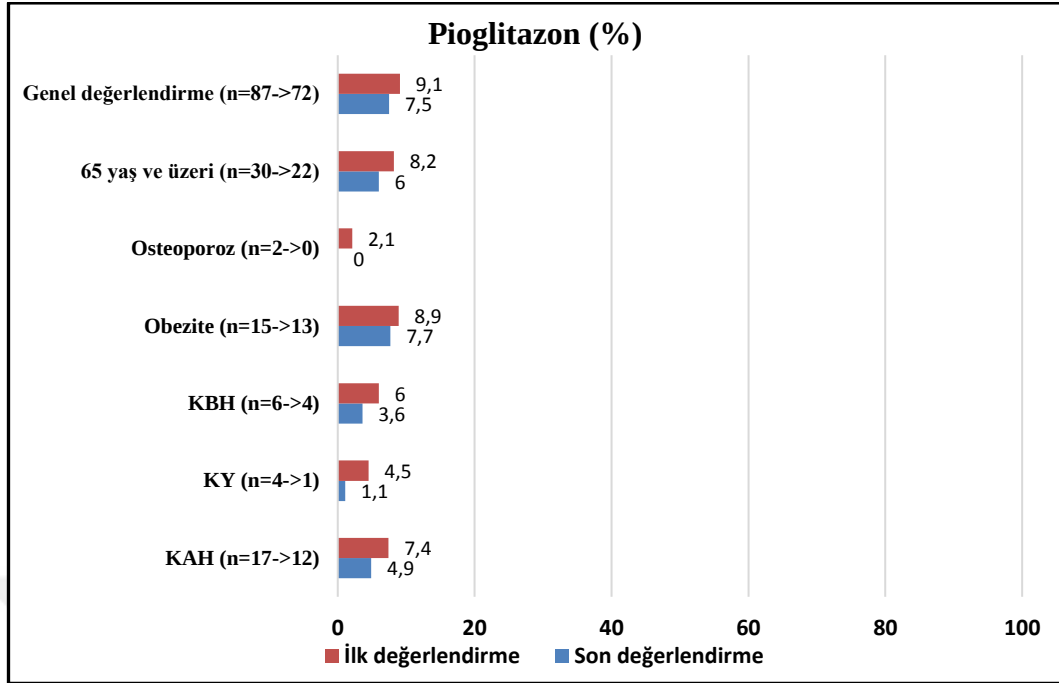
Çalışma süresince glinid kesilme nedenlerine bakıldığında glinidlerin, 7 kontrolde regülasyon için ihtiyaç kalmaması, 11 kontrolde regülasyon için yetersiz olması, 31 kontrolde ilaç teminindeki sorunlar, 6 kontrolde ise hipoglisemi nedeniyle kesildiği görüldü. Glinid grubu ilaçların kesilme nedenleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Glinid kesilme nedenleri

Glinidler	Regülasyon için ihtiyaç kalmaması	7 (%12,5)
	İlaç temin problemi	31 (%57,1)
	Hipoglisemi	6 (%10,7)
	Regülasyon yetersizliği	11 (%19,6)
	KAH nedeniyle SGLT-2 geçiş	1 (%1,8)

4.5.4. Tiazolidindionlar (Pioglitazon)

Bu çalışma pioglitazon tercihinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri açısından değerlendirildi. Toplamda pioglitazon kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 87 (%9,1) iken, son değerlendirmede bu sayının 72 (%7,3) olduğu görüldü. T2D ile birlikte eşlik eden komorbiditesi olan hastaların tedavi seçiminde tek başına veya kombinasyonda pioglitazon seçeneği, ilk ve son değerlendirmedeki değişim açısından ayrıca değerlendirildi. Pioglitazon alan hasta sayısının, KAH olan hastalar içinde ilk değerlendirmede 17 (%7,4), son değerlendirmede 12 (%4,9) olduğu, KY hastalarında ilk değerlendirmede 4 (%4,5), son değerlendirmede 1 (%1,1) olduğu, KBH hastalarında ilk değerlendirmede 6 (%6), son değerlendirmede 4 (%3,6) olduğu, obezitesi olan hastalarda ilk değerlendirmede 15 (%8,9), son değerlendirmede 13 (%7,7) olduğu, osteoporoz hastalarında ilk değerlendirmede 2 (%2,1), son değerlendirmede pioglitazon alan hasta olmadığı, 65 yaş ve üzerinde ilk değerlendirmede 30 (%8,2), son değerlendirmede 22 (%6) olduğu görüldü. 27 aylık takip süresi içerisinde pioglitazon tercihinde %1,8 oranında azalma olduğu görüldü. T2D hastalarının takip süresi içerisinde pioglitazon tedavi seçeneğinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri ile ilgili grafik aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4.17. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede pioglitazon tercihi

Çalışma süresince pioglitazon kesilme nedenlerine bakıldığında pioglitazonun, 20 kontrolde ödem, kilo artışı ve ky nedeniyle, 9 kontrolde regülasyon için ihtiyaç kalmaması, 5 kontrolde regülasyon için yetersiz olması, 2 kontrolde osteoporoz, 5 kontrolde kan şekeri regülasyonu için yetersiz olması, 3 kontrolde ise hipoglisemi nedeniyle kesildiği görüldü. Pioglitazonun kesilme nedenlerini gösteren tablo aşağıdaki gösterilmiştir.

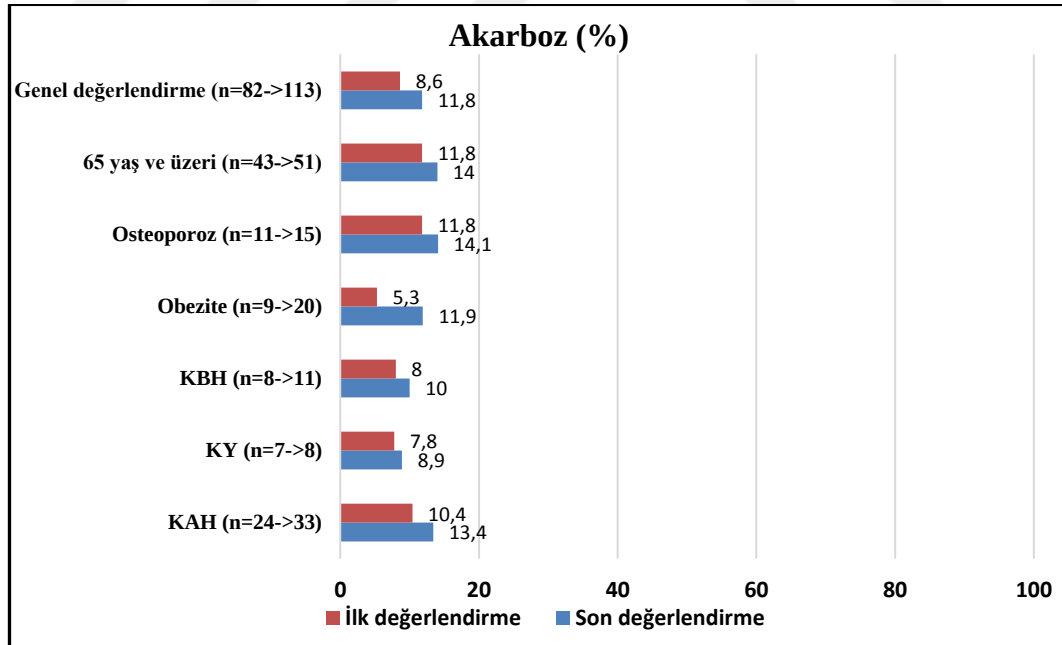
Tablo 4.21. Pioglitazon kesilme nedenleri

Pioglitazon	Ödem/Kilo artışı	16 (%39)
	Regülasyon için ihtiyaç kalmaması	9 (%22)
	KY	4 (%9,7)
	Hipoglisemi	3 (%7,3)
	Regülasyon yetersizliği	5 (%12,2)
	KAH nedeniyle SGLT-2 inhibitörüne geçiş	2 (%4,9)
	Osteoporoz	2 (%4,9)

4.5.5. Akarboz

Bu çalışma akarboz tercihinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri açısından değerlendirildi. Toplamda akarboz kullanan hasta sayısı ilk

değerlendirmede 82 (%8,6) iken, son değerlendirmede bu sayının 113 (%11,8) olduğu görüldü. T2D ile birlikte eşlik eden komorbiditesi olan hastaların tedavi seçiminde tek başına veya kombinasyonda akarboz seçeneği, ilk ve son değerlendirmedeki değişim açısından ayrıca değerlendirildi. Akarboz alan hasta sayısının, KAH olan hastalar içinde ilk değerlendirmede 24 (%10,4), son değerlendirmede 33 (%13,4) olduğu, KY hastalarında ilk değerlendirmede 7 (%7,8), son değerlendirmede 8 (%8,9) olduğu, KBH hastalarında ilk değerlendirmede 8 (%8), son değerlendirmede 11 (%10) olduğu, obezitesi olan hastalarda ilk değerlendirmede 9 (%5,3), son değerlendirmede 20 (%11,9) olduğu, osteoporoz hastalarında ilk değerlendirmede 11 (%11,8), son değerlendirmede 15 (%14,1) olduğu, 65 yaş ve üzerinde ilk değerlendirmede 43 (%11,8), son değerlendirmede 51 (%14) olduğu görüldü. 27 aylık takip süresi içerisinde akarboz tercihinde %3,2 oranında artış olduğu görüldü. Bu artışın obez T2D hastalarında %6,6 oranında olduğu görüldü. T2D hastalarının takip süresi içerisinde akarboz tedavi seçeneğinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri ile ilgili grafik aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4.18. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede akarboz tercihi

Çalışma süresince akarboz kesilme nedenlerine bakıldığında akarbozun, 6 kontrolde regülasyon için ihtiyaç kalmaması, 5 kontrolde regülasyon için yetersiz

olması, 5 kontrolde GİS intoleransı, 3 kontrolde BFT bozukluğu nedeniyle kesildiği görüldü. Akarboz kesilme nedenlerini gösteren tablo aşağıdaki gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Akarboz kesilme nedenleri

Akarboz	Regülasyon için ihtiyaç kalmaması	6 (%30)
	BFT bozukluğu	3 (%15)
	Regülasyon yetersizliği	5 (%25)
	GİS intolerans	5 (%25)
	Obezite nedeniyle GLP-1 RA'ne geçiş	1 (%5)

4.5.6. DPP-4 İnhibitörleri

Bu çalışma DPP-4 inhibitörü tercihinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri açısından değerlendirildi. Toplamda DPP-4 inhibitörü kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 358 (%37,6) iken, son değerlendirmede bu sayının 423 (%44,4) olduğu görüldü. T2D ile birlikte eşlik eden komorbiditesi olan hastaların tedavi seçiminde tek başına veya kombinasyonda DPP-4 inhibitörü seçeneği, ilk ve son değerlendirmedeki değişim açısından ayrıca değerlendirildi. DPP-4 inhibitörü alan hasta sayısının, KAH olan hastalar içinde ilk değerlendirmede 95 (%41,3), son değerlendirmede 63 (%45,7) olduğu, KY hastalarında ilk değerlendirmede 34 (%38,2), son değerlendirmede 44 (%49,4) olduğu, KBH hastalarında ilk değerlendirmede 43 (%43), son değerlendirmede 69 (%62,7) olduğu, obezitesi olan hastalarda ilk değerlendirmede 65 (%38,7), son değerlendirmede 64 (%38) olduğu, osteoporoz hastalarında ilk değerlendirmede 34 (%36,5), son değerlendirmede 46 (%43,4) olduğu, 65 yaş ve üzerinde ilk değerlendirmede 138 (%38), son değerlendirmede 177 (%48,9) olduğu görüldü. Çalışmanın değerlendirildiği 27 aylık süre içerisinde DPP-4 inhibitörü tercihinde %6,8 oranında artış olduğu görüldü.

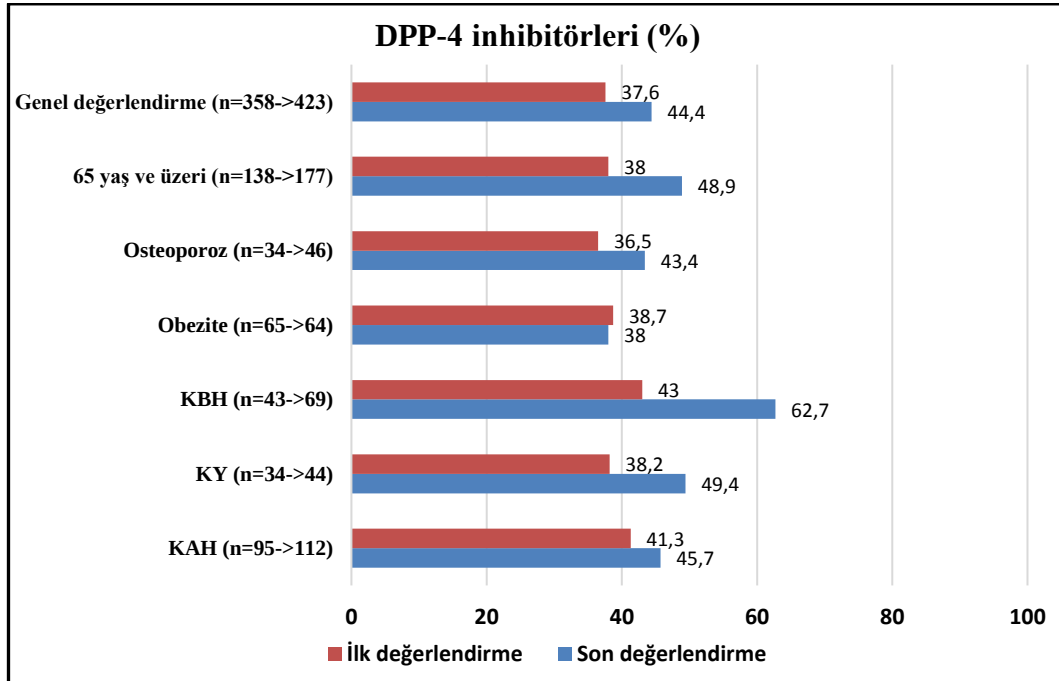
DPP-4 inhibitörü alt grup analizi yapıldığında genel olarak takip süresi içinde sitagliptin tercihinin, ilk değerlendirmede 156 (%16,3), son değerlendirmede 170 (%17,8) olduğu görüldü. Takip süresi içinde sitagliptin tercihindeki %1,5 artışın daha çok, KBH ve 65 yaş üzerinde sitagliptin tercihindeki artış nedeniyle olduğu görüldü. KAH, KY, obezite ve osteoporoz hastalarında ise takip süresi içinde sitagliptin tercihinde minimal bir azalma olduğu görüldü.

DPP-4 inhibitörü vildagliptin tercihinin, ilk değerlendirmede 91 (%9,5), son değerlendirmede 87 (%9,1) olduğu görüldü. Takip süresi içinde obezite ve/veya osteoporozu olan T2D hastalarında vildagliptin tercihinde minimal bir artış olduğu, KBH, KAH, KY hastalarında ise takip süresi içinde vildagliptin tercihinde minimal bir azalma olduğu görüldü.

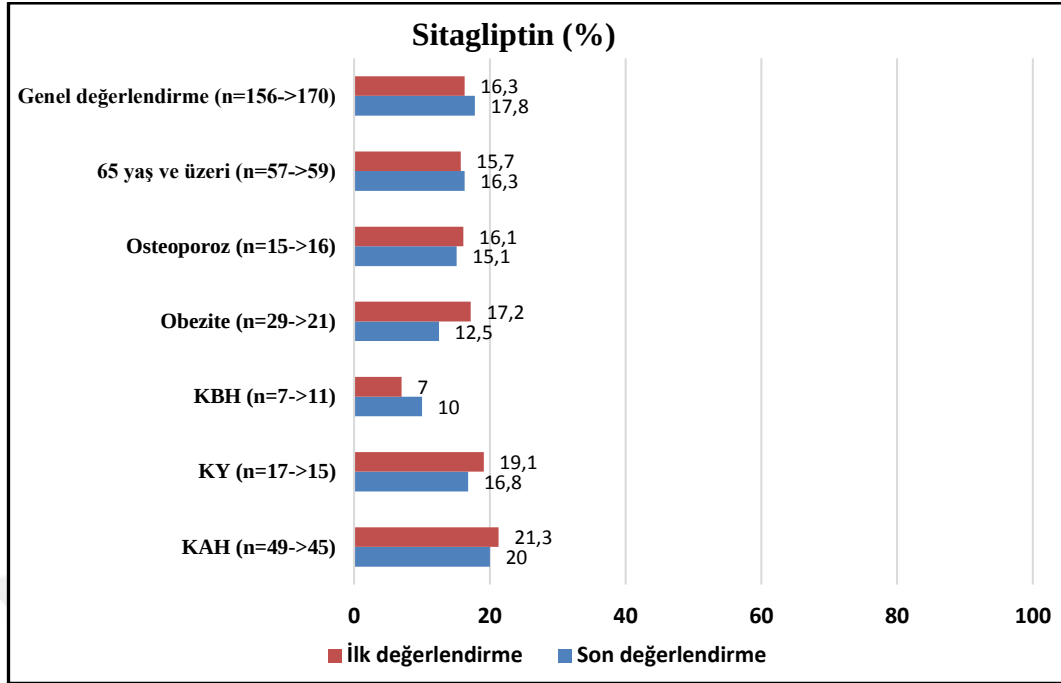
DPP-4 inhibitörü saksagliptin tercihinin, ilk değerlendirmede 71 (%7,4), son değerlendirmede 58 (%6,1) olduğu görüldü. Takip süresi içinde saksagliptin tercihinde %1,3 oranında azalma olduğu görüldü.

DPP-4 inhibitörü linagliptin tercihinin, ilk değerlendirmede 40 (%4,2), son değerlendirmede 108 (%11,3) olduğu ve genel olarak linagliptin tercihinde %7,1 oranında artış olduğu görüldü. Takip süresi içinde DPP-4 inhibitörü tercihindeki artışın daha çok, linagliptin tercihindeki artış nedeniyle olduğu ve bu artışın tüm hastalık gruplarında olmak üzere, KBH, KAH ve KY hastalarında belirgin olduğu görüldü.

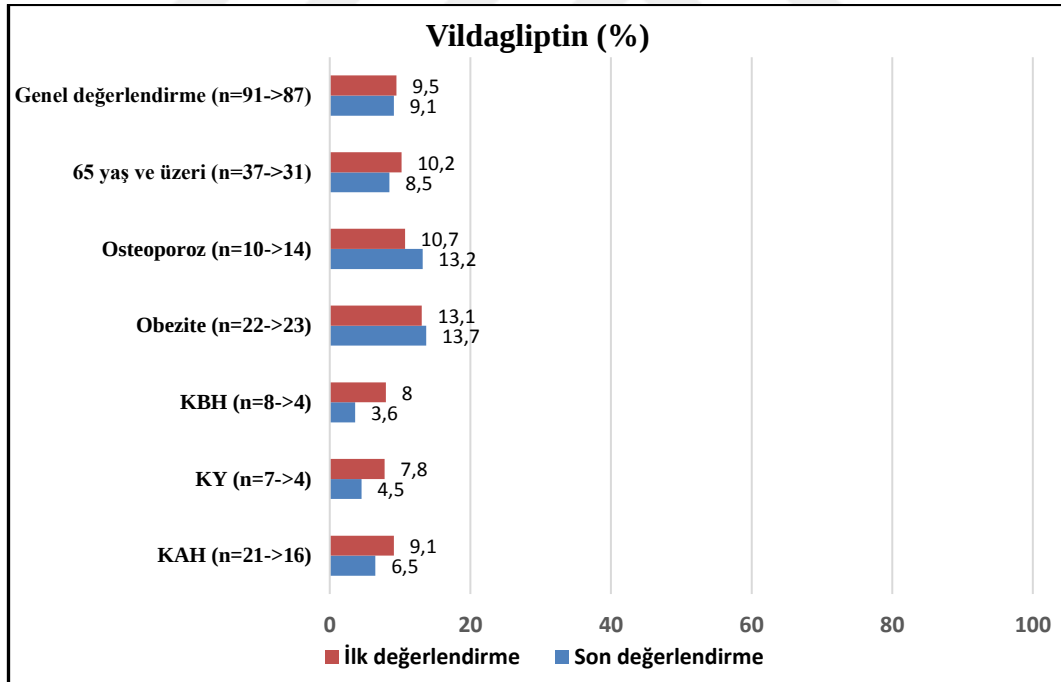
T2D hastalarının takip süresi içerisinde DPP-4 inhibitörleri ve alt grup tedavi seçeneğinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri ile ilgili grafikler aşağıda gösterilmiştir.



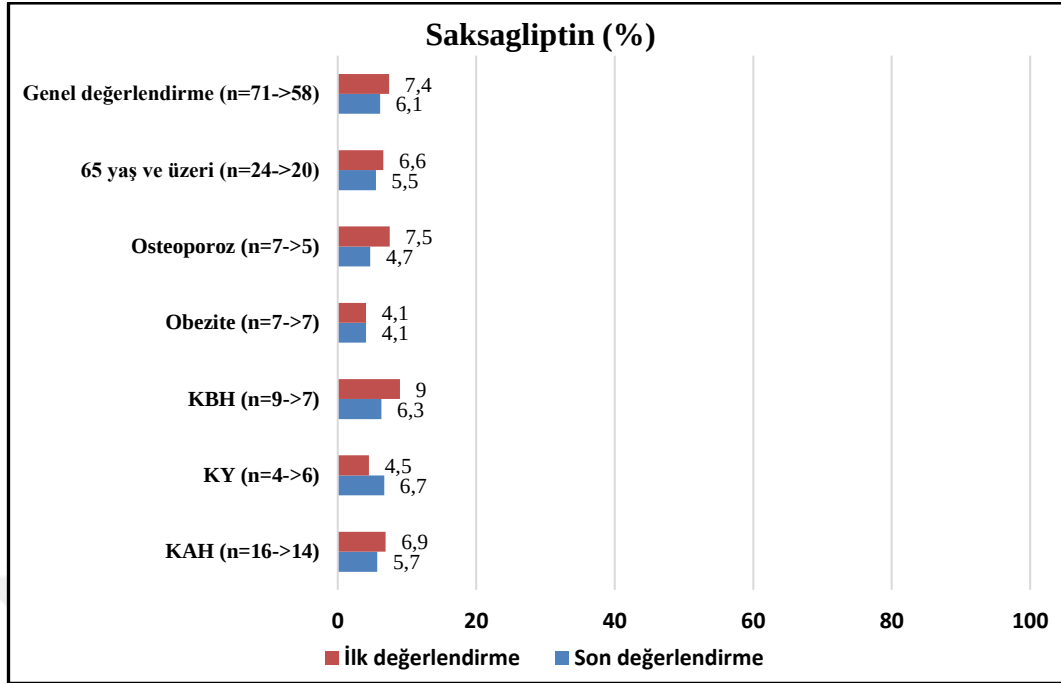
Şekil 4.19. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede DPP-4 inhibitörü tercihi



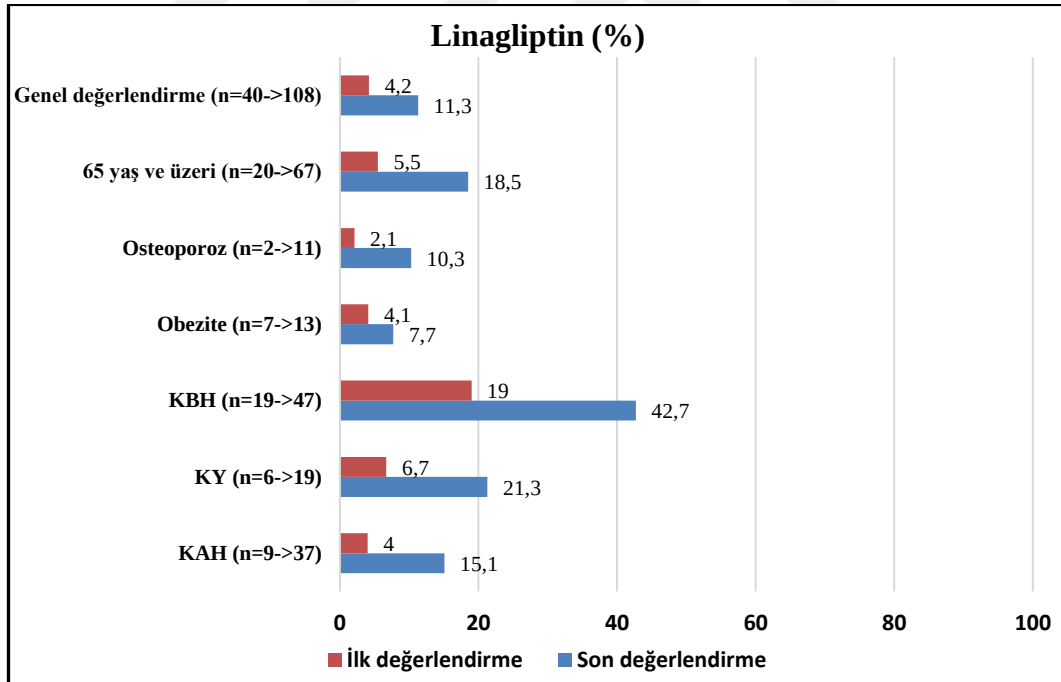
Şekil 4.20. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede sitagliptin tercihi



Şekil 4.21. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede vildagliptin tercihi



Şekil 4.22. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede saksagliptin tercihi



Şekil 4.23. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede linagliptin tercihi

Çalışma süresince DPP-4 inhibitörü kesilme nedenlerine bakıldığında, DPP-4 inhibitörlerinin 16 kontrolde regülasyon için ihtiyaç kalmaması, 36 kontrolde regülasyon için yetersiz olması, 8 kontrolde GİS intoleransı, 7 kontrolde BFT bozukluğu, 7 kontrolde hipoglisemi nedeniyle kesildiği görüldü. Ayrıca DPP-4 inhibitörlerinin 12 kontrolde KAH varlığı nedeniyle SGLT-2 inhibitörleri ile değiştirildiği görüldü. DPP-4 inhibitörlerinin kesilme nedenleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.23. DPP4-inhibitörleri kesilme nedenleri

DPP-4 inhibitörleri	Kaşıntı / Ürtiker	5 (%4,7)
	GİS intolerans	8 (%7,5)
	Regülasyon için ihtiyaç kalmaması	16 (%15)
	Belirtilmemiş	4 (%4,0)
	Hipoglisemi	7 (%6,6)
	Regülasyon yetersizliği	36 (%34)
	Obezite nedeniyle GLP-1 RA'ye geçiş	9 (%8,5)
	KAH nedeniyle SGLT-2 inh. geçiş	12 (%11,2)
	BFT bozukluğu	7 (%6,6)

4.5.7. SGLT-2 İnhibitörleri

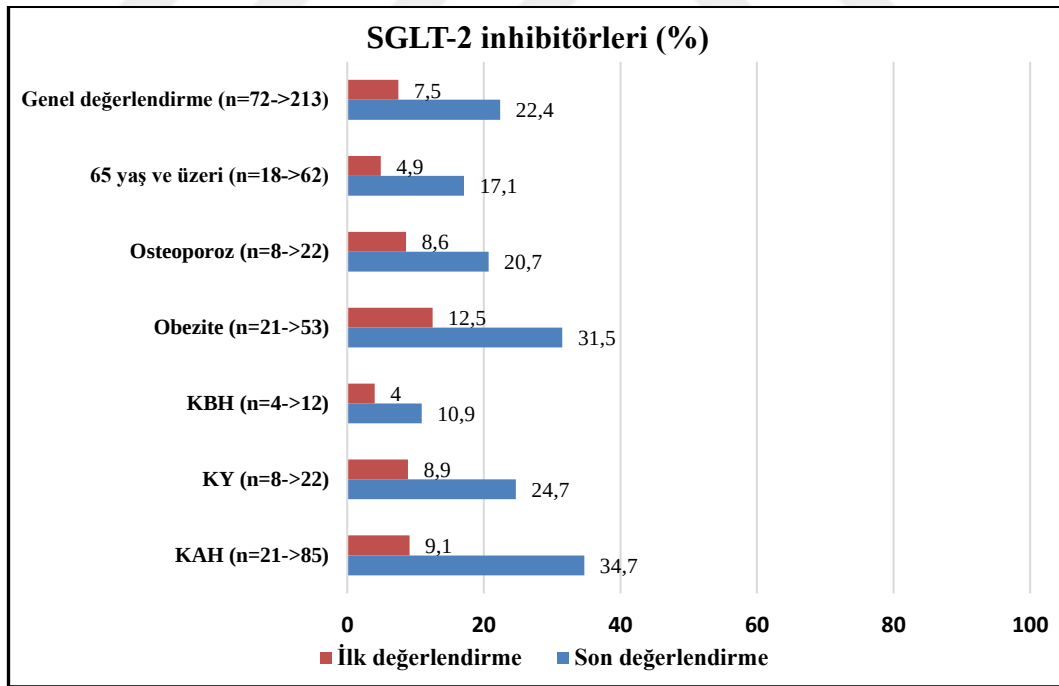
Bu çalışma SGLT-2 inhibitörü tercihinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri açısından değerlendirildi. Toplamda SGLT-2 inhibitörü kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 72 (%7,5) iken, son değerlendirmede bu sayının 213 (%22,4) olduğu ve takip süresi içinde genel olarak SGLT-2 inhibitörü tercihinde %14,9 oranında artış görüldü. T2D ile birlikte eşlik eden komorbiditesi olan hastaların tedavi seçiminde tek başına veya kombinasyonda SGLT-2 inhibitörü seçeneği ilk ve son değerlendirmedeki değişim açısından ayrıca değerlendirildi. SGLT-2 inhibitörü alan hasta sayısının, KAH olan hastalar içinde ilk değerlendirmede 21 (%9,1), son değerlendirmede 85 (%34,7) olduğu, KY hastalarında ilk değerlendirmede 8 (%8,9), son değerlendirmede 22 (%24,7) olduğu, KBH hastalarında ilk değerlendirmede 4 (%4), son değerlendirmede 12 (%10,9) olduğu, obezitesi olan hastalarda ilk değerlendirmede 21 (%12,5), son değerlendirmede 53 (%31,5) olduğu, osteoporoz hastalarında ilk değerlendirmede 8 (%8,6), son değerlendirmede 22 (%20,7) olduğu, 65 yaş ve üzerinde ilk

değerlendirmede 18 (%4,9), son değerlendirmede 62 (%17,1) olduğu görüldü. Çalışmanın değerlendirildiği 27 aylık süre içerisinde SGLT-2 inhibitörü tercihinde %14,9 oranında artış olduğu görüldü.

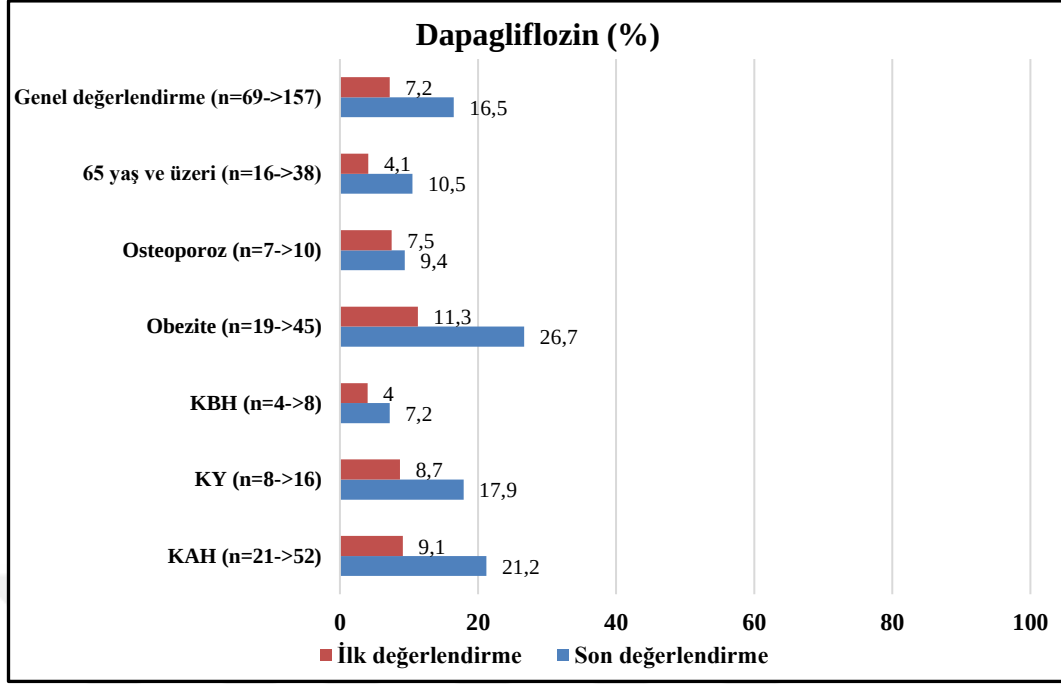
SGLT-2 inhibitörü alt grup analizi yapıldığında genel olarak takip süresi içinde dapagliflozin tercihinin, ilk değerlendirmede 69 (%7,2), son değerlendirmede 157 (%16,5) olduğu görüldü. Takip süresi içinde dapagliflozin tercihinde %9,3 oranında artış olduğu ve bu artışın obez, KAH ve KY hastalarında daha belirgin olmak üzere tüm hastalık gruplarında olduğu görüldü.

SGLT-2 inhibitörü empagliflozin tercihinin, ilk değerlendirmede 3 (%0,3), son değerlendirmede 56 (%5,9) olduğu görüldü. Takip süresi içinde empagliflozin tercihinde %5,6 oranında artış olduğu ve bu artışın KAH hastalarında daha belirgin olmak üzere tüm hastalık gruplarında olduğu görüldü.

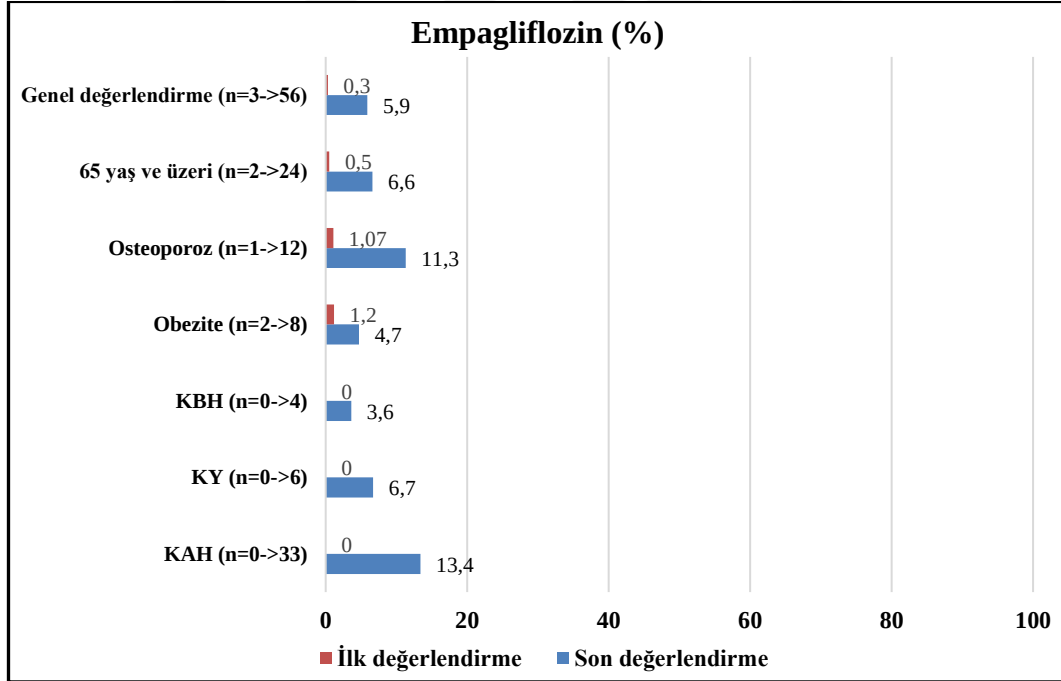
T2D hastalarının takip süresi içerisinde SGLT-2 inhibitörleri ve alt grup tedavi seçeneğinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri ile ilgili grafikler aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4.24. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede SGLT-2 inhibitörü tercihi



Şekil 4.25. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede dapagliflozin tercihi



Şekil 4.26. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede empagliflozin tercihi

Çalışma süresince SGLT-2 inhibitörü kesilme nedenlerine bakıldığında, SGLT-2 inhibitörlerinin 10 kontrolde üriner sistem enfeksiyonu, 3 kontrolde regülasyon için ihtiyaç kalmaması, 6 kontrolde regülasyon için yetersiz olması, 2 kontrolde BFT bozukluğu, 3 kontrolde hipoglisemi, 4 kontrolde aşırı diürez, 3 kontrolde hipotansiyon nedeniyle kesildiği görüldü. Üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle SGLT-2 inhibitörü kesilen hastaların 9'u kadındı. Ayrıca aşırı diürez ve/veya hipotansiyon yaşayan 7 hastanın 5'inin 65 yaş üstü olduğu görüldü. SGLT-2 inhibitörlerinin kesilme nedenleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

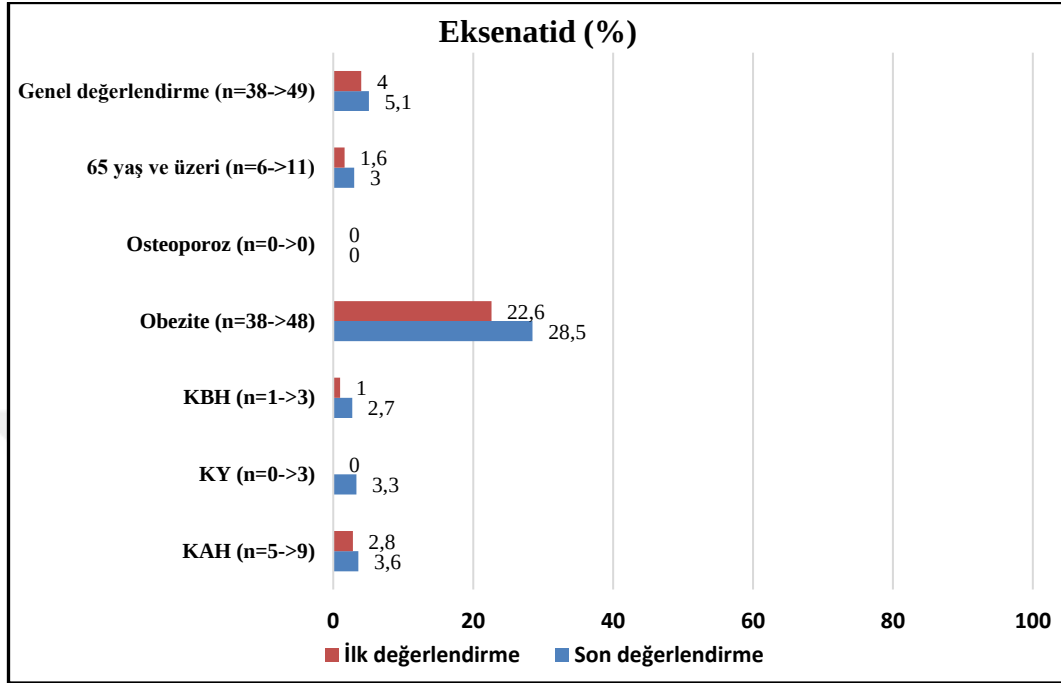
Tablo 4.24. SGLT-2 inhibitörü kesilme nedenleri

SGLT-2 İnhibitörleri	Üriner sistem enfeksiyonu	10 (%30)
	Regülasyon için ihtiyaç kalmaması	3 (%9)
	Hipoglisemi	3 (%9)
	BFT bozukluğu	2 (%6)
	Regülasyon yetersizliği	6 (%18)
	Aşırı diürez	4 (%12)
	Kaşıntı	2 (%6)
	Hipotansiyon	3 (%9)

4.5.8. GLP-1 Reseptör Agonistleri (Eksenatid)

Bu çalışma GLP-1 RA (eksenatid) inhibitörü tercihinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri açısından değerlendirildi. Toplamda GLP-1 RA kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 38 (%4) iken, son değerlendirmede bu sayının 49 (%5,1) olduğu ve takip süresi sonunda genel değerlendirmede GLP-1 RA tercihinde %1,1 oranında artış olduğu görüldü. T2D ile birlikte eşlik eden komorbiditesi olan hastaların tedavi seçiminde tek başına veya kombinasyonda GLP-1 RA seçeneği ilk ve son değerlendirmedeki değişim açısından ayrıca değerlendirildi. GLP-1 RA alan hasta sayısının, obezitesi olan hastalarda ilk değerlendirmede 38 (%22,6), son değerlendirmede 48 (%28,5) olduğu ve obez T2D hastalarında GLP-1 RA (eksenatid) tercihinde %5 oranında artış olduğu görüldü. GLP-1 RA (eksenatid) başlanan hastaların tamamının SUT kuralları gereği VKİ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ olan obez T2D hastaları olduğu görüldü.

T2D hastalarının takip süresi içerisinde GLP-1 RA seçeneğinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri ile ilgili grafik aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4.27. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede GLP-1 RA (eksenatid) tercihi

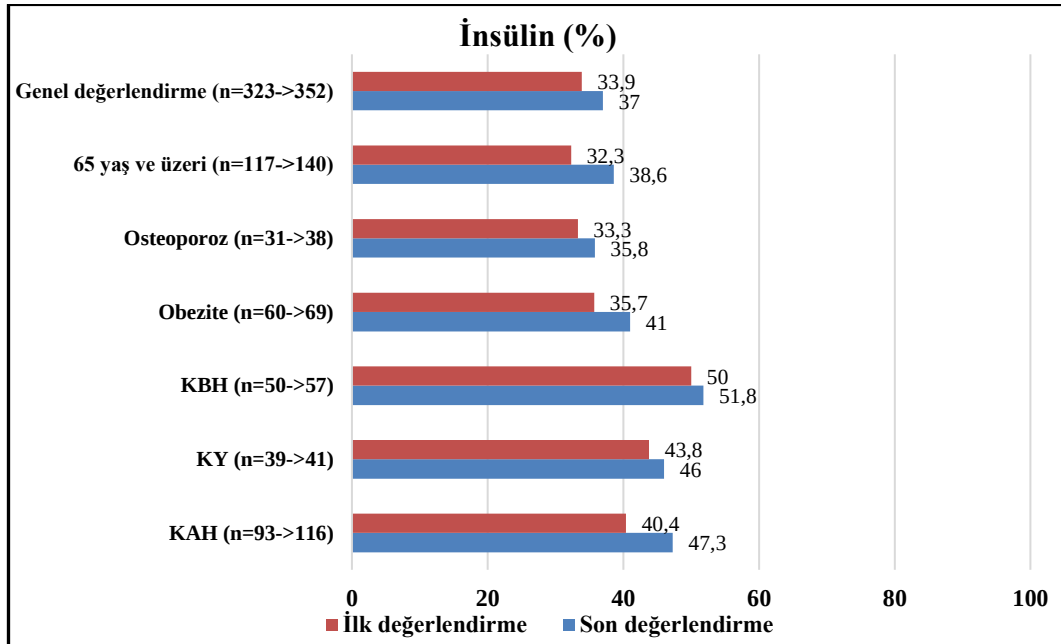
Çalışma süresince GLP-1 RA (eksenatid) kesilme nedenlerine bakıldığında, eksenatidin 1 kontrolde malignite, 2 kontrolde GİS intoleransı, 8 kontrolde kilo vermede yetersiz olması, 4 kontrolde ise yeterli kilo kontrolü sağlaması nedeniyle kesildiği görüldü. Ayrıca 2018 yılı ve sonrasında toplam 12 hastaya 14 defa GLP-1 RA tedavisi önerildiği ancak hastaların kabul etmemesi nedeniyle başlanamadığı belirlendi. GLP-1 RA tedavisinin kesilme nedenleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4.25. GLP-1 RA kesilme nedenleri

GLP-1 RA	Malignite	1 (%6,2)
	GİS intolerans	2 (%12,5)
	Kilo vermede yetersizlik	8 (%50)
	İdeal kilo verme	4 (%25)
	İlaç temin edilemediği için	1 (%6,2)

4.5.9. İnsülin

Bu çalışma insülin tercihinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri açısından değerlendirildi. Toplamda insülin kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 323 (%33,9) iken, son değerlendirmede bu sayının 352 (%37) olduğu görüldü. T2D ile birlikte eşlik eden komorbiditesi olan hastaların tedavi seçiminde tek başına veya kombinasyonda insülin seçeneği, ilk ve son değerlendirmedeki değişim açısından ayrıca değerlendirildi. İnsülin alan hasta sayısının, KAH olan hastalar içinde ilk değerlendirmede 93 (%40,4), son değerlendirmede 116 (%47,3) olduğu, KY hastalarında ilk değerlendirmede 39 (%43,8), son değerlendirmede 41 (%46) olduğu, KBH hastalarında ilk değerlendirmede 50 (%50), son değerlendirmede 57 (%51,8) olduğu, obezitesi olan hastalarda ilk değerlendirmede 60 (%35,7), son değerlendirmede 69 (%41) olduğu, osteoporoz hastalarında ilk değerlendirmede 31 (%33,3), son değerlendirmede 38 (%35,8) olduğu, 65 yaş ve üzerinde ilk değerlendirmede 117 (%32,3), son değerlendirmede 140 (%28,4) olduğu görüldü. Genel olarak 27 aylık takip süresi içerisinde insülin tercihinde %3,1 oranında artış olduğu ve bu artışın tüm hasta gruplarında gözlemlendiği görüldü. T2D hastalarının takip süresi içerisinde insülin seçeneğinin ilk ve son değerlendirmedeki değişimleri ile ilgili grafik aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4.28. T2D hastalarının ilk ve son değerlendirmede insülin tercihi

Çalışma süresince insülin kesilme nedenlerine bakıldığında, insülinin 15 kontrolde hipoglisemi, 26 kontrolde kan şekeri regülasyonu için ihtiyaç kalmaması nedeniyle kesildiği görüldü. Ayrıca 27 aylık süreçte A1c durumuna göre 44 hastaya insülin önerildiği belirlendi. Bu hastalardan 11 hastaya takip eden süreçte tekrar insülin önerilmiş. Sadece 3 hasta insülin tedavisini kabul etmiş. İnsülin tedavisini reddeden 44 hastanın tamamına OAD eklendiği ancak sadece 1 hastanın insülinle regüle olduğu gözlemlendi.

İnsülin tedavisinin kesilme nedenleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.26. İnsülin kesilme nedenleri

İnsülin	Hipoglisemi	15 (%34,2)
	Regülasyon için ihtiyaç kalmaması	26 (%59)
	Uygulama sorunu	3 (%6,8)

4.6. Medikal Tedavi Yan Etkisi: Hipoglisemi

Bu çalışma sonuçları hipoglisemi açısından değerlendirildiğinde, toplam 66 hastada hipoglisemi geliştiği ve bu hastalarda hipoglisemi nedeniyle medikal tedavi düzenlemesi yapıldığı gözlemlendi. Hipoglisemi gelişen hastaların ilaç tedavileri gözden geçirildiğinde 32 (%48,5) hastanın SU, 15 (%22,7) hastanın insülin, 6 (%9,1) hastanın glinid, 7 (%10,6) hastanın DPP-4 inhibitörü, 3 (%4,5) hastanın SGLT-2 inhibitörü kullandığı görüldü. Aynı şekilde incelendiğinde SU kullanımı nedeniyle hipoglisemi gelişen ve medikal tedavi değişikliği yapılan 32 hastanın 27'sinin glizid, 5'inin glimepirid tedavisi aldığı görüldü. DPP-4 inhibitörü nedeniyle hipoglisemi gelişen 7 hastanın 2'sinin vildagliptin, 1'inin linagliptin, 3'ünün sitagliptin, 1'inin saksagliptin tedavisi aldığı görüldü. SGLT-2 inhibitörü nedeniyle hipoglisemi gelişen 3 hastanın 2'sinin empagliflozin, 1'inin dapagliflozin tedavisi aldığı görüldü. Metformin, akarboz ve GLP-1 RA kullanımı nedeniyle hipoglisemi gelişen hasta olmadığı görüldü.

4.7. Medikal Tedavi Yan Etkisi: GİS İntoleransı

Gastrointestinal sistem yakınmalar nedeniyle tedavi değişikliği 47 vakada 59 defa tedavi değişikliği yapıldı. Bu vakaların 41'inde sorumlu ajan metformin, 8'inde DPP-4 inhibitörleri, 3'ünde SU'ler, 2'sinde GLP-1 RA, 5 vakada ise akarbozdu.

4.8. Medikal Tedavi Düzenlemesi

27 aylık süre içerisinde ilk 4 vizitte 952 hastanın, 5.vizitte 933 hastanın, 6.vizitte 820 hastanın, 7.vizitte 386 hastanın, 8. vizitte ise 101 hastanın medikal tedavileri, hastaların A1c düzeyleri, ilaç yan etkileri, bireysel özellikleri, evde kan şekeri takipleri, hipoglisemi riski, glisemik hedefler gibi faktörler göz önünde bulundurularak değerlendirildi.

Takip süresi içinde toplamda 6.048 defa A1c düzeyi görüldü. Bu ölçümlerin 3.096'sında A1c düzeyinin $\leq 7\%$ olduğu, 2.952'sinde A1c düzeyinin $> 7\%$ olduğu görüldü. Bu kontrollerin 1.237'sinde (%20,4) medikal tedavi düzenlemesi yapıldığı görüldü. İlaç ekleme ve ilaç kesme şeklinde medikal tedavi düzenlemesi yapılan 350 (%11,3) ölçümde A1c düzeyleri $\leq 7\%$ iken tedavi düzenlemesi yapıldığı, 887 (%30) ölçümde A1c düzeyleri $> 7\%$ iken medikal tedavi düzenlemesi yapıldığı görüldü. A1c değeri $\leq 7\%$ olan ölçümlerin 2.746'sında (%88,7), A1c değeri $> 7\%$ olan A1c ölçümlerinin 2.065'inde (%70) tedavi değişikliği yapılmadığı gözlemlendi.

A1c $\leq 7\%$ olan ölçümlerde yapılan tedavi düzenlemesi (n=350) gözden geçirildiğinde; metforminin 10 defa tedaviye eklendiği, 36 hastada kesildiği, SU'lerin 24 defa tedaviye eklendiği, 42 hastada kesildiği, DPP-4 inhibitörlerinin 43 defa tedaviye eklendiği, 24 defa kesildiği, pioglitazonun 8 defa tedaviye eklendiği, 29 defa kesildiği, SGLT-2 inhibitörlerinin 32 defa tedaviye eklendiği, 15 defa kesildiği, insülinlerin 10 defa tedaviye eklendiği, 29 defa kesildiği, glinidlerin 3 defa tedaviye eklendiği, 21 defa kesildiği, akarbozun 13 defa tedaviye eklendiği, 6 defa kesildiği, GLP-1 RA tedavisinin 9 defa tedaviye eklendiği, 2 defa kesildiği görüldü.

A1c $> 7\%$ olan ölçümlerde yapılan tedavi düzenlemesi (n=887) gözden geçirildiğinde; metforminin 31 defa tedaviye eklendiği, 46 hastada kesildiği,

SU'lerin 51 defa tedaviye eklendiği, 82 hastada kesildiği, DPP-4 inhibitörlerinin 122 defa tedaviye eklendiği, 74 defa kesildiği, pioglitazonun 22 defa tedaviye eklendiği, 25 defa kesildiği, SGLT-2 inhibitörlerinin 144 defa tedaviye eklendiği, 24 defa kesildiği, insülinlerin 94 defa tedaviye eklendiği, 33 defa kesildiği, glinidlerin 15 defa tedaviye eklendiği, 34 defa kesildiği, akarbozun 42 defa tedaviye eklendiği, 10 defa kesildiği, GLP-1 RA tedavisinin 25 defa tedaviye eklendiği, 15 defa kesildiği görüldü.

Genel bir değerlendirme yapıldığında $A1c \leq 7\%$ iken tedavi düzenlemesi yapılan 350 ölçümün 146'sında ilaç eklemesi yapıldığı, 204'ünde ise en az bir ilacın kesildiği görüldü. $A1c \leq 7\%$ iken yapılan tedavi değişimleri gözden geçirildiğinde metformin, SU, pioglitazon ve glinid değişiminin daha çok kesilme yönünde olduğu, DPP-4 inhibitörü, SGLT-2 inhibitörü, akarboz, GLP-1 RA ve insülin tercihinde ise artış olduğu görüldü. $A1c > 7\%$ iken yapılan tedavi değişimleri gözden geçirildiğinde $A1c \leq 7\%$ iken yapılan tedavi değişimlerine benzer olarak metformin, SU, pioglitazon ve glinid değişiminin daha çok kesilme yönünde olduğu, DPP-4 inhibitörü, SGLT-2 inhibitörü, akarboz, GLP-1 RA ve insülin tercihinde ise artış olduğu görüldü.

27 aylık süre içerisinde yapılan tedavi değişimlerinin genel değerlendirmesi ile ilgili tablo aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 4.27. Tedavi değişimleri

	A1c $\leq 7\%$ (n= 350)		A1c $> 7\%$ (n= 887)		Toplam	
	Eklenme sayısı	Kesilme sayısı	Eklenme sayısı	Kesilme sayısı	Eklenme sayısı	Kesilme sayısı
Metformin	10	36	31	46	41	82
SU	24	42	51	82	75	122
DPP-4 inh.	43	24	122	74	165	98
Pioglitazon	8	29	22	25	30	54
SGLT-2 inh.	32	15	144	24	176	39
İnsülin	10	29	94	33	104	62
Akarboz	13	6	42	10	55	16
Glinid	3	21	15	34	18	55
GLP-1 RA	9	2	25	15	34	17

Medikal düzenleme yapılmayan hastaların başlangıç A1c ortalaması 7,04 iken kontrolünde 7,11 olarak saptandı. Medikal tedavi düzenlenen hastaların başlangıç A1c ortalaması 7,73 iken, kontrolde 7,48 olarak değerlendirildi.

Tüm bu analizlerle değerlendirdiğimizde 27 aylık takip süresi içerisinde, A1c değeri artan hastaların sonraki takiplerinde A1c değerlerinin uygun tedavi yaklaşımlarıyla belirgin azaldığı, ancak başlangıçtaki seviyelerine dönmelerinin zor olduğu söylenebilir



5. TARTIŞMA

Bu çalışma analizinden elde edilen verilerin kılavuz önerilerine uygunlukları değerlendirildi. Buna göre;

ADA, EASD/ESC, TÜRKDİAB ve TEMD kılavuzları diyabet hastalarında takip ve tedavinin her aşamasında kilo kaybı, diyet ve fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişikliği önermektedir (88, 89, 133, 138). Bu çalışmanın sonucuna göre, tedavi değişikliği olsun veya olmasın 952 T2D hastasının toplamda 6.048 poliklinik başvurusunun 5.982'sinde (%98,1) hastalara kılavuz önerilerine uygun şekilde yaşam tarzı değişikliği önerilmiştir.

ADA, EASD/ESC, TÜRKDİAB ve TEMD kılavuzları diyabet hastalarında hastaya özgü olarak belirlenen A1c hedefine ulaşmaya kadar 3 ayda bir, stabil hastalarda ise 6 ayda bir A1c ölçümü önermektedir (88, 89, 129, 134, 135, 139). Bu çalışmada A1c kontrol aralığı süresine bakıldığında, A1c ölçümleri hedef aralıkta ($A1c \leq 7\%$) olan 287 (%11,2) kontrol A1c ölçümünün 3 aydan kısa (<90 gün) aralıklarla, 1453 (%56,8) kontrol A1c ölçümünün 3-6 aylık (90-180 gün) aralıklarla, 819 (%31,7) kontrol A1c ölçümünün 6 aydan uzun (>180 gün) aralıklarla yapıldığı görüldü. A1c ölçümleri >7 olan 251 (%10,5) kontrol A1c ölçümünün 3 aydan kısa (<90 gün) aralıklarla, 1464 (%58,3) kontrol A1c ölçümünün 3-6 aylık (90-180 gün) aralıklarla, 783 (%31,2) kontrol A1c ölçümünün 6 aydan uzun (>180 gün) aralıklarla yapıldığı görüldü. 3 aydan kısa süreli A1c ölçümlerinin, 3 aylık kısıtlamanın olmadığı dönemde uyumsuz veya hatalı ölçüm sonuçları nedeniyle yapıldığını gördük. 6 aydan uzun süreli ölçümlerde ise hastaların kontrollerine çok uzun süreli ara vermiş olduğu veya takipten çıkmış olduğu gözlemlendi.

ADA, EASD/ESC, TÜRKDİAB ve TEMD kılavuzları glisemik hedeflerin kişisel özelliklere göre bireyselleştirilmesi gerektiğini önermektedirler. Yaşam beklentisi kısa, ileri yaş, diyabet süresi uzun, hipoglisemi riski yüksek, diyabete bağlı ilerlemiş komplikasyonları olan, diyabet kontrolü uzun süredir kötü olan diyabet hastalarında sıkı metabolik kontrol önerilmemektedir (88, 106, 122, 129, 135). Bu çalışmada hastaların kısa sağ kalım beklentisi, malignite varlığı, bilişsel fonksiyonları iyi olmayan ileri yaş hastalar, ileri komorbid hastalıkların derecesi

gibi A1c hedeflerinin %7-8, %7-8,5 aralığı gibi daha esnek tutulması önerilen durumlarla ilgili ayrıntılı verilerin çalışma veri setine dahil edilmemesi nedeniyle hastaların hedef A1c değeri ADA, EASD/ESC, TEMD ve TÜRKDİAB kılavuz önerilerine uygun olarak $\leq\%7$ olarak belirlendi (122, 129, 139, 140). Buna göre bu çalışmada yaş, diyabet süresi ve eşlik eden komorbid hastalık ile diyabet komplikasyonlarının varlığından bağımsız olarak ilk değerlendirmede 513 (%53,9) hastanın A1c değeri $\leq\%7$ iken, 439 (%46,1) hastanın A1c değeri $>\%7$ olarak ölçüldü. Son değerlendirmede ise 462 (%48,5) hastanın A1c değeri $\leq\%7$ iken, 490 (%51,5) hastanın A1c değeri $>\%7$ olarak ölçüldü. İlk değerlendirmede A1c değeri $\leq\%7$ olan 173 (%33,7) hastanın son değerlendirmede A1c değerinin $>\%7$ olduğu, ilk değerlendirmede A1c değeri $>\%7$ olan 122 (%27,8) hastanın son değerlendirmede A1c değerinin $\leq\%7$ olduğu görüldü. İlk değerlendirmede A1c değeri $\leq\%7$ olan 340 (%66,2) hastanın son değerlendirmede A1c değerinin yine $\leq\%7$ olduğu, A1c değeri $>\%7$ olan 317 (%72,2) hastanın son değerlendirmede de A1c değerinin yine $>\%7$ olduğu görüldü. Medikal düzenleme yapılmayan hastaların başlangıç A1c ortalaması 7,04 iken kontrolünde 7,11 olarak saptandı. Medikal tedavi düzenlenen hastaların başlangıç A1c ortalaması 7,73 iken, kontrolde 7,48 olduğu görüldü. UKPDS çalışmasının daha sonraki yorumlarında, T2D hastalarında tanı konduktan sonra erkenden sıkı glisemik kontrol sağlanmasının “metabolik hafıza” oluşturduğu ve bunun uzun süreli normoglisemiye sürdürmede etkili ve daha kolay olduğu belirtilmiştir (141). Bu değerlendirme sonucuna göre ilk değerlendirmede A1c değeri $\leq\%7$ olan hastaların takiplerinde bu durumlarını koruma eğiliminde olduğu, ilk değerlendirmede A1c değeri $>\%7$ olan hastaların sonraki takiplerinde A1c değerlerinin uygun tedavi yaklaşımlarıyla belirgin azaldığı, ancak hedef A1c ($\leq\%7$) değerine ulaşmalarının ise daha zor olduğu gözlemlendi.

Bu çalışmada hastaların kısa sağ kalım beklentisi, malignite varlığı, alzheimer ve demansı olan ileri yaş hastalar, ileri komorbid hastalıkların derecesi ve diyabete bağlı ileri komplikasyonların varlığı gibi A1c hedeflerinin %7-8, %7-8,5 aralığı gibi daha esnek tutulması önerilen durumlarla ilgili ayrıntılı verilerin çalışmanın veri setine dahil edilmemiş olması, bu çalışmanın eksiklerindendir. Bu parametrelerin dahil edileceği ileri araştırmalarla A1c değeri %7-8, %7-8,5

aralığında tutulması hedeflenen hastaların tıbbi durumunun daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.

ADA, TEMD ve TÜRKDİAB kılavuzları hedef A1c değerlerine ulaşılmış hastalarda tedavi değişikliği yapılmasını önermemektedir. Bu kılavuzlar 3 aylık takip süresi sonunda tedavi hedeflerine ulaşamadığında ise tedavi değişikliği yapılmasını önermektedir. İlaç ekleme ve ilaç kesme şeklinde yapılan medikal tedavi düzenlemesi gözden geçirildiğinde A1c $\leq$ %7 olan (n=350) ölçümlerden sonra metforminin 10 defa tedaviye eklendiği, 36 hastada kesildiği, SU'lerin 24 defa tedaviye eklendiği, 42 hastada kesildiği, DPP-4 inhibitörlerinin 43 defa tedaviye eklendiği, 24 defa kesildiği, pioglitazonun 8 defa tedaviye eklendiği, 29 defa kesildiği, SGLT-2 inhibitörlerinin 32 defa tedaviye eklendiği, 15 defa kesildiği, insülinlerin 10 defa tedaviye eklendiği, 29 defa kesildiği, glinidlerin 3 defa tedaviye eklendiği, 21 defa kesildiği, akarbozun 13 defa tedaviye eklendiği, 6 defa kesildiği, GLP-1 RA tedavisinin 9 defa tedaviye eklendiği, 2 defa kesildiği görüldü. Bu veriler ile genel bir değerlendirme yapıldığında A1c değeri $\leq$ %7 olan ölçümlerin 2.746'sında (%88,7) tedavi değişikliği yapılmazken, 350 ölçümde (%11,3) tedavi değişikliği yapılmıştır. Kılavuzların da önerdiği gibi A1c değeri $\leq$ %7 olan ölçümlerin %88,7'sinde A1c değeri $\leq$ %7 iken medikal tedavi değişikliği yapılmadığı gözlenmiştir. A1c değeri $\leq$ %7 olan ölçümlerin %11,3'ünde tedavi değişikliğinin yapılmış olmasında ilaçlar ile ilgili yan etkiler ve kan şekerlerinin regüle olması nedeniyle ihtiyaç kalmaması gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

ADA, TÜRKDİAB ve TEMD kılavuzları A1c ölçümünün tek başına glisemik kontrolü değerlendirmek ve tedavi planı yapmak için yeterli olmadığını, hastanın kendi yapmış olduğu kan şekeri ölçümlerinin de A1c değerleri ile birlikte tedavi planlamasında önemli olduğunu belirtmişlerdir (115, 129, 137, 139). Aynı zamanda bu kılavuzlar, glisemik hedeflerin kişisel özelliklere göre bireyselleştirilmesi gerektiğini de önermektedirler (88, 106, 122, 129, 135). İlaç ekleme ve ilaç kesme şeklinde yapılan medikal tedavi düzenlemesi gözden geçirildiğinde A1c $>$ %7 (n=887) olan ölçümlerden sonra metforminin 31 defa tedaviye eklendiği, 46 hastada kesildiği, SU'lerin 51 defa tedaviye eklendiği, 82 hastada kesildiği, DPP-4 inhibitörlerinin 122 defa tedaviye eklendiği, 74 defa

kesildiği, pioglitazonun 22 defa tedaviye eklendiği, 25 defa kesildiği, SGLT-2 inhibitörlerinin 144 defa tedaviye eklendiği, 24 defa kesildiği, insülinlerin 94 defa tedaviye eklendiği, 33 defa kesildiği, glinidlerin 15 defa tedaviye eklendiği, 34 defa kesildiği, akarbozun 42 defa tedaviye eklendiği, 10 defa kesildiği, GLP-1 RA tedavisinin 25 defa tedaviye eklendiği, 15 defa kesildiği görüldü. Bu veriler ile genel bir değerlendirme yapıldığında A1c değeri $>7\%$ olan ölçümlerin 2.065'inde (70%) tedavi değişikliği yapılmazken, 887 (30%) ölçümde tedavi değişikliği yapılmıştır. Bu çalışmaya göre, A1c değeri $>7\%$ olan ölçümlerin 70% 'inde tedavi değişikliğinin yapılmamış olmasında, hastaya özgü özelliklerin (yaş, komorbidite, komplikasyon varlığı, hipoglisemi riski) göz önünde bulundurulmuş olması ve poliklinik kontrollerinde hastanın evde yapmış olduğu kan şekeri ölçümlerinin düzenli olması; kan şekeri düzenli olmayan hastalarda, insülin kullanmıyorsa OAD doz değişimi yapılmış olması, eğer insülin kullanıyorsa insülin doz değişikliği veya OAD doz değişimi yapılmış olması, hastanın medikal tedavi değişikliği önerisini kabul etmemesi veya yaşam tarzı değişikliği ile kan şekeri regülasyonunun sağlanabileceği düşüncesi gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

ADA, EASD/ESC, TÜRKDİAB ve TEMD kılavuzları eğer bir kontrendikasyon yoksa ve hasta tolere edebiliyorsa tüm T2D hastalarına birinci basamak veya kombinasyon tedavisinde metformin kullanımını önermektedir (88, 89, 122, 142) Bizim çalışmamızda metformin kullanan hasta sayısı ilk değerlendirme başvurusunda 886 olarak saptandı. Tüm hastalar içerisinde metformin kullanım oranının 93% olduğu görüldü. Başlangıçta metformin almayan hastaların 28% 'inde (42%) böbrek fonksiyonlarının bozuk olması nedeniyle metformin verilmediği saptandı. Metformin tedavisi alan hastaların takiplerinde metforminin en sık kesilme nedeni olarak GİS intolerans ($47,1\%$) ve böbrek fonksiyon bozukluğu ($40,1\%$) olduğu gözlemlendi. Yaptığımız çalışma ile hastanemizde metformin kullanma oranları ve kesilme nedenlerinin kılavuzlara uygun olduğu söylenebilir.

TÜRKDİAB akarbozu tüm basamaklarda kombinasyon tedavisinde kullanılabileceğini önermektedir (88). İlk değerlendirmede akarboz kullanan hasta sayısı 82 ($8,6\%$) iken, son kontrolde 113 ($11,8\%$) olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda 27 aylık süreçte akarboz tercihinde $3,2\%$ oranında artış olduğu

gözlendi. Akarboz tercihindeki artışın tokluk kan glukozunu düşürmesi, hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin bulunmaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Klavuzlarda yaşlı popülasyonda komorbidite görülme oranının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (143). Çalışmamızda 590 hastada komorbid hastalık (KAH, KY, PAH, SVH, KBH) yok iken, 357 hastada en az bir komorbid hastalık varlığı saptandı. Hastalar 65 yaş altı ve üstü olarak iki gruba bölündü ve komorbidite oranları değerlendirildi. 65 yaş ve üstü hastaların %53,7'sinde en az bir komorbid hastalık saptanırken, 65 yaş altı grupta %27,6 oranında en az bir komorbid hastalık varlığı saptandı. Bu bulgularla T2D hastalarında yaş arttıkça komorbid hastalık görülme oranının arttığı gözlendi.

TEMD klavuzu diyabet süresi uzun (>15 yıl) olan hastarın KAH açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir (102). Bu çalışmada diyabet süresi 15 yıl ve üzerinde olan hastaların 105'inde (%35,1) KAH tanısı olduğu görüldü. Diyabet süresi 15 yılın altında olan hastaların 138'inde (%21,4) KAH olduğu görüldü. Bu bulgularla çalışmamızda da diyabet süresi 15 yıl ve üzerinde olan hastaların KAH oranının artmış olduğu görüldü.

ADA, EASD/ESC, TÜRKDİAB ve TEMD kılavuzları ASKVH olan T2D hastalarında, yaşam tarzı değişikliği ve metformin ilk seçenek olmak üzere, tek veya 2'li OAD kullanımına rağmen 3 ay içinde glisemik hedeflere ulaşamıyorsa hasta özellikleri ve risk faktörleri dikkate alınarak KV olay riskini ve KV mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) grubu ilaçlar veya GLP-1 RA grubu (liraglutid, semaglutid) ilaçların kullanılmasını önermektedir (88, 89, 103, 122, 133, 142).

KAH olan T2D hastalarının ilk değerlendirme ve son değerlendirmedeki medikal tedavi tercihindeki değişimler gözden geçirildiğinde KAH olan T2D hastalarında, 27 aylık takip süresi içerisinde metformin tercihinde %6,8 oranında, glüklazid tercihinde %6,4 oranında, glinid tercihinde %5,8 oranında, pioglitazon tercihinde %2,5 oranında azalma olduğu görüldü. Takip süresi içinde KAH olan T2D hastalarında vildagliptin, sitagliptin ve saksagliptin tercihinde minimal bir azalma mevcut iken, linagliptin tercihinde %11,1 oranında artış olduğu görüldü. Ayrıca KAH olan T2D hastalarında çalışma sürecinde insülin tercihinde %6,9

oranında, GLP-1 RA tercihinde %0,8 oranında, SGLT-2 inhibitörü tercihinde %25,6 oranında artış olduğu görüldü. Metformin tercihindeki azalmanın daha çok böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ve GİS intoleransı; SU tercihindeki azalmanın ise daha çok hipoglisemi ve kan şekeri regülasyonu için yeterli olmaması nedeniyle olduğu görüldü. GLP-1 RA tercihindeki minimal artışın obezite nedeniyle olduğu, insülin tercihindeki artışın kan şekeri regülasyonunda önceki tedavilerin yetersiz olması ve insülin ile daha kolay kan şekeri regülasyonu sağlanacağı düşüncesi nedeniyle olduğu söylenebilir. KAH olan T2D hastalarında DPP-4 inhibitörü linagliptin tercihindeki artışın KV risk artışı açısından DPP-4 inhibitörlerinin nötr olmaları, hipoglisemi yan etkisinin daha az olması ve KAH'na eşlik eden KBH olmasından dolayı GFR doz ayarı gerekmemesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. KAH olan T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü tercihindeki artışın, SGLT-2 inhibitörlerinin KV koruma sağlamaları nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Bu hastalar kılavuz önerileri doğrultusunda SGLT-2 inhibitörü kullanımı açısından ayrıca değerlendirildi. Türkiye'de canagliflozin ruhsatlı değildir. Dapagliflozin Ocak 2015'te, empagliflozin Nisan 2018'de Türkiye'de geri ödeme kapsamına alınmıştır. Bu nedenle KAH ve KY olan T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan hastalar açısından değerlendirme empagliflozin ve dapagliflozin üzerinden yapıldı.

Takip süresi içinde genel olarak dapagliflozin tercihinde %9,3 oranında, empagliflozin tercihinde %5,6 oranında artış olduğu, empagliflozin ve dapagliflozin birlikte değerlendirildiklerinde genel olarak SGLT-2 inhibitörü tercihinde %14,9 oranında, KAH tanısı olmayan hastalarda %11 oranında artış olduğu görüldü. Bu artışın KAH olan hastalarda %25,6 oranında olduğu görüldü. Dapagliflozin tercihindeki artışın daha çok obez, KAH ve KY hastalarında olmak üzere tüm hastalık gruplarında olduğu, empagliflozin tercihindeki artışın ise KAH hastalarında daha belirgin olmak üzere tüm hastalık gruplarında olduğu görüldü.

Bizim çalışmamızda T2D ve KAH tanısı olan hastalar içinde ilk değerlendirmede empagliflozin kullanan hasta bulunmazken, son değerlendirmede bu sayının 33 (%13,4) olduğu, ilk değerlendirmede dapagliflozin kullanan hasta sayısı 21 (%9,1) iken, son değerlendirmede KAH olan T2D hastalarında dapagliflozin kullanan hasta sayısının 52 (%21,2) olduğu görüldü. Bu verilere göre,

KAH olan T2D hastalarında takip süresi içinde empagliflozin tercihinde %13,4 oranında, dapagliflozin tercihinde ise %12,1 oranında artış olduğu görüldü. Dapagliflozin ve empagliflozin birlikte değerlendirildiğinde KAH tanısı olan T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü tercihinde takip süresi içinde %25,6 oranında artış saptanırken, KAH tanısı olmayan T2D hastalarında takip süresi içinde SGLT-2 inhibitörü tercihindeki artışın %11 olduğu görüldü. Bu sonuca göre SGLT-2 inhibitörü tercihinde KAH olup olmamasının önemli bir faktör olarak göz önünde bulundurulduğu gözlemlendi. KAH tanısı olan ve olmayan hastalarda oransal olarak KAH tanılı hastalarda daha fazla olmak üzere takip süresi içinde SGLT-2 inhibitörü tercihinde artış olduğu ve kılavuz önerilerine uyulduğu görüldü.

KY olan T2D hastalarının ilk değerlendirme ve son değerlendirmedeki medikal tedavi tercihindeki değişimler gözden geçirildiğinde KY olan T2D hastalarında, 27 aylık takip süresi içerisinde metformin tercihinde %11,3 oranında, glizoklad tercihinde %5,6 oranında, glinid tercihinde %4,5 oranında azalma olduğu görüldü. Ayrıca ilk değerlendirmede pioglitazon kullanan hasta sayısı 4 (%4,5) iken, son değerlendirmede 1 (%1,1) olduğu görüldü. Takip süresi içinde KY olan T2D hastalarında vildagliptin ve sitagliptin tercihinde bir azalma mevcut iken, linagliptin tercihinde %14,6 oranında artış olduğu görüldü. Ayrıca KY olan T2D hastalarında çalışma sürecinde insülin tercihinde %2,2 oranında, GLP-1 RA tercihinde %3,3 oranında, SGLT-2 inhibitörü tercihinde %15,8 oranında artış olduğu görüldü. SGLT-2 inhibitörü tercihindeki artış ayrı ayrı incelendiğinde T2D ve KY tanısı olan hastalar içinde ilk değerlendirmede empagliflozin kullanan hasta bulunmazken, son değerlendirmede bu sayının 6 (%6,7) olduğu, ilk değerlendirmede dapagliflozin kullanan hasta sayısı 8 (%8,9) iken, son değerlendirmede KY olan T2D hastalarında dapagliflozin kullanan hasta sayısının 16 (%17,9) olduğu görüldü. Bu verilere göre KY olan T2D hastalarında takip süresi içinde empagliflozin tercihinde %6,7 oranında, dapagliflozin tercihinde ise %9 oranında artış olduğu görüldü. Dapagliflozin ve empagliflozin birlikte değerlendirildiğinde KY tanısı olan T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü tercihinde takip süresi içinde %15,8 oranında artış saptanırken, KY tanısı olmayan T2D hastalarında takip süresi içinde SGLT-2 inhibitörü tercihindeki artışın %13,4 olduğu görüldü. KY tanısı olmayan T2D hastalarında metformin tercihindeki

azalmanın daha çok böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ve GİS intoleransı, pioglitazon tercihindeki azalmanın daha çok KY riskini arttırmaları, SU tercihindeki azalmanın ise daha çok hipoglisemi ve kan şekeri regülasyonu için yeterli olmaması nedeniyle olduğu görüldü. GLP-1 RA tercihindeki artışın obezite nedeniyle olduğu, insülin tercihindeki artışın kan şekeri regülasyonunda önceki tedavilerin yetersiz olması ve insülin ile daha kolay kan şekeri regülasyonu sağlanacağı düşüncesi nedeniyle olduğu söylenebilir. KY olan T2D hastalarında DPP-4 inhibitörü linagliptin tercihindeki artışın KV risk artışı açısından DPP-4 inhibitörlerinin nötr olmaları, hipoglisemi yan etkisinin daha az olması ve KY'ne eşlik eden KBH varlığında GFR doz ayarı gerekmemesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. KY olan T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü tercihindeki artışın SGLT-2 inhibitörlerinin KV koruma sağlamaları nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

KAH ve KY hastalarında çalışmanın değerlendirilmeye alındığı süre içerisinde KAH olan hastalarda belirgin olmak üzere SGLT-2 inhibitörü empagliflozin ve dapagliflozin tercihinde artış olduğu görüldü. Değerlendirme sonuçlarına göre KY ve KAH tanılı T2D hastalarında metformin, insülin ve DPP-4 inhibitörleriyle karşılaştırıldığında SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin, dapagliflozin) artış hızının yüksek olmasına rağmen son kontrolde oransal olarak SGLT-2 inhibitörü kullanımının metformin, insülin ve DPP-4 inhibitörlerine göre daha düşük olduğu görüldü. Bunun nedeninin SGLT-2 inhibitörlerinin diğer oral antidiyabetikler kadar uzun bir kullanım geçmişinin olmaması, DPP-4 inhibitörlerinin nötr KV etkileri nedeniyle kan şekeri regülasyonunda tercih edilme sıklığının artmış olması, yan etkilerle ilgili çekinceler, mevcut tedavilerle kan şekeri regülasyonunun sağlanmış olması, kişisel özellikler ve GFR'nin uygun olmamasının etkili olduğu söylenebilir. Ayrıca KAH ve KY olan T2D hastalarında empagliflozin tercihindeki artışın dapagliflozine göre sayısal olarak daha düşük olmasında empagliflozinin Türkiye'de dapagliflozinden yaklaşık 3 yıl sonra ruhsatlanmış olmasının pazarlama stratejisinin de etkili olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde GLP-1 RA'lerinden semaglutid ruhsatlı değildir. Türkiye'de ruhsatlı olan liraglutid, dulaglutid ve liksisenatid (glarjin ile kombine) geri ödeme kapsamında değildir. Türkiye'de GLP-1 RA'leri içinde sadece eksenatid geri

ödeme kapsamındadır. Eksenatidin ise KV korunma amacıyla kullanım endikasyonu bulunmamaktadır. Ülkemizde SUT kuralları gereği VKİ >35 kg/m² olan T2D hastalarında reçete edilebilmektedir. Bu nedenle bizim çalışmamızda KV ve böbrek üzerine olumlu etkileri nedeniyle kılavuzlarda kullanılması önerilen, liraglutid, semaglutid gibi GLP-1 RA'leri ülkemizde henüz geri ödeme kapsamında olmadığından KAH veya KY olan veya ASKVH riski yüksek hastalarda GLP-1 RA başlanması açısından değerlendirme yapılamadı. İlerleyen süreçte KV etkinliği kanıtlanmış olan GLP-1 RA'lerinin Türkiye'de geri ödeme kapsamına alınabilmesi durumunda GLP-1 RA'lerinin, obezitesi ve/veya ASKVH olan T2D hastalarında kullanım oranlarının artacağı düşünülmektedir.

ADA, EASD/ESC, TÜRKDİAB ve TEMD kılavuzları, KBH tanısı olan T2D hastalarında (GFR'nin uygun olması koşulu ile) SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 RA kullanılmasının renal koruma sağlayacağını belirtmişlerdir (88, 89, 103, 122, 131). KBH olan T2D hastalarının ilk değerlendirme ve son değerlendirmedeki medikal tedavi tercihindeki değişimler gözden geçirildiğinde 27 aylık takip süresi içerisinde metformin tercihinde %20,7 oranında, glizlazid tercihinde %5,8 oranında, pioglitazon tercihinde %2,4 oranında azalma olduğu görüldü. Ayrıca KBH olan T2D hastalarında DPP-4 inhibitörü vildagliptin tercihinde %4,4, saksagliptin tercihinde %2,7 oranında azalma olduğu görüldü. DPP-4 inhibitörü sitagliptin tercihinde çalışma süresince %3 oranında, linagliptin tercihinde %23,7 oranında artış olduğu gözlemlendi. KBH olan T2D hastalarında ayrıca akarboz tercihinde %2 oranında, SGLT-2 inhibitörü tercihinde %6,9 oranında, GLP-1 RA tercihinde %1,7 oranında, insülin tercihinde ise %1,8 oranında artış olduğu gözlemlendi. KBH tanılı T2D hastalarında metformin tercihindeki azalmanın böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ve GİS intoleransı, SU tercihindeki azalmanın ise daha çok hipoglisemi, GFR'nin uygun olmaması ve kan şekeri regülasyonu için yeterli olmaması nedeniyle olduğu görüldü. GLP-1 RA tercihindeki %1,7 oranındaki artışın obezite nedeniyle olduğu, insülin tercihindeki artışın kan şekeri regülasyonunda önceki tedavilerin yetersiz olması ve insülin ile daha kolay kan şekeri regülasyonu sağlanacağı düşüncesi nedeniyle olduğu söylenebilir. Yeterli düzeyde GLP-1 RA başlanamamasında ise SUT ile ilgili kısıtlamalar ve pazarlama stratejisi başta olmak üzere yan etkilerle ilgili çekinceler, mevcut tedavilerle kan

şekeri regülasyonunun sağlanmış olması, kişisel özellikler ve GFR'nin uygun olmamasının etkili olduğunu düşünüyoruz. KBH olan T2D hastalarında DPP-4 inhibitörü linagliptin tercihindeki artışın hipoglisemik yan etkisinin daha az olması ve KBH varlığında GFR doz ayarı gerekmemesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmaya dahil edilmiş KBH olan T2D tanılı hastaların “GFR<60 ml/dk/1,73 m²” ve “GFR ≥60 ml/dk/1,73 m²” olma durumlarına ilk ve son değerlendirmede tercih edilen ilaç değişimleri ayrıca incelendi. Buna göre KBH olan T2D hastalarında GFR ≥60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda metformin tercihinde %19,1 oranında azalma olduğu, bu azalmanın daha çok yan etki nedeniyle olduğu söylenebilir.

GFR<60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda linagliptin tercihinde %28,1 oranında artış olduğu, bu artışın linagliptin için KBH varlığında GFR doz ayarı gerekmemesi nedeniyle olduğu söylenebilir.

İlk değerlendirmede GFR<60 ml/dk/1,73 m² olup SGLT -2 inhibitörü alan hasta sayısı 2, GFR ≥60 ml/dk/1,73 m² olup SGLT-2 inhibitörü alan hasta sayısı 2 iken, son değerlendirmede GFR<60 ml/dk/1,73 m² olup SGLT-2 inhibitörü alan hasta sayısı 8, GFR ≥60 ml/dk/1,73 m² olup SGLT-2 inhibitörü alan hasta sayısının 4 olduğu görüldü. SGLT-2 inhibitörleri açısından bakıldığında GFR<60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda kullanımları önerilmediğinden, GFR<60 ml/dk/1,73 m² iken SGLT-2 inhibitörü tercihinden sakınıldığı söylenebilir. GFR ≥60 ml/dk/1,73 m² olan hastalar içinde toplamda 4 hastanın SGLT-2 inhibitörü tedavisi aldığı görüldü. KBH olup GFR ≥60 ml/dk/1,73 m² olan T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü tercihinin düşük olmasında SGLT-2 inhibitörlerinin diğer oral antidiyabetikler kadar uzun bir kullanım geçmişinin olmaması, yan etkilerle ilgili çekinceler, mevcut tedavilerle kan şekeri regülasyonunun sağlanmış olması ve kişisel özelliklerin etkili olduğu söylenebilir.

GFR<60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda insülin tercihinde %13,6 oranında artış olduğu, bu artışın daha çok KBH hastalarında insülin tedavisinin daha güvenli olması, kan şekeri regüle olmayan hastalarda regülasyonunun insülin ile daha kolay sağlanacağı düşüncesinin etkili olduğu düşünülmektedir.

ADA, TEMD ve TÜRKDİAB düzenli aralıklara diyabet hastalarının VKİ bilgisinin kayıt altına alınmasını önermektedir (137, 144, 145). Çalışmamızda VKİ $>29,9 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar obez hasta olarak kabul edildi. Bu açıdan değerlendirilen 227 hastanın 168'inin (%74) obez olduğu görüldü. Bu çalışmada değerlendirilen 720 (%76,1) T2D hastasının VKİ bilgisinin olmadığı görüldü. Hastanemizde VKİ bilgisinin kayıt altına alınması ve tüm kontrollerde değerlendirilmesi ilgili farkındalığımızın yetersiz olduğu söylenebilir.

ADA, TÜRKDİAB ve TEMD kılavuzları özellikle kilo kaybının yararlı olacağı düşünülen obez T2D hastalarında GLP-1 RA veya SGLT-2 inhibitörü tercih edilebileceği belirtilmektedir (88, 89, 144). Bu çalışma sonuçlarına göre VKİ $>29,9$ olan 168 T2D hastamızın 38'inin (%22,6) ilk değerlendirmede GLP-1 RA tedavisi almış olduğu, son kontrolde ise 48 (%28,5) hastanın GLP-1 RA tedavisi aldığı gözlemlendi. İlk değerlendirme ve son değerlendirmede ülkemizde obezitesi olan T2D hastalarında obezite nedeniyle SGLT-2 inhibitörü başlanması açısından bir endikasyon bulunmamaktadır. Ancak kilo verdirici özelliklerinden dolayı kılavuzların obezitesi olan T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü kullanımını bir tercih olarak önermeleri nedeniyle obezitesi olan T2D hastaları SGLT-2 inhibitörü ilaç kullanımı açısından değerlendirildi. İlk değerlendirmede obez hastaların 21'i (%12,5) SGLT-2 inhibitörü ilaç kullanırken, son kontrolde 53 (%31,5) hastanın SGLT-2 inhibitörü ilaç aldığı görüldü. Bu çalışmada obez hastalarda 27 aylık süre içerisinde obez T2D hastalarında dapagliflozin tercihinde belirgin (%15,4) olmak üzere genel olarak SGLT-2 inhibitörü tercihinde %19 oranında artış olduğu görüldü. GLP-1 RA oranının beklenenden daha düşük olmasında, SUT kuralları gereği GLP-1 RA ekzenatidin VKİ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ üzerinde olan obez T2D hastalarda geri ödeme kapsamında olması, VKİ $<35 \text{ kg/m}^2$ obez T2D hastalarında maliyetin karşılanmaması ve diğer GLP-1 RA'lerinin ise herhangi bir endikasyonla geri ödeme kapsamında olmaması, yan etkilerle ilgili çekinceler, mevcut tedavilerle kan şekeri regülasyonunun sağlanmış olması, kişisel özellikler ve VKİ bilgisinin kayıt altına alınan hasta oranının düşük olması ve dolayısıyla obez hasta sayısının tam olarak saptanamamış olmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

ADA, EASD/ESC TÜRKDİAB ve TEMD kılavuzları pioglitazonun kırık riski yüksek (osteoporoz) ve KY hastalarında kullanımından sakınılması

önerilmektedir (88, 103, 122, 143, 146). Bizim çalışmamızda 65 yaş üstü hastalarda başlangıçta 32 hasta (%8) pioglitazon kullanırken, son kontrolde 23 (%6) hasta olduğunu saptadık. Başlangıçta KY tanısı olan hastalardan 4 (%4,5) kişinin pioglitazon kombinasyonlu tedavi aldığı gözlemlendi. Son kontrolde ise KY tanısı olan T2D hastaları içinde 1 hastanın pioglitazon tedavisi aldığı gözlemlendi. Yaşlı hastalarda pioglitazon tercihinde kılavuz önerilerine uygun hareket ettiğimizi söyleyebiliriz.

TEMD ≥ 65 yaş bütün kadınlar ve ≥ 70 yaş bütün erkeklerin risk faktörlerinden bağımsız olarak osteoporoz açısından değerlendirilmesini önermektedir (147). Çalışmamızda T2D olan 65 yaş ve üstü kadın sayısı 194, 70 yaş ve üstü erkek sayısı 78 olmak üzere toplam 272 hastanın osteoporoz durumları değerlendirildi. ≥ 65 kadın ve ≥ 70 yaş erkeklerden 173'ünün (%63,8) osteoporoz durumu bilinmiyordu. Hastaların 32'sinde (%11,4) osteoporoz saptanmazken, 58'inde (%21,4) osteoporoz varlığı saptandı. Ayrıca 9 (%3,3) hastanın ise 2018 ve sonrasında osteoporoz tanısı aldığı, 173 (%63,8) hastanın ise osteoporoz açısından değerlendirilmediği görüldü. Diyabetik olup osteoporoz açısından değerlendirilen hastalarda %68 oranında osteoporoz varlığı saptandı. Bunun dışında < 65 yaş kadın ve < 70 yaş erkekler içinde de toplam 39 hastanın osteoporoz tanısının olduğu, 39 hastanın 37'sinin kadın, 2'sinin erkek olduğu görüldü.

Riskli grupta (≥ 65 yaş kadın ve ≥ 70 yaş erkek) olup osteoporoz açısından taranan ve osteoporoz saptanan 67 hasta içinde pioglitazon kullanan hasta sayısı ilk değerlendirmede 2 iken son değerlendirmede 1 idi. Riskli grupta olup osteoporoz açısından taranması gereken, ancak osteoporoz bilgisi bilinmeyen 173 hasta içinde pioglitazon kullanan hasta sayısının ilk değerlendirmede 16 (%9,2) son değerlendirmede ise 13 (%7,5) olduğu görüldü. 65 yaş altı kadın ve 70 yaş altı erkek hastalar içinde toplam 58 (%8,5) hastanın osteoporoz tanısının olduğu, 55 (%8) hastanın pioglitazon tedavisi aldığı ve bu 58 hastanın hiçbirinin pioglitazon kullanmadığı gözlemlendi. Bu değerlendirmelere göre riskli grupta (≥ 65 yaş kadın ve ≥ 70 yaş erkek) osteoporoz taramaları konusunda farkındalığımızın yetersiz olduğu ancak osteoporoz saptandıktan sonra kılavuz önerilerine uygun şekilde pioglitazon tercihinin sakınıldığı söylenebilir.

Güncel kılavuzlarda hepatosteatoz varlığında kontrendikasyon yoksa pioglitazon kullanımı önerilmektedir (89, 146). Bu çalışma sonuçlarına göre 2 hastada hepatosteatoz nedeniyle pioglitazon tedavisinin başlandığı görüldü. Bizim çalışmamızda hepatosteatoz ile ilgili yeterli veri olmaması nedeniyle tam bir değerlendirme yapılamadı. Bu konuya yönelik farkındalığın değerlendirilmesi amacıyla daha kapsamlı verilerle ileri araştırma yapılması gerekmektedir.

ADA, EASD/ESC TÜRKDİAB ve TEMD kılavuzları hipoglisemiyi diyabet hastalarında tedavi yaklaşımlarını etkileyen önemli faktörlerden biri olarak görmektedir. Hastaların kontrollerde mutlaka hipoglisemi açısından değerlendirilmelerini ve hipoglisemi olması durumunda tedavi değişikliğinin hipoglisemi riski göz önünde bulundurularak yapılması önerilmektedir (115, 122, 137, 139, 148). Bizim çalışmamızda toplam 82 hastada hipoglisemi geliştiği gözlemlendi. Hipoglisemi gelişen hastaların ilaç tedavileri gözden geçirildiğinde 41 hastanın SU (%50), 17 (%21) hastanın insülin kullandığı görüldü. Hipoglisemi gelişen hastalarda ya ilaç değişimi yapılmadan OAD doz değişimi veya insülin doz değişimi ya da hipoglisemiden sorumlu ilaçların kesildiği veya değiştirildiği görüldü. Hipoglisemi gelişen hastalarda kılavuz önerilerine uygun şekilde medikal tedavi düzenlemesi yapıldığı söylenebilir.

ADA, TEMD kılavuzları SU grubu ilaçlara bağlı hipoglisemi riski yaşla arttığından, T2D tanısı olan yaşlı hastalara SU verilmesinden kaçınılmasını önermektedir. Bu hastalarda SU yerine DPP-4 inhibitörü kullanılması önerilmektedir (137, 143) Bizim çalışmamızda, 65 yaş ve üstü 362 hasta bu açıdan değerlendirildi. Başlangıçta 120 hasta (%33,1) SU kullanırken, son kontrolde 103 (%28,4) hastanın SU kullandığı görüldü. SU grubundan gliklazid ve glimepirid açısından ayrı ayrı değerlendirme yapıldığında, 65 yaş ve üzerinde ilk değerlendirmede gliklazid kullanan hasta sayısı 104 (%28,7) iken, son değerlendirmede bu sayının 97 (26,8) olduğu, ilk değerlendirmede glimepirid kullanan hasta sayısı 16 (%4,4) iken, son değerlendirmede bu sayının 6 (%1,6) olduğu ve genel olarak SU tercihinde %4,7 oranında azalma olduğu görüldü.

DPP-4 inhibitörleri açısından ayrı ayrı değerlendirme yapıldığında 65 yaş ve üzerinde ilk değerlendirmede sitagliptin kullanan hasta sayısı 57 (%15,7) iken, son değerlendirmede bu sayının 59 (%16,3) olduğu, ilk değerlendirmede vildagliptin

kullanan hasta sayısı 37 (%10,2) iken, son değerlendirmede bu sayının 31 (%8,5) olduğu, ilk değerlendirmede saksagliptin kullanan hasta sayısı 24 (%6,6) iken, son değerlendirmede bu sayının 20 (%5,5) olduğu, ilk değerlendirmede linagliptin kullanan hasta sayısı 20 (%5,5) iken, son değerlendirmede bu sayının 67 (%18,5) olduğu, görüldü. Bu sonuca göre 65 yaŗ ve üzerinde linagliptin tercihinde diğer DPP-4 inhibitörlerine oranla belirgin olmak üzere %13 oranında artıŗ olduğu görüldü. Linagliptin tercihindeki artıŗta GFR doz ayarısı gerektirmemesinin önemli bir faktör olduğu d ŗ n ld .

Tüm yaŗ grubunda SU kullanımı nedeniyle hipoglisemi geliŗen ve medikal tedavi deęiŗiklięi yapılan 32 hastanın 27'sinin gliklazid, 5'inin glimepirid tedavisi aldığı görüldü. SU kullanımı sırasında hipoglisemi geliŗen ve tedavi deęiŗiklięi yapılan hastaların 23'ünün 65 yaŗ altında, 9'unun 65 yaŗ ve üzerinde olduğu görüldü. Genel olarak hipoglisemi geliŗen hastaların 18'inin 65 yaŗ ve üzerinde olduğu görüldü. 7 hastada hipoglisemi nedeniyle gliklazid kesilerek 1 hastaya linagliptin, 3 hastaya dapagliflozin, 1 hastaya pioglitazon, 2 hastaya sitagliptin tedavisi baŗlandıęı görüldü. Gliklazid kullanan 20 hastanın gliklazid tedavisi kesilerek yerine ek ilaç baŗlanmadıęı görüldü. Glimepirid kullanan 5 hastanın glimepirid tedavisi hipoglisemi nedeniyle kesildi. 1 hastaya dapagliflozin, 1 hastaya saksagliptin baŗlandıęı görüldü. İnsülin kullanımına bağlı olarak 15 hastanın insülini tedavisinde deęiŗiklik yapıldı. 3 hastaya linagliptin baŗlandıęı, 7 hastanın insülin tedavisinin kesildiği, 5 hastada alternatif insülin tedavisi baŗlandıęı veya mevcut ins linlerde doz deęiŗimi yapıldığı görüldü. Hipoglisemi geliŗen tüm hastalar içinde hipoglisemiye neden olduğu d ŗ n len ilaç kesilerek 7 hastaya linagliptin, 2 hastaya sitagliptin, 2 hastaya saksagliptin tedavisi baŗlandıęı görüldü.

 leri yaŗ hastalarda hipoglisemi riski de göz önünde bulundurularak gliklazid ve glimepirid tercihinde azalma olduğu, insülin tedavisi alan hastalarda insülin dozlarında revizyon yapıldığı veya insülin tedavisinin kesilerek yerine hipoglisemi riski açısından nispeten daha güvenli olan ve KV etkileri nötr olan, GFR doz ayarısı gerektirmeyen DPP-4 inhibitörü linagliptin tercihinde artıŗ olduğu gözlendi.

Genel olarak araŗtırmanın retrospektif olması, verilerin hastaların tıbbi kayıtlarından toplanmıŗ olması, tek merkezli olması, takip s resinin kısa olması, hasta sayısının hastalık alt gruplarında daha az olması, yeni ilaçlar olmaları

nedeniyle SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 RA'leri ile ilgili verilerin henüz yetersiz olması, bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Bu nedenle bu konuda çok merkezli, daha fazla hasta grupları, daha uzun takip süresi ile SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 RA'leri ile ilgili daha detaylı veriler ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Önemli bir yaşam tarzı bozukluğu olan diyabet, küresel bir sağlık problemi haline gelmiştir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı hızla artmaktadır. Ulusal ve uluslararası kılavuzların öncülüğünde etkin şekilde diyabet tedavisi ve diyabetin komplikasyonlarının gelişmesinin önlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması, diyabete bağlı mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir.

Bu çalışma analizinden elde edilen verilerin ulusal ve uluslararası kılavuz önerilerine uygunlukları değerlendirildi.

Buna göre;

Tedavi değişikliği olsun veya olmasın 952 T2D hastasının toplamda 6.048 poliklinik başvurusunun 5.982'sinde (%98,1) hastalara kılavuz önerilerine uygun şekilde yaşam tarzı değişikliği önerilmiştir.

Hastaların %10,6'sında A1c ölçümlerinin 3 aydan kısa zamanda ölçüldüğünü, ölçümlerin %57,7'sinde 3-6 ayda bir A1c ölçüldüğünü ve ölçümlerin %31,7'sinde 6 aydan daha uzun süreli aralıklarla A1c ölçümü yapıldığını saptadık. 3 aydan kısa süreli A1c ölçümlerinin, 3 aylık kısıtlamanın olmadığı dönemde uyumsuz veya hatalı ölçüm sonuçları nedeniyle yapıldığını gördük. 6 aydan uzun süreli ölçümlerde ise hastaların kontrollerine çok uzun süreli ara vermiş olduğu veya takipten çıkmış olduğu gözlemlendi. A1c değeri stabil ve hedefte ($\leq 7\%$) olan 1453 (%56,8) ölçümün kılavuz önerilerine uygun şekilde 3-6 aylık aralıklarla yapıldığı görüldü.

İlk değerlendirmede A1c değeri $\leq 7\%$ olan hastaların takiplerinde bu durumlarını koruma eğiliminde olduğu, ilk değerlendirmede A1c değeri $> 7\%$ olan hastaların tedavi değişiklikleri ile A1c değerlerinin azaldığı ancak hedef A1c ($\leq 7\%$) değerine ulaşmalarının ise daha zor olduğu gözlemlendi.

Kılavuzların da önerdiği gibi A1c değeri $\leq 7\%$ olan ölçümlerin %88,7'sinde A1c değeri $\leq 7\%$ iken medikal tedavi değişikliği yapılmadığı gözlemlendi.

A1c değeri $> 7\%$ olan ölçümlerin %70'inde tedavi değişikliğinin yapılmamış olmasında, hastaya özgü özelliklerin göz önünde bulundurulmuş olması ve poliklinik kontrollerinde hastanın evde yapmış olduğu kan şekeri ölçümlerinin düzenli olması; kan şekeri düzenli olmayan hastalarda, eğer insülin kullanıyorsa

insülin doz değişikliği veya OAD doz değişimi yapılmış olması, insülin kullanmayan hastalarda OAD doz değişimi yapılmış olması, hastanın medikal tedavi değişikliği önerisini kabul etmemesi veya yaşam tarzı değişikliği ile kan şekeri regülasyonunun sağlanabileceği düşüncesi gibi faktörlerin etkili olduğu düşünüldü.

Tüm hastalar içerisinde metformin kullanım oranı %93 olarak hesaplandı. Metforminin %47,1 oranında GİS intoleransı, %40,1 oranında BFT bozukluğu nedeniyle kesildiği saptandı. Yaptığımız çalışma ile hastanemizde metformin kullanma oranları ve kesilme nedenlerinin kılavuzlara uygun olduğu söylenebilir.

Ayrıca SU grubu ilaçların %48,5 oranında hipoglisemi, pioglitazonun %48,7 oranında ödem, kilo artışı ve KY riski, DPP-4 inhibitörlerinin %34 oranında regülasyon için yetersiz olması, SGLT-2 inhibitörlerinin %30 oranında üriner sistem enfeksiyonu, insülinlerin %59 oranında regülasyon için ihtiyaç kalmaması, %34,2 oranında hipoglisemi nedeniyle kılavuz önerilerine uygun şekilde kesildiği görüldü.

65 yaş ve üstü hastaların %53,7'sinde en az bir komorbid hastalık saptanırken, 65 yaş altı grupta %27,6 oranında en az bir komorbid hastalık varlığı saptandı. Bu bulgularla T2D hastalarında yaş arttıkça komorbid hastalık görülme oranının arttığı gözlemlendi.

Diyabet süresi 15 yıl ve üzerinde olan hastaların KAH oranının artmış olduğu görüldü.

27 aylık süreç içerisinde KAH olan T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin ve dapagliflozinin) tercihinde %25,6 artış sağlandığı ve son değerlendirmede KAH tanılı T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü kullanım oranının %34,7 olduğu görüldü. KY tanısı olan T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü tercihinde takip süresi içinde %15,8 oranında artış saptandığı, son değerlendirmede KY tanılı T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü kullanım oranının %24,7 olduğu görüldü.

KAH ve KY hastalarında çalışmanın değerlendirilmeye alındığı süre içerisinde KAH olan hastalarda belirgin olmak üzere SGLT-2 inhibitörü empagliflozin ve dapagliflozin tercihinde artış olduğu görüldü. Değerlendirme sonuçlarına göre KY ve KAH tanılı T2D hastalarında metformin, insülin ve DPP-4

inhibitörleriyle karşılaştırıldığında SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin, dapagliflozin) artış hızının yüksek olmasına rağmen son kontrolde oransal olarak SGLT-2 inhibitörü kullanımının metformin, insülin ve DPP-4 inhibitörlerine göre daha düşük olduğu görüldü. Bunun nedeninin SGLT-2 inhibitörlerinin diğer oral antidiyabetikler kadar uzun bir kullanım geçmişinin olmaması, DPP-4 inhibitörlerinin nötr KV etkileri nedeniyle kan şekeri regülasyonunda tercih edilme sıklığının artmış olması, yan etkilerle ilgili çekinceler, mevcut tedavilerle kan şekeri regülasyonunun sağlanmış olması, kişisel özellikler ve GFR 'nin uygun olmamasının etkili olduğu söylenebilir. Ayrıca KAH ve KY olan T2D hastalarında empagliflozin tercihindeki artışın dapagliflozine göre sayısal olarak daha düşük olmasında empagliflozinin Türkiye’de dapagliflozinden yaklaşık 3 yıl sonra ruhsatlanmış olmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

KBH hastalarında DPP-4 inhibitörü linagliptin tercihinde takip süresi içerisinde %23,7 oranında artış olduğu görüldü. KBH olan T2D hastalarında DPP-4 inhibitörü linagliptin tercihindeki artışın hipoglisemik yan etkisinin daha az olması ve KBH varlığında GFR doz ayarı gerekmemesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

KBH hastalarında yeterli düzeyde SGLT-2 inhibitörü başlanamamasında SGLT-2 inhibitörlerinin diğer oral antidiyabetikler kadar uzun bir kullanım geçmişinin olmaması, yan etkilerle ilgili çekinceler, mevcut tedavilerle kan şekeri regülasyonunun sağlanmış olması, kişisel özellikler ve GFR’nin uygun olmamasının etkili olduğu söylenebilir. Yeterli düzeyde GLP-1 RA başlanamamasında ise yan etkilerle ilgili çekinceler, mevcut tedavilerle kan şekeri regülasyonunun sağlanmış olması, kişisel özellikler, GFR’nin uygun olmaması ve SUT ile ilgili kısıtlamalar ile pazarlama stratejisinin etkili olduğunu düşünüyoruz.

Bu çalışmada değerlendirilen 720 (%76,1) T2D hastasının VKİ bilgisinin olmadığı görüldü. Hastanemizde VKİ bilgisinin kayıt altına alınması ve tüm kontrollerde değerlendirilmesi ile ilgili farkındalığımızın yetersiz olduğu söylenebilir.

Ülkemizde obezitesi olan T2D hastalarında obezite nedeniyle SGLT-2 inhibitörü başlanması açısından bir endikasyon bulunmamaktadır. Ancak kilo verdirici özelliklerinden dolayı kılavuzların, obezitesi olan T2D hastalarında

SGLT-2 inhibitörü kullanımını bir tercih olarak önermeleri nedeniyle yapılan değerlendirmede obez T2D hastalarında SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin, dapagliflozin) tercihinde 27 aylık süre içerisinde %19 oranında artış olduğu görüldü. Takip süresi içerisinde obezi T2D hastalarında GLP-1 RA tercihinde %5,4 oranında artış olduğu gözlemlendi. GLP-1 RA oranının beklenenden daha düşük olmasında, SUT kuralları gereği GLP-1 RA ekzenatidin VKİ $>35 \text{ kg/m}^2$ üzerinde olan obez T2D hastalarda geri ödeme kapsamında olması, VKİ $<35 \text{ kg/m}^2$ obez T2D hastalarında maliyetin karşılanmaması, diğer GLP-1 RA'lerinin ise herhangi bir endikasyonla geri ödeme kapsamında olmaması, yan etkilerle ilgili çekinceler, mevcut tedavilerle kan şekeri regülasyonunun sağlanmış olması, kişisel özellikler, VKİ bilgisinin kayıt altına alınan hasta oranının düşük olması ve dolayısıyla obez hasta sayısının tam olarak saptanamamış olmasının yanında pazarlama stratejisinin de etkili olduğu düşünülmektedir.

Hipoglisemi gelişen hastalarda ya ilaç değişimi yapılmadan OAD doz değişimi veya insülin doz değişimi ya da hipoglisemiden sorumlu ilaçların kesildiği veya değiştirildiği görüldü. Hipoglisemi gelişen hastalarda kılavuz önerilerine uygun şekilde medikal tedavi düzenlemesi yapıldığı gözlemlendi.

İleri yaş hastalarda hipoglisemi riski de göz önünde bulundurularak gliklazid ve glimepirid tercihinde azalma olduğu, insülin tedavisi alan hastalarda insülin dozlarında revizyon yapıldığı veya insülin tedavisinin kesilerek yerine hipoglisemi riski açısından nispeten daha güvenli olan ve KV etkileri nötr olan, GFR doz ayarı gerektirmeyen DPP-4 inhibitörü linagliptin tercihinde artış olduğu gözlemlendi.

Son kontrollerinde KY olan hiçbir hastanın pioglitazon almadığı gözlemlendi. Yaşlı hastalarda pioglitazon tercihinde kılavuz önerilerine uygun hareket ettiğimizi söyleyebiliriz.

Bu çalışmada ≥ 65 kadın ve ≥ 70 yaş erkeklerden 173 (%63,8) T2D hastasının osteoporoz durumu bilinmiyordu. Diyabetik olup osteoporoz açısından değerlendirilen hastalarda %68 oranında osteoporoz varlığı saptandı.

Riskli grupta olup osteoporoz açısından taranması gereken ancak osteoporoz bilgisi bilinmeyen 173 hasta içinde pioglitazon kullanan hasta sayısının ilk değerlendirmede 16 (%9,2) son değerlendirmede ise 13 (%7,5) olduğu görüldü. Bu değerlendirmelere göre riskli grupta osteoporoz taramaları konusunda

farkındalığımızın yetersiz olduğu ancak osteoporoz saptandıktan sonra TZD grubu ilaç tercihinden sakınıldığı söylenebilir.

T2D tedavisinde ulusal ve uluslararası kılavuz önerilerine uymanın tedavi maliyeti, hasta uyumu, diyabet tedavi başarısı, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olacağı düşünülmektedir. T2DM tanılı hastaların takip ve tedavilerinde ulusal ve uluslararası kılavuz önerilerine uygunluğunun değerlendirildiği bu çalışma, hasta takiplerinde yeterli ve yetersiz olduğumuz konular hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamıştır. Sonuçları itibariyle önemlidir ve kılavuz farkındalığını arttıracak düşünülmektedir. Yapılacak çalışmalara örnek teşkil edecektir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta grupları ve daha ayrıntılı veriler ve daha uzun süreler ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

1 Ocak 2018- 31 Mart 2020 Tarihleri Arasında Akdeniz Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde Takip Edilen Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastaların Tedavi Seçiminde Ulusal ve Uluslararası Kılavuzların Tedavi Önerilerine Uygunluğunun Değerlendirilmesi

Önemli bir yaşam tarzı bozukluğu olan diyabet, küresel bir sağlık problemi haline gelmiş olup tüm dünyada prevalansı hızla artmaktadır. Bu nedenle Tip 2 DM tedavisinde ulusal ve uluslararası kılavuzlara uygunluğun değerlendirilmesinin öneminden yola çıkılarak yapılan bu çalışmada;

Hastaların 1 Ocak 2018-31 Mart 2020 tarihleri arasındaki 1100 hastanın tıbbi kayıtları gözden geçirildi. Çalışmaya dahil edilen 952 hastanın 382'si (%40,1) erkek, 570'i (%59,9) kadındı. Yaş ortalaması 61,52, ortalama tanı yaşı 48,53, ortalama hastalık süresi 13,69 idi.

A1c değeri stabil ve hedefte (≤ 7) olan %56,8 ölçümün kılavuz önerilerine uygun şekilde 3-6 aylık aralıklarla yapıldığı, kontrollerde hastalara yaşam tarzı değişikliği önerildiği, hastaların %93'ünde ilk seçenek olarak metformin tercih edildiği, ilaç yan etkileri nedeniyle tedavi düzenlemesinin kılavuz önerileri dikkate alınarak yapıldığı gözlemlendi.

A1c değeri ≤ 7 olan hastaların takiplerinde bu durumlarını koruma eğiliminde olduğu, A1c değeri > 7 olan hastaların hedef A1c (≤ 7) değerine ulaşmalarının ise daha zor olduğu, A1c değeri ≤ 7 olan hastaların A1c ölçümlerinin %88,7'sinde medikal tedavi değişikliği yapılmadığı gözlemlendi.

Hastanemizde VKİ bilgisinin kayıt altına alınması ve haptosteatoz ile ilgili farkındalığımızın yetersiz olduğu gözlemlendi.

Riskli grupta osteoporoz taramaları konusunda farkındalığımızın yetersiz olduğu ancak osteoporoz saptandıktan sonra TZD grubu ilaç tercihindan sakınıldığı söylenebilir.

KAH, KY, KBH ve obezitesi olan T2D hastalarında KAH ve obez T2D hastalarında belirgin olmak üzere SGLT-2 inhibitörü tercihinde zamanla artış olduğu gözlemlendi. SGLT-2 inhibitörü artış hızının yüksek olmasına rağmen son kontrolde oransal olarak SGLT-2 inhibitörü kullanımının metformin, insülin ve

DPP-4 inhibitörlerine göre daha düşük olduğu görüldü. Bunun nedeninin SGLT-2 inhibitörlerinin diğer oral antidiyabetikler kadar uzun bir kullanım geçmişinin olmaması, DPP-4 inhibitörlerinin nötr KV etkileri nedeniyle kan şekeri regülasyonunda tercih edilme sıklığının artmış olması, yan etkilerle ilgili çekinceler, mevcut tedavilerle kan şekeri regülasyonunun sağlanmış olması, kişisel özellikler ve GFR'nin uygun olmamasının etkili olduğu söylenebilir. Ayrıca empagliflozin tercihindeki artışın dapagliflozine göre sayısal olarak daha düşük olmasında empagliflozinin Türkiye'de dapagliflozinden yaklaşık 3 yıl sonra ruhsatlanmış olmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

KAH ve KY olan hastalarda ise KV etkinliği kanıtlanmış olan GLP-1 RA'lerinin (semaglutid, liraglutid) Türkiye'de henüz geri ödeme kapsamına alınmamış olması nedeniyle bu açıdan bir değerlendirme yapılamadı.

KBH olan T2D hastalarında DPP-4 inhibitörü linagliptin tercihindeki artışın (%23,7) hipoglisemik yan etkisinin daha az olması ve KBH varlığında GFR doz ayarı gerekmemesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Obezitesi veya KBH olan T2D hastalarında GLP-1 RA tercihinde zamanla artış olduğu, ancak bu artışın yeterli düzeyde olmadığı görüldü. Yeterli düzeyde GLP-1 RA başlanmamasında ise yan etkilerle ilgili çekinceler, mevcut tedavilerle kan şekeri regülasyonunun sağlanmış olması, kişisel özellikler, SUT ile ilgili kısıtlamalar, pazarlama stratejisi ve GFR'nin uygun olmamasının etkili olduğu söylenebilir.

T2DM tedavisinde ulusal ve uluslararası kılavuz önerilerine uymanın tedavi maliyeti, hasta uyumu, diyabet tedavi başarısı, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olacağı düşünülmektedir. T2DM tanılı hastaların takip ve tedavilerinde ulusal ve uluslararası kılavuz önerilerine uygunluğunun değerlendirildiği bu çalışma, hasta takiplerinde yeterli ve yetersiz olduğumuz konular hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamıştır. Sonuçları itibariyle önemlidir ve kılavuz farkındalığını arttıracakı düşünülmektedir. Yapılacak çalışmalara örnek teşkil edecektir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta grupları, daha ayrıntılı veriler ve daha uzun süreler ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Ulusal ve Uluslararası Kılavuzlara Uygunluk

8. ABSTRACT

Evaluation of Compliance with Treatment Recommendations of National and International Guidelines in the Treatment Selection of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at Akdeniz University Endocrinology and Metabolism Policlinic Between January 1, 2018 - March 31, 2020

An important lifestyle disorder, diabetes, has become a global health problem and its prevalence is rapidly increasing all over the world. Therefore, this study based on the importance of evaluating the compliance with national and international guidelines in Type 2 DM treatment;

The medical records of 1100 patients between January 1, 2018 and March 31, 2020 were reviewed. 148 patients were excluded from the study. 382 out of the 952 patients participated in the study (40.1%) were male and 570 (59.9%) were female. The average age was 61.52 years, the average diagnostic age was 48.53 years, the average disease duration was 13.69 years.

In accordance with the guideline recommendations it was observed that 56.8% measurements with stable and target A1c value ($\leq 7\%$) were measured every 3-6 months, lifestyle changes were recommended to the patients during the controls, metformin was preferred as the first choice in 93% of the patients and the treatment arrangement was made in consideration of the guideline recommendations due to drug side effects.

It was observed that patients with a value of A1c $\leq 7\%$ tended to maintain their condition, patients with A1c value $> 7\%$ were more difficult to reach the target A1c ($\leq 7\%$), and in 88,7% of patients with A1c value of $\leq 7\%$ medical treatment changes were not made.

It was observed that our awareness of recording BMI information and hepatosteatosi was insufficient in our hospital.

It can be said that our awareness of osteoporosis screening scans in the risky group is inadequate, but after the osteoporosis is detected, the choice of TZD group medication is avoided.

In patients with CAD, HF, CKD and obesity T2D, especially in patients with CAD and obese T2D there was an increase in the preference of SGLT-2 inhibitor over time.

In patients with CAD and HF, GLP-1 RA (semaglutide, liraglutide) which has proven CV effectiveness has not yet been covered by reimbursement in Turkey, so an assessment could not be made in this respect.

It is thought that the increase in the preference of DPP-4 inhibitor linagliptin (23,7%) in T2D patients with CKD is due to less hypoglycemic side effects and no GFR dose adjustment necessary in the presence of CKD.

T2D patients with obesity or CKD had an increase in the preference of GLP-1 RA over time, but this increase was not sufficient. In the absence of sufficient GLP-1 RA, it can be said that the reservations related to side effects, the fact that blood sugar regulation has been provided with existing treatments, personal characteristics, SUT restrictions, marketing strategy and the lack of GFR appropriate are effective.

This study, which evaluates the suitability of T2D diagnosed patients with national and international guidelines in their follow-up and treatment, has been provided to have an opinion on the issues that we are sufficient and inadequate in patient follow-up. The consequences are important, and it is thought to increase the awareness of the guide. It will set an example for the work to be done. More patient groups, more detailed data and prospective, multi-centric studies are needed with longer periods of time.

Key Words: Diabetes Mellitus, Compliance with National and International Guidelines

9. KAYNAKLAR

1. Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu (2019). 2019; 15-31.
2. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes care. 2017; 40(Supplement 1): 11-24.
3. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 2014; 122(07): 384-6.
4. Cemiyeti TD. Türkiye'de ve Bölge Ülkelerinde Diyabet Sorunu 2013 [Available from: <http://www.diabetcemiyeti.org/c/turkiye-de-ve-bolge-ulkelerinde-diyabet-sorunu>].
5. Öcal EE, Önsüz MF. Diyabet hastalığının ekonomik yükü. Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi. Halk Sağlığı Dergisi 2018; 3(1): 24-31.
6. Hur NW, Kim HC, Nam CM, Jee SH, Lee HC, Suh I. Smoking cessation and risk of type 2 diabetes mellitus: Korea Medical Insurance Corporation Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14(2): 244-9.
7. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos University Medical Journal 2013; 13(3): 368-70.
8. Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. N Engl J Med 2012; 367(14): 1332-40.
9. Moroder L, Musiol HJ. Insulin-From its Discovery to the Industrial Synthesis of Modern Insulin Analogues. Angew Chem Int Ed Engl 2017; 56(36): 10656-69.
10. Karamitsos DT. The story of insulin discovery. Diabetes Research and Clinical Practice 2011; 93: 2-8.
11. Association AD. Science. Progress. Hope. 2020 [Available from: <https://www.diabetes.org/resources/timeline>].
12. Inzucchi SE. Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. UpToDate. 2020.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27 Suppl 1: 5-10.
14. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20(7): 1183-97.
15. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. J Endocrinol Invest 2017; 40(9): 899-909.

16. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *Journal of Endocrinological Investigation* 2017; 40(9): 899-909.
17. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): 14-31.
18. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Supplement 1): 13-28.
19. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine* 2010; 38(11): 602-6.
20. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology* 2018; 14(2): 88-98.
21. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018; 138: 271-81.
22. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Umman Med J* 2012; 27(4): 269-73.
23. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1551-6.
24. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(2): 169-80.
25. Oğuz A, Telci ÖÇ, Tümerdem BÇ. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi (Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir)* 2018; 46(7): 613-23.
26. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(1): 18-23.
27. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11(1): 73-9.
28. Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Löwel H. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the MONICA Augsburg cohort study. *Arch Intern Med* 2002; 162(1): 82-9.
29. Lin S, Naseri T, Linhart C, Morrell S, Taylor R, McGarvey ST, et al. Trends in diabetes and obesity in Samoa over 35 years, 1978-2013. *Diabet Med* 2017; 34(5): 654-61.

30. Cuthbertson DJ, Bell JA, Ng SY, Kemp GJ, Kivimaki M, Hamer M. Dynapenic obesity and the risk of incident Type 2 diabetes: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabet Med* 2016; 33(8): 1052-9.
31. 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): 65-72.
32. Rašlová K. Diabetes and dyslipidemia: Why are they so closely related?. *Vnitr Lek* 2016; 62(11): 908-11.
33. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100(10): 1134-46.
34. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43(1): 103-22.
35. Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res* 2017; 184: 101-7.
36. Chien LC, Li X, Staudt A. Physical inactivity displays a mediator role in the association of diabetes and poverty: A spatiotemporal analysis. *Geospat Health* 2017; 12(2): 528.
37. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 537-44.
38. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18): 1343-50.
39. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393-403.
40. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49(2): 289-97.
41. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(9): 2102-7.
42. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286(10): 1218-27.

43. Kay SJ, Fiatarone Singh MA. The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2006;7(2):183-200.
44. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature* 2003; 423(6940): 599-602.
45. van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002; 136(3): 201-9.
46. Sun Q, Spiegelman D, van Dam RM, Holmes MD, Malik VS, Willett WC, et al. White rice, brown rice, and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Arch Intern Med* 2010; 170(11): 961-9.
47. Liese AD, Weis KE, Schulz M, Toozé JA. Food intake patterns associated with incident type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2009; 32(2): 263-8.
48. Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(2): 348-56.
49. Villegas R, Liu S, Gao YT, Yang G, Li H, Zheng W, et al. Prospective study of dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Chinese women. *Arch Intern Med* 2007; 167(21): 2310-6.
50. Levesque C. Therapeutic Lifestyle Changes for Diabetes Mellitus. *Nurs Clin North Am* 2017; 52(4): 679-92.
51. Türkiye Diyabet Vakfı. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019 (Tip 2 Diyabet Tedavisi); 39-53.
52. Koenigsberg MR, Corliss J. Diabetes Self-Management: Facilitating Lifestyle Change. *Am Fam Physician* 2017; 96(6): 362-70.
53. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2013; 4(4): 114-23.
54. Rich SS, Norris JM, Rotter JI. Genes associated with risk of type 2 diabetes identified by a candidate-wide association scan: as a trickle becomes a flood. *Diabetes* 2008; 57(11): 2915-7.
55. Das SK, Elbein SC. The Genetic Basis of Type 2 Diabetes. *Cellscience* 2006; 2(4): 100-31.
56. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2220-32.
57. Lyssenko V. The transcription factor 7-like 2 gene and increased risk of type 2 diabetes: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(4): 385-92.

58. Prokopenko I, McCarthy MI, Lindgren CM. Type 2 diabetes: new genes, new understanding. *Trends Genet* 2008; 24(12): 613-21.
59. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3230-6.
60. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1): 33-43.
61. White JR, Jr. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectr* 2014; 27(2): 82-6.
62. Quianzon CC, Cheikh IE. History of current non-insulin medications for diabetes mellitus. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2012; 2(3).
63. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152(1): 10-7.
64. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019; 140(7): 294-324.
65. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 2018; 14(6): 491-509.
66. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-89.
67. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1304-11.
68. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011; 378(9786): 182-97.
69. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Supplement 1): 135-51.
70. Malin SK, Kashyap SR. Type 2 Diabetes Treatment in the Patient with Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016; 45(3): 553-64.
71. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morganstein D, Goulis DG. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(10): 3621-34.

72. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2864-83.
73. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(4): 510-33.
74. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469-80.
75. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004; 53 Suppl 3: 16-21.
76. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med* 1998; 15(4): 297-303.
77. Silvio E Inzucchi ML, MD. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. April 30, 2020.
78. Nolen-Doerr E, Stockman MC, Rizo I. Mechanism of Glucagon-Like Peptide 1 Improvements in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Curr Obes Rep* 2019; 8(3): 284-91.
79. Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N, Malloy K, Dixon DL, Sisson EMJDT, et al. Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist 2020; 22(1): 10-8.
80. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(10): 776-85.
81. Kathleen Dungan MD, MD. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate Jun 04, 2020.
82. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(5): 513-9.
83. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): 1020-31.

84. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382(9896): 941-50.
85. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6): 1654-63.
86. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(9): 853-62.
87. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): 103-23.
88. Tip 2 Diyabet Tedavisi. Türkiye Diyabet Vakfı TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019; 39-52.
89. Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşım. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2019; 95-112.
90. Addendum. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl. 1): 111-34. *Diabetes Care* 2020; 43(8): 1977-8.
91. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am* 2017; 101(3): 587-606.
92. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2(Suppl 2): 151-6.
93. Syväne M, Taskinen MR. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 Suppl 1: 20-3.
94. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 6.
95. L'Esperance FA, Jr. Diabetic retinopathy. *Med Clin North Am* 1978; 62(4): 767-85.
96. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015; 6(3): 456-80.
97. Wassay SAM, Dar FJ, Saleh AK, Mansoor I. Role of therapeutic plasma exchange in the treatment of severe hypertriglyceridemia: an experience. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2017; 8(12): 169-72.

98. Winocour PH. Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care. *Diabet Med* 2018; 35(3): 300-5.
99. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 150.
100. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 260-5.
101. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BioMed Research International* 2017; 2017: 7839101.
102. Almourani R, Chinnakotla B, Patel R, Kurukulasuriya LR, Sowers J. Diabetes and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Diab Rep* 2019; 19(12): 161.
103. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy 2019; 380(24): 2295-306.
104. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311-22.
105. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-44.
106. ADA. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1): 64-74.
107. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23): 2247-57.
108. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228-39.
109. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380(4): 347-57.
110. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in

patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(8): 606-17.

111. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317-26.
112. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232-42.
113. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372(23): 2197-206.
114. ADVANCE Coll Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-72.
115. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1): 48-56.
116. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Cardiol* 2017; 120(1s): 37-47.
117. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117-28.
118. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644-57.
119. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): 105-18.
120. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): 86-104.
121. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): 90-102.
122. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323.

123. Paneni F, Lüscher TF. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. *Am J Cardiol* 2017; 120(1s): 17-27.
124. Deborah J Wexler M, MSc. Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Feb 28, 2020.
125. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279-89.
126. 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.
127. Low Wang CC, Blomster JI, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Fowkes FGR, et al. Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease: The EUCLID Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(25): 3274-84.
128. Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: Determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62(4): 306-14.
129. Diyabetli Hastalarda Standart Bakım İlkeleri. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2019; 33-42.
130. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): 124-38.
131. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): 135-51.
132. American Diabetes Association. 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl 1): 57-63.
133. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): 73-85.
134. American Diabetes Association. 11. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): 119-25.
135. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): 61-70.

136. American Diabetes Association. 11. Older Adults. Diabetes Care 2017; 40(Suppl 1): 99-104.
137. Diyabetik Hastaya Kapsamlı Yaklaşım. Türkiye Diyabet Vakfı TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2019; 157-64.
138. ADA. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): 48-65.
139. ADA. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): 66-76.
140. Diyabetes Mellitus Tanı Sınıflama ve İzlem İlkeleri. Türkiye Diyabet Vakfı TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2019:15-26.
141. Bianchi C, Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes--outcome-lessons learned from large clinical trials. The review of diabetic studies. Rev Diabet Stud 2011; 8(3): 432-40.
142. ADA. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): 98-110.
143. ADA. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): 152-62.
144. ADA. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): 89-97.
145. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği DDM Çalışma ve Eğitim Grubu). Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 12. Baskı 2019; 54-69.
146. ADA. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): 37-47.
147. Osteoporoz Tanısı ve Kırık Riskinin Değerlendirilmesi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019:10-20.
148. Diyabetin Akut Komplikasyonları. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2019:126-41.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2020

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Mustafa Kemal BALCI	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	2018-2020 Yılları Arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde Takip Edilen Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastaların Tedavi Seçiminde Ulusal ve Uluslararası Kılavuzların Medikal Tedavi Önerilerine Uygunluğunun Değerlendirilmesi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:KAEK- 395	Tarih: 12.06.2020
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M.Leyent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İMAN
Üye

Prof.Dr.Gülüm Özge BAYSAĞ
Üye

Prof.Dr.Dilge KARSLI
Üye

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye

Doç.Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Nusret YILMAZ
Üye

Dr.Önal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)