

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARIN TEDAVİSİNDE KILAVUZLARA NE KADAR UYGUN HAREKET EDİYORUZ?

HOW DO WE FOLLOW THE GUIDELINES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES?

İlkim Deniz TOPRAK¹ , Özlem KANDEMİR ALİBAKAN² , Betül KÖSTEK² , Mehmet Alptekin ACAR² , İpek Bilge ASLAN² , Uğur YILMAZ² , Hasan ERUZUN³ , Yücel ARMAN² , Tufan TÜKEK⁴ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Samsun, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: İ.D.T. 0000-0002-9320-1252; Ö.K.A. 0000-0002-5452-6273; B.K. 0000-0002-2666-2470; M.A.A. 0000-0003-0784-8410; İ.B.A. 0000-0001-5253-4336; U.Y. 0000-0001-9398-5774; H.E. 0000-0003-0355-1820; Y.A. 0000-0002-9584-6644; T.T. 0000-0002-4237-1163

Cite this article as: Toprak ID, Kandemir Alibakan O, Kostek B, Acar MA, Aslan IB, Yilmaz U, et al. How do we follow the guidelines in the treatment of patients with type 2 diabetes? J Ist Faculty Med 2021;84(3):369-75. doi: 10.26650/IUITFD.2021.828573

ÖZET

Amaç: Biz bu çalışma ile, Tip 2 diabetes mellitusta (DM) güncel tedavi yaklaşımları ve hedeflere yönelik hekimlerin farkındalığını artırmak için retrospektif olarak kılavuzlara uygunluğu araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, kesitsel, analitik bir çalışma olarak tasarlandı. Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Tip 2 DM nedeniyle tedavi alan hastalar, randomize olarak tespit edildi. Hastaların son bir yıllık takiplerindeki laboratuvar değerleri, eşlik eden hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 1154 hasta dahil edilmiştir. Üç ayda bir düzenli kontrole gelenler ile gelmeyenler karşılaştırıldığında, başlangıç hemogloblin A1c (HbA1c) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaz iken (%7,83±%1,94 ve %7,99±%1,97), bir yılın sonunda, düzenli kontrole gelenlerin HbA1c değerleri kontrole gelmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü (%7,18±%1,85 ve %7,91±%1,96). Toplam 1154 hastanın, 887'si (%76,8) düzenli olarak metformin kullanmaktaydı. Hastalarımızın 149'unda, başlangıç HbA1c düzeyi %10'un üzerinde idi ve bu hastaların 120'sine (%80,5) insülin tedavisi hemen başlanmıştır.

Sonuç: Tip 2 diyabetli hastalarda takip sıklığı, metformin ve insülin tedavisinin düzenlenmesi konusunda genel olarak kılavuzlara uyumun iyi olduğu ancak yeni anti-diyabetik ilaç grupları olan GLP-1 reseptörü agonisti veya SGLT2 inhibitörlerinin kullanım oranlarının düşük olduğu ve statin tedavisi ile hedeflenen sonuç-

ABSTRACT

Objective: We aimed to retrospectively investigate compliance with guidelines in order to increase the awareness of physicians towards current treatment approaches and goals in Type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and Method: Our study was designed as a retrospective, cross-sectional, analytical study. Patients who received treatment for Type 2 DM between January 2018 and January 2019 were randomly identified. Laboratory values, accompanying diseases, and medications used by the patients in their last one-year follow-up were recorded.

Results: A total of 1,154 patients were included in the study. When the patients who came for regular check-ups every three months and those who did not were compared, there was no statistically significant difference between the initial hemoglobin A1c (HbA1c) and the final values (7.83±1.94% and 7.99±1.97%). At the end of one year, HbA1c values were statistically significantly lower than those of patients who did not come for control (7.18±1.85% and 7.91±1.96%). 887 (76.8%) of a total of 1154 patients were using metformin regularly. In 149 of our patients, the initial HbA1c level was above 10% and insulin treatment was started immediately in 120 (80.5%) of these patients.

Conclusion: In patients with Type 2 Diabetes, the frequency of follow-up and regulation of metformin and insulin treatment is generally good, but the use of GLP-1 receptor agonists or SGLT2 inhibitors, which are new anti-diabetic drug groups, is low. The

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: hasanerezun@gmail.com

Başvuru/Submitted: 25.11.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 06.01.2021 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 13.03.2021 • **Kabul/Accepted:** 13.04.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 13.07.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

lara ulaşılamayan dislipidemik hastalarda ikincil tedavi eklenmesi oranlarının çok düşük olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet tedavisi, kılavuzlar, diyabet, insülin

rate of adding secondary therapy in dyslipidemic patients who do not achieve the targeted results with statin therapy has been found to be very low.

Keywords: Treatment of diabetes, guidelines, diabetes, insulin

GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (DM) toplumda sıklığı giderek artan genel bir sağlık sorunudur. Diyabetin komplikasyonlarının vücudun hemen hemen her dokusunu etkilediği ve diyabetin kardiyovasküler morbidite ve mortalite, körlük, böbrek yetmezliği ve amputasyonların en önde gelen nedeni olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle bu hastalıkta terapötik müdahale için en iyi stratejileri tasarlamak hayati önem taşımaktadır (1, 2). Tüm dünyada bu hastalığın yönetimi için çeşitli kılavuzlar yayımlanmakta ve sıklıkla her sene güncellenmektedir. Özellikle son yıllarda çeşitli antidiyabetik ilaçların piyasaya sürülmesiyle hekimlerin ilaç alternatifleri çoğalmıştır. Bu hususta 2019 yılında yayımlanan American Diabetes Association (ADA) kılavuzunda metforminin ilk seçenek olması; hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyi %10' un üzerinde olan hastalarda erken insülin tedavisine başlanması; aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan diyabetik hastalarda kardiyovasküler yararı kanıtlanmış olan sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörlerinden veya glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptörü agonistlerinin anti-hiperglisemik tedavinin bir parçası olması; kronik böbrek hasarı olan diyabetik hastalarda SGLT2 inhibitörü ya da GLP-1 reseptör agonistinin progresyonu azaltmasından dolayı tedaviye eklenmesi; hipertansif diyabetik hastalarda antihipertansif tedavide öncelikle anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB), tiazid grubu diüretikler, ya da dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörlerinin başlanması; aterosklerotik kalp hastalığı olan diyabetik hastalarda maksimum doz statin tedavisine rağmen serum LDL değeri kolesterol 70 mg/dL ve üzerinde ise tedaviye ezetimib veya Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörü gibi ek LDL-düşürücü tedavinin eklenmesi önerilmektedir (3).

Biz bu çalışma ile, Tip 2 DM güncel tedavi yaklaşımları ve hedeflere yönelik hekimlerin farkındalığını artırmak için retrospektif olarak kılavuzlara uygunluğu araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız gözleme dayalı, retrospektif, kesitsel, analitik bir çalışma olarak dizayn edildi. 01 Ocak 2018 ile 01 Ocak 2019 tarihleri arasında Tip 2 DM nedeniyle tedavi alıp, üçüncü basamak sağlık merkezinde, iç hastalıkları hekimlerince takip edilen hastalar, hastane işletim sistemi

üzerinden tespit edildi. Bunun için Tip 2 DM tanısıyla iç hastalıkları polikliniklerine başvuran ya da iç hastalıkları servisinde yatan tüm hastalar incelendi. Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra Tip 2 DM tanılı hastaların son bir yılda kullanmış oldukları ilaçlar incelendi. İlaç tedavisinde hastaların bir ilacı düzenli olarak zamanında aldığı tespit edildiğinde o ilacı kullanmış olduğu kabul edilmiştir.

Veri toplama alanında deneyimli hekimler tarafından, hastane işletim sistemi üzerinden tespit edilen hastaların yaş, cinsiyet, son bir yılda kullanmakta oldukları tüm ilaçları, kronik böbrek hasarı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, kronik karaciğer hastalığı varlığı açısından bilgileri hastanemiz sisteminden retrospektif olarak tespit edildi. Tip 2 DM tanılı hastaların kontrol süreleri genel olarak üç ayda bir olarak önerildiği için, hastaların kontrole gelme periyodları kaydedildi. Kronik böbrek hasarı için kreatinin değerlerine göre değerlendirme yapıldı. Kreatinin değeri ile hastanemizde otomatik olarak laboratuvarında hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değeri 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olan ve bu değer en az iki ay süreyle idame ettiğinin gösterildiği hastalar kronik böbrek hastalığı mevcut olarak kabul edildi. Periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık varlığı için hastanın kayıtlı görüntülemeleri ve girilen tanılar kontrol edildi. Görüntülemelerde hastalık tespit edilmişse ya da tanı kodu girilmiş ve buna yönelik asetilsalisilik asit ya da antiplatelet ajanlar başlanmışsa hastalık mevcut olarak değerlendirilmiştir. Koroner arter hastalığı için hasta üzerine hastanemiz sisteminde kayıtlı koroner anjiyografiler incelenmiş, raporlarda hastalık tespit edilmişse ya da tanı kodu girilmiş ve buna yönelik ACE inhibitörü, ARB, beta blokör, asetilsalisilik asit ve/veya antiplatelet kullanımı bulunuyorsa hastalık mevcut olarak değerlendirilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı için siroz tanısı girilmiş olan hastalar hastalık mevcut olarak kabul edilmiştir.

Hastalar eşlik eden komplikasyonlara göre dört gruba ayrıldı.

Grup 1: Periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık varlığı ve/veya koroner arter hastalığı olan hastalar, grup 2: Kronik böbrek hasarı olan hastalar, grup 3: Karaciğer yağlanması ya da kronik karaciğer hastalığı olan hastalar ve grup 4: Bu hastalıklardan herhangi birinin eşlik etmediği Tip 2 diyabetli hastalar. Her grubun kullanmış olduğu tüm ilaçların Statistical Package for Social Sciences (SPSS, version 20) programında ortalama tercih edilme oranı he-

saplanmış ve her grup için ortalama olarak en sık tercih edilmiş ilaç grubu tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların hastanemiz sisteminde kayıtlı olan ultrasonografi/bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans incelemelerinden herhangi birinde hepatosteatoz tespit edilenler not edilmiştir.

Ayrıca hastaların hastanemiz sisteminde kayıtlı olan en az iki ölçümde LDL Kolesterol düzeyi >70 mg/dL olan ve trigliserit düzeyi >150 mg/dL olan hastalardaki statin ve fenofibrat kullanımını değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizler

Elde edilen veriler istatistiksel analiz yapılmak üzere SPSS (version 20) programına yüklendi. SPSS programında tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD) olarak ifade edildi ve normal olmayan dağılıma sahip değişkenler medyanlar ile bildirildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak sunulmuştur. İki grup arasında verileri karşılaştırmak için iki bağımsız örnek t-testi yapıldı. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 1154 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 744 (%64,5)'ü kadın, 410 (%35,5)'u ise erkekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları $60,34 \pm 11,78$ (dağılım: 19-94 yaş) olarak saptandı. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, kadın ($61,22 \pm 11,07$) ve erkekler ($58,74 \pm 12,82$) arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,001$).

Çalışmaya dahil edilen 1154 hastanın sadece 313'ü (%27,1) son bir yıl içinde, üç ayda bir düzenli olarak kontrollere gelmişti. Üç ayda bir düzenli kontrole gelenler ile gelmeyenler karşılaştırıldığında, her iki grubun başlangıç HbA1c değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yokken, bir yılın sonunda, düzenli kontrole gelenlerin HbA1c değerleri kontrole gelmeyenlere göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha düşüktü.

Toplam 1154 hastanın, 887'si (%76,8) düzenli olarak metformin kullanmakta idi. Hastalarımızın 149'unda, başlangıç HbA1c düzeyi %10'un üzerinde idi ve bu hastaların 120'sine (%80,5) insülin tedavisi hemen başlanmıştı.

Hastaların kronik hastalıkları kaydedildi. Hastaların 414'ünde (%35,8) kardiyovasküler hastalık, 190'ında kro-

Tablo 1: Üç ayda bir kontrole gelen hastalar ile gelmeyenlerin HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması

	Üç ayda bir düzenli kontrole gelenler (n=313)	Üç ayda bir düzenli kontrole gelmeyenler (n=841)	P
Başlangıç HbA1c	7,83±1,94	7,99±1,97	0,075
Son HbA1c (Bir yılın sonunda)	7,18±1,85	7,91±1,96	0,001

Tablo 2: Eşlik eden kronik hastalıkların varlığına göre kullanılan ilaçların dağılımı

	Kardiyovasküler hastalık (n=414)	Kronik böbrek hasarı (n=190)	Hepatosteatoz (n=612)	Sadece diyabet (n=332)
Metformin, n (%)	298 (71,9)	89 (46,8)	485 (79,2)	266 (80,1)
İnsülin, n (%)	213 (51,4)	118 (62,1)	252 (41,1)	132 (39,7)
Sulfonilüre, n (%)	74 (17,8)	21 (11,0)	131 (21,4)	56 (16,8)
Glitazon, n (%)	26 (6,3)	13 (6,8)	53 (8,6)	28 (8,4)
Alfa glikozidaz inhibitörleri, n (%)	23 (5,5)	9 (4,7)	28 (4,6)	17 (5,1)
GLP-1 reseptör agonisti (Liraglutid- Eksenatid), n (%)	12 (2,9)	2 (1,0)	23 (3,7)	7 (2,1)
DPP4 inhibitörleri, n (%)	285 (68,7)	140 (73,6)	286 (46,7)	171 (51,5)
SGLT2 inhibitörleri (Empagliflozin Dapagliflozin), n (%)	77 (18,6)	14 (7,3)	139 (22,7)	65 (19,6)
ACE inh- ARB, n (%)	279 (67,4)	128 (67,3)	356 (58,1)	157 (47,2)
Statin, n (%)	329 (79,4)	90 (47,3)	287 (46,9)	132 (39,7)
Fibrat, n (%)	33 (7,9)	15 (7,9)	54 (8,8)	22 (6,6)

nik böbrek hasarı, 612'sinde (%53) hepatosteatoz ve 20'sinde (%1,7) kronik karaciğer hastalığı vardı. Hastalarımızın 332'sinde (%28,7) eşlik eden kronik bir hastalık saptanmadı. Bu farklı gruplarda ilaç kullanım oranları Tablo 2'de özetlenmiştir. Kardiyovasküler hastalıkları ya da hepatosteatozu olan ya da eşlik eden başka bir kronik hastalığı olmayan hastalarda en sık kullanılan ilaç metformin idi. Ancak metformin kullanımı, kronik böbrek hastalığı olanlarda diğer gruplara göre düşüktü. Kronik böbrek hastalığı olanlarda, insülin kullanımı diğer gruplara göre yüksekti. GLP-1 reseptör agonistleri en sık kardiyovasküler hastalıkları ya da hepatosteatozu olan hastalarda kullanılmakta idi; ancak genel kullanım oranları %2 civarında idi. SGLT 2 inhibitörleri de en az oranda kronik böbrek hasarı olan hastalarda tercih edilmekte idi.

Toplam 414 hastada eşlik eden aterosklerotik kardiyovasküler hastalık tespit edilmişti ve bunların 12'si GLP-1 reseptör agonisti ve 77'si SGLT2 inhibitörlerinden birini kullanıyordu (toplam 99 hasta, %23,9). Aterosklerotik hastalığı olan 414 hastanın, 329'u (%79,4) statin tedavisi altında idi ancak bunların 180'inde (%54,7) tedaviye rağmen LDL kolesterol düzeyi 70 mg/dL'nin üzerinde idi. Bu hastaların sadece 24'ü (%13,3) statin tedavisine ek ikincil bir tedavi almakta idi.

Hastaların 190'ında eşlik eden kronik böbrek hasarı tespit edilmişti ve bunların sadece 2'si GLP-1 reseptör agonisti ve 14'ü SGLT2 inhibitörlerinden birini kullanıyordu (toplam 16 hasta, %8,4).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Toplam 1154 diyabetik hastanın bir yıllık takiplerinin incelendiği bu çalışmada; 1) Hastaların yaklaşık sadece dörtte birinin üç ayda bir düzenli olarak kontrollere geldiği; 2) Üç ayda bir düzenli kontrole gelenlerin bir yılın sonunda HbA1c değerlerinin kontrole gelmeyenlere göre istatistiksel anlamlı şekilde daha düşük olduğu; 3) En sık kullanılan anti-diyabetik ajanın %76,8 oranı ile metformin olduğu ve metformin kullanımının kronik böbrek hastalığı olanlarda diğer gruplara göre daha düşük olduğu; 4) Başlangıç HbA1c düzeyi %10'un üzerinde olan hastaların %80,5'inde insülin tedavisine hemen başlandı; 5) Kronik böbrek hastalığı olanlarda, insülin kullanımının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu; 6) GLP-1 reseptör agonistlerinin en sık kardiyovasküler hastalıkları ya da hepatosteatozu olan hastalarda kullanılmakta olduğu; ancak genel kullanım oranlarının %2 civarında olduğu; 7) Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık tespit edilen hastaların %23,9'unun GLP-1 reseptörü agonisti veya SGLT2 inhibitörlerinden birini kullandığı ancak bu oranın kronik böbrek hasarı olan hastalarda %8,4 olduğu; 8) Hastaların yaklaşık %65'inin ACE inhibitörü ya da ARB tedavisi almakta olduğu; 9) Aterosklerotik hastalığı olan hastaların büyük çoğunluğunun statin tedavisi almakta olduğu, ancak bunların yarıdan fazlasında tedaviye rağmen LDL

kolesterol düzeyinin 70 mg/dL'nin üzerinde olduğu ve bu hastaların sadece %13,3'ünün ikincil bir dislipidemi tedavisi aldığı tespit edilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, yetişkinler arasında diyabetin küresel yaygınlığı 1980'de %4,7'den 2018'te %8,5'e yükselmiştir (4). Bu sayı giderek artmaktadır. Diyabet sadece yaşam kalitesini ve beklenen yaşam süresini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda körlüğe, böbrek yetmezliğine, miyokard enfarktüsüne, felce ve uzuvların kesilmesi gerekliliğine yol açan bir dizi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların ana nedenidir. Bu nedenle dünya çapında diyabetle ilişkili komplikasyonların yükü önemli bir sağlık sorunudur (5).

Genel olarak kılavuzlar, diyabetik hastaların her üç ayda bir izlenmesini önermektedir (6, 7). Tip 2 diyabetli hastalarda, düzenli takibin daha düşük glisemik yük ve daha düşük komplikasyon insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8-10). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da üç ayda bir düzenli kontrole gelenlerin bir yılın sonunda HbA1c değerlerinin kontrole gelmeyenlere göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Metformin, tüm dünyada Tip 2 DM için önerilen ilk tedavidir (11). Glisemik faydalarının yanında, metformin tipik olarak kilo alımına veya hipoglisemiye neden olmaz ve daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da en sık kullanılmakta olan anti-diyabetik ajanın %76,8 oranı ile metformin olduğu tespit edildi. Metforminin, laktik asidoz riski nedeniyle, ilacın atılımını bozabilecek kronik böbrek hastalığı durumunda dikkatli kullanılması önerilmektedir. Ancak literatürde, metformin ve laktik asidoz arasında net bir ilişki kurulamamıştır ve özellikle hafif ve orta dereceli kronik böbrek hastalarında güvenli olduğu bildirilmektedir (13-16). Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı olanlar, hastalığın derecesine göre sınıflandırılmadı, bu çalışmanın kısıtlamalarından biridir. Bizim çalışmamızda da metformin kullanımının kronik böbrek hastalığı olanlarda diğer gruplara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Tüm hastalarda metformin kullanımı %70-80 arasında iken, kronik böbrek hastalığı olanların yarısından azı metformin kullanılmaktadır. Bu da, genel olarak bu konuda kılavuzlara uyulduğunu göstermektedir.

Hemoglobin A1c değeri, önceki 8-12 hafta boyunca ortalama gliseminin bir ölçüsüdür ve diyabetli hastalarda metabolik kontrolün izlenmesinde "altın standart" olarak kabul edilir. Tip 2 diabetes mellitustan sorumlu olan ana patofizyolojik kusurlar, β hücre disfonksiyonu ve azalmış insülin duyarlılığıdır. Pankreas β hücresi disfonksiyonu, diyabetin başlangıcından itibaren disgliseminin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Hemoglobin A1c düzeyindeki bir artışa genellikle pankreas β hücre fonksiyonunda bir düşüşün eşlik ettiği bildirilmiştir (17-19). Bu nedenle 2019 yılında yayımlanan ADA kılavuzunda HbA1c düzeyi

%10'un üzerinde olan hastalarda erken insülin tedavisine başlanması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda da HbA1c düzeyi %10'un üzerinde olan hastaların %80,5'inde insülin tedavisine başlandığı tespit edilmiştir. Haymana ve ark'nın yapmış olduğu çalışmada insülin kullanım oranları %44,8 olarak saptanmıştır (20). Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak Haymana ve ark. HbA1c seviyesine göre hastaları gruplandırmamışlardır. Bizim çalışmamızda insülin kullanmakta olan hastaların toplam hasta sayısına oranı %43,7 idi ve bu oran Haymana ve ark'nın çalışmasında saptanmış oran ile yakınlık göstermektedir (20).

Glukagon benzeri peptid-1, nöroproteksiyon, artmış bilişsel işlev, kardiyolojik koruma, hipertansiyonun düzenlenmesi ve inflamasyondan korunma gibi çeşitli farmakolojik etkileri olan inkretin bir hormondur. En güçlü etkileri, kan şekeri kontrolüne ilişkin Tip-2 diyabetli hastalarda glikoza bağlı insülinotropik ve glukagonostatik etkiler, hücre proliferasyonunun uyarılması, artırılmış insülin salgılanması ve kilo alımının azalmasıdır. Son dönemde yapılan çalışmalarda liraglutid, semaglutid ve albuglutidin majör advers kardiyak olay riskini azalttığı gösterilmiştir (21, 22). Ayrıca liraglutidin steatohepatit patogenezinde anahtar metabolik organlarda metabolik disfonksiyonu, insülin direncini ve lipotoksitesiyi azalttığı gösterilmiştir (23). Bizim çalışmamızda da GLP-1 reseptör agonistlerinin en sık kardiyovasküler hastalıkları ya da hepatosteatozu olan hastalarda kullanılmakta olduğu; ancak genel kullanım oranlarının %2 civarında olduğu bulunmuştur. Bu düşük oran, büyük ihtimalle, ilacın kullanım şeklinin enjeksiyon yolu ile olmasından, pahalı olmasından ve ülkemizde geri ödemeye ilişkin iç hastalıkları uzman hekimlerinin yetki kısıtlılığından kaynaklanmaktadır.

Yine çalışmamızda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık tespit edilen hastaların yaklaşık dörtte biri GLP-1 reseptör agonisti veya SGLT2 inhibitörlerinden birini kullanmakta idi. Kılavuzlarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda önerilen bu ilaçların kullanım oranının dörtte birde kalmasının sebebi, bu ilaçların günlük pratikte son yıllarda kullanılmaya başlanması ve fiyatlarının yüksek olması ile açıklanabilir. Ülkemizde SGLT2 inhibitörlerinin geri ödemeye ilişkin iç hastalıkları uzman hekimlerine yetki verilmesi yakın zamanda yürürlüğe girerken GLP-1 agonistleri için bu durum söz konusu değildir. SGLT2 inhibitörleri için kullanım oranının giderek artması muhtemeldir. Ayrıca, kronik böbrek hasarı olan Tip 2 diyabet hastalarında SGLT2 inhibitörü ya da GLP-1 reseptör agonistinin progresyonu azaltmasından dolayı tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Ancak çalışmamızda kronik böbrek hastalığı olan hastalarda bu ilaçların kullanım oranı %8 civarında bulunmuştur. Biz bu çalışmada kronik böbrek hasarını GFR değerinin 60 ml/dk/1,73 m²'nin altında olması ve bu durumun üç ay boyunca sebat etmesi olarak kabul ettik. Kılavuzlarda önerilen bu ilaçların düşük kullanım oranları yine ilacın kullanıma yeni girmiş olmasına ve fi-

yatına bağlanabilir. Bu çalışmada sadece kronik böbrek hasarına bakıldı, GFR değerlendirilmedi. Dolayısıyla GFR 30'un altında SGLT2 inhibitörü kontraendike olduğu için kronik böbrek hasarı olan hastalarımızda SGLT2 inhibitörü kullanımını %8 olarak düşük saptamış olabiliriz. Asya'da yapılan kapsamlı bir çalışmada, Tip 2 DM tedavisi için yeni ilaç başlanan 3.917.551 hastanın 249.348'inde (%6,3) SGLT2 inhibitörlerinin tercih edildiği bildirilmiştir (24). Bu ilaçlarla ilgili özellikle kardiyovasküler olaylardaki etkinlikleri ile ilgili çalışmalar arttıkça, ilaçların kullanımının da hem ülkemizde hem de tüm dünyada daha da artacağı inancındayız.

Son kılavuzlarda hipertansif diyabetik hastalarda antihipertansif tedavide öncelikle ACE inhibitörü, ARB'ler, tiazid grubu diüretikler, ya da dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörlerinin başlanması önerilmektedir. Biz çalışmamızda hastalarımızda hipertansiyon varlığını kaydetmedik. Ancak ilaç kullanım oranlarına bakıldığında, çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %65'inin ACE inhibitörü ya da ARB tedavisi almakta olduğu tespit edilmiştir. Eşlik eden aterosklerotik kalp hastalığı ya da kronik böbrek hastalığı olanlarda ACE-inhibitörü ya da ARB kullanım oranları yaklaşık %67 civarında iken, bu oran eşlik eden hastalığı olmayanlarda %47 civarında bulunmuştur. Bu konuda genel olarak kılavuzlara uyulduğunu düşünmekteyiz.

Kılavuzlarda lipid profili normal olan diyabetik bir hastada en az yılda bir defa lipid profili görülmesi gerektiği önerilmektedir (6). Bu hususta çalışmamızın diğer önemli bulgusu da aterosklerotik hastalığı olan diyabetik hastaların büyük çoğunluğunun (%79,4) statin tedavisi almakta olduğu, ancak bunların yarısından fazlasında (%54,7) tedaviye rağmen LDL kolesterol düzeyinin, istenen değer olan 70 mg/dL'nin üzerinde olduğu tespitidir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Özellikle, Tip 2 diyabetli hastaların büyük bir kısmında lipid metabolizması anormallikleri görülmektedir (25, 26).

Diyabet hastaları, kardiyovasküler hastalıklar için artmış risklerine katkıda bulunan daha aterojenik bir lipid profiline sahiptir. Statinler diyabette birinci basamak tedavilerdir ve hastaların büyük çoğunluğu statinlerden fayda görür (6, 27, 28). Çalışmamızda da hastaların yaklaşık %80'ine statin tedavisi başlanmıştı ancak hastalarımızın yarısından azında hedeflenen LDL düzeylerine ulaşılabilmisti. Bunun nedeni toplumumuzun genetik özellikleri, yeme alışkanlıkları ya da egzersiz yetersizliği olabilir. Bir diğer açıdan değerlendirildiğinde de iç hastalıkları uzman hekimlerinin reçetelerine ilişkin yüksek doz statin SGK geri ödeme kapsamında olmadığından doktorların ilaç dozunu arttırmada ya da yeni tedaviler eklemede zorlandıkları düşünülebilir. Ayrıca sosyal medya ile gündeme gelen yan etkiler hastaların ilacı kabul etmede direnç göstermelerine sebep olmaktadır. Bu konuda daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle retrospektif bir dizayn olması nedeniyle hasta dataları geriye dönük olarak taranmıştır; bu da bazı verilere ulaşmamızı kısıtlamış ve hasta sayımızı düşürmüştür. Hastalar yaşa göre ya da eşlik eden hastalıklarının derecesine göre gruplandırılmamıştır. Sadece eşlik eden hastalık varlığı kaydedilmiştir. Kan basıncı ölçümü olmadığından hastalar hipertansiyon açısından detaylı incelenememiştir.

Sonuç olarak; biz bu çalışmada günlük pratikte, Tip 2 diyabet tedavisinde kılavuzlara ne kadar uyum sağladığımızı araştırmayı amaçladık ve bu hastalarda takip sıklığı, metformin ve insülin tedavisinin düzenlenmesi, ACE inhibitörü ya da ARB tedavilerinin başlanması konusunda genel olarak kılavuzlara uyumun iyi olduğu ancak yeni anti-diyabetik ilaç grupları olan GLP-1 reseptörü agonisti veya SGLT2 inhibitörlerinin kullanım oranlarının hala düşük olduğu ve statin tedavisi ile hedeflenen sonuçlara ulaşamayan dislipidemik hastalarda ikincil tedavi eklenmesi oranlarının çok düşük olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler, diyabetik hastalarda tedavi rejimimizi düzenlemede ve yeni tedavi stratejileri oluşturmada bize ışık tutacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 19.02.2019, No: 1141).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- İ.D.T., Ö.K.A.; Veri Toplama- M.A.A., B.K.,U.Y., H.E., Ö.K.A., İ.B.A.; Veri Analizi/Yorumlama- Y.A., İ.D.T.,H.E.; Yazı Taslağı- İ.D.T., Y.A., Ö.K.A., M.A.A., B.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- T.T., Y.A., H.E., U.Y., İ.B.A.; Son Onay ve Sorumluluk- İ.D.T., Ö.K.A.,B.K., M.A.A., İ.B.A.,U.Y., H.E., Y.A., T.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Clinical Research Ethical Committee of the Health Sciences University, Okmeydanı Training and Research Hospital (Date: 19.02.2019, No: 1141).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- İ.D.T., Ö.K.A.; Data Acquisition- M.A.A., B.K.,U.Y., H.E., Ö.K.A., İ.B.A.; Data Analysis/Interpretation- Y.A., İ.D.T., H.E.; Drafting Manuscript- İ.D.T., Y.A., Ö.K.A., M.A.A., B.K.; Critical Revision of Manuscript-

T.T., Y.A., H.E., U.Y., İ.B.A.; Final Approval and Accountability- İ.D.T., Ö.K.A.,B.K., M.A.A., İ.B.A.,U.Y., H.E., Y.A., T.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kleinberger JW, Pollin TI. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1346(1):45-56. [CrossRef]
2. Schmidt AM. Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(1):e1-8. [CrossRef]
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2019;37(1):11-34. [CrossRef]
4. World Health Organization. WHO Fact Sheets on Palliative Care. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
5. Kanter JE, Bornfeldt KE. Impact of Diabetes Mellitus. *ArteriosclerThrombVasc Biol* 2016;36(6):1049-53. [CrossRef]
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020 14. Baskı (Çevrimiçi Yayın): 25 Haziran 2020 (Güncellenmiş Baskı). (Erişim Tarihi: 01.07.2020, http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf)
7. Sekimoto M, li M. Supplier-Induced Demand for Chronic Disease Care in Japan: Multilevel Analysis of the Association between Physician Density and Physician-Patient Encounter Frequency. *Value Health Reg Issues* 2015;6:103-10. [CrossRef]
8. Anjana RM, Shanthirani CS, Unnikrishnan R, Mugilan P, Amutha A, Nair HD, et al. Regularity of follow-up, glycemic burden, and risk of microvascular complications in patients with type 2 diabetes: a 9-year follow-up study. *Acta Diabetol* 2015;52(3):601-9. [CrossRef]
9. Javorsky E, Robinson A, Boer Kimball A. Evidence-based guidelines to determine follow-up intervals: a call for action. *Am J Manag Care* 2014;20(1):17-9.
10. Hu M, Zhou Z, Zeng F, Sun Z. Effects of frequency of follow-up on quality of life of type 2 diabetes patients on oral hypoglycemics. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(9):777-82. [CrossRef]
11. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S4-5. [CrossRef]
12. Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update, Comparative Effectiveness Reviews 173. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2016 Apr. Report No.: 16-EHC013-EF.
13. Tuot DS, Lin F, Shlipak MG, Grubbs V, Hsu CY, Yee J, et al. CDC CKD Surveillance Team. Potential Impact of Prescribing Metformin According to eGFR Rather Than Serum Creatinine. *Diabetes Care* 2015;38(11):2059-67. [CrossRef]
14. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312(24):2668-75. [CrossRef]

15. Flory JH, Hennessy S. Metformin use reduction in mild to moderate renal impairment: possible inappropriate curbing of use based on food and drug administration contraindications. *JAMA Intern Med* 2015;175(3):458-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron CB, Stanifer JW, Mock CK, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017;166(3):191-200. [\[CrossRef\]](#)
17. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of β -cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2354-66. [\[CrossRef\]](#)
18. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31(8):1473-8. Erratum in: *Diabetes Care* 2009;32(1):207. [\[CrossRef\]](#)
19. Hou X, Liu J, Song J, Wang C, Liang K, Sun Y, et al. Relationship of Hemoglobin A1c with β Cell Function and Insulin Resistance in Newly Diagnosed and Drug Naive Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res* 2016;2016:8797316. [\[CrossRef\]](#)
20. Haymana C, Sonmez A, Demirci I, Yaylalı GF, Nuhoglu İ, Sancak S, et al., TEMD Study Group. Patterns and preferences of antidiabetic drug use in Turkish patients with type 2 diabetes - A nationwide cross-sectional study (TEMD treatment study). *Diabetes Res Clin Pract* 2021;171:108556. [\[CrossRef\]](#)
21. Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomed Pharmacother* 2018;108:952-62. [\[CrossRef\]](#)
22. Andrikou E, Tsioufis C, Andrikou I, Leontsinis I, Tousoulis D, Papanas N. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: An update. *Hellenic J Cardiol* 2019;60(6):347-51. [\[CrossRef\]](#)
23. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2016;64(2):399-408. [\[CrossRef\]](#)
24. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(23):2628-39. [\[CrossRef\]](#)
25. Sillars A, Sattar N. Management of Lipid Abnormalities in Patients with Diabetes. *Curr Cardiol Rep* 2019;21(11):147. [\[CrossRef\]](#)
26. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB Sr. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care* 2008;31(8):1582-4. [\[CrossRef\]](#)
27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81. [\[CrossRef\]](#)
28. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(2):e38-81. Erratum in: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(5):e158.