



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**MAKSİMUM DOZ ORAL HİPOGLİSEMİK AJANLARLA OPTİMAL  
GLİSEMİK REGÜLASYON SAĞLANAMAYAN TİP 2 DİYABETİK  
HASTALARDA REPAGLİNİD-GLARGİN İNSÜLİN KOMBİNASYONU,  
AKARBOZ-GLARGİN İNSÜLİN KOMBİNASYONU VE TEK BAŞINA  
GLARGİN İNSÜLİN TEDAVİLERİNİN GLİSEMİK PARAMETRELER  
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uz. Dr. Cevdet DURAN**

**(YANDAL UZMANLIK TEZİ)**

**BURSA - 2006**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**MAKSİMUM DOZ ORAL HİPOGLİSEMİK AJANLARLA OPTİMAL  
GLİSEMİK REGÜLASYON SAĞLANAMAYAN TİP 2 DİYABETİK  
HASTALARDA REPAGLİNİD-GLARGİN İNSÜLİN KOMBİNASYONU,  
AKARBOZ-GLARGİN İNSÜLİN KOMBİNASYONU VE TEK BAŞINA  
GLARGİN İNSÜLİN TEDAVİLERİNİN GLİSEMİK PARAMETRELER  
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uz. Dr. Cevdet DURAN**

**(YANDAL UZMANLIK TEZİ)**

**BURSA - 2006**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI**

**MAKSİMUM DOZ ORAL HİPOGLİSEMİK AJANLARLA OPTİMAL  
GLİSEMİK REGÜLASYON SAĞLANAMAYAN TİP 2 DİYABETİK  
HASTALARDA REPAGLİNİD-GLARGİN İNSÜLİN KOMBİNASYONU,  
AKARBOZ-GLARGİN İNSÜLİN KOMBİNASYONU VE TEK BAŞINA  
GLARGİN İNSÜLİN TEDAVİLERİNİN GLİSEMİK PARAMETRELER  
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uz. Dr. Cevdet DURAN**

**(YANDAL UZMANLIK TEZİ)**

**Danışman: Prof Dr. Ercan TUNCEL**

**BURSA - 2006**

## İÇİNDEKİLER

1. Özet	ii
2. Summary	iv
3. Giriş	1
4. Gereç ve Yöntem	6
5. Bulgular	10
6. Tartışma ve Sonuç	19
7. Kaynaklar	34
8. Teşekkür	41
9. Öz geçmiş	42

## ÖZET

### MAKSİMUM DOZ ORAL HİPOGLİSEMİK AJANLARLA OPTİMAL GLİSEMİK REGÜLASYON SAĞLANAMAYAN TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA REPAGLİNİD-GLARGİN İNSÜLİN KOMBİNASYONU, AKARBOZ-GLARGİN İNSÜLİN KOMBİNASYONU VE TEK BAŞINA GLARGİN İNSÜLİN TEDAVİLERİNİN GLİSEMİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tip 2 diyabetik hastalarda hastalık süresi ilerledikçe diyet ve oral antidiyabetik (OAD) tedaviye rağmen kan glukoz regülasyonu sağlanamaz ve sıklıkla insülin tedavisine ihtiyaç duyulur. Son yıllarda sadece insülin tedavisi yerine insülin ve OAD kombinasyonu önerilmektedir. Bu çalışmamızda insülin glargin (IG)'in tek başına, repaglinid veya akarboz ile kombinasyonlarının glisemik parametreler üzerine etkisi araştırıldı.

Maksimum doz OAD kullanımına rağmen açlık kan glukozu (AKG) 140 mg/dl, Hemoglobin A1C'si (A1C) %9'un üzerinde olan 20 hastaya IG ve repaglinid (gurup 1), 18 hastaya IG ve akarboz (gurup 2), 10 hastaya ise IG monoterapisi (gurup 3) uygulandı.

Üç aylık tedavi sonrası AKG'nda başlangıca göre gurup 1'de %35.29, gurup 2'de %37.28, gurup 3'de %5.04 düşüş oldu. Gurup 1 ve 2'de bu düşüş başlangıca ve gurup 3'e göre anlamlıydı. Tokluk kan glukozu gurup 1'de %14.84, gurup 2'de %31.05 azalırken, gurup 3'de %7.79 arttı. Bu değişim sadece gurup 2'de başlangıca ve gurup 3'e göre anlamlıydı. Hemoglobin A1C'de gurup 1'de %27.78, gurup 2'de %25.17, gurup 3'de %10.92 düşüş oldu. Tüm guruplarda A1C'de düşüş oranları başlangıca göre ve gurup 1 ve 2'de gurup 3'e göre anlamlıydı. Tedaviyle sekiz ölçüm kan glukozu sonuçları gün ortalaması gurup 1 ve 2'de anlamlı olarak azalırken, gurup 3'de arttı. Bu değişim gurup 1 ve 2'de gurup 3'e göre anlamlıydı.

Tedavi süresince gurup 1'de başlangıca ve gurup 3'e göre daha fazla kilo artışı oldu. Hipoglisemik atak sıklığı bütün guruplarda benzerdi.

Sonuç olarak maksimum doz OAD'lerle glisemik regülasyon sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalarda repaglinid ve akarboz'un IG ile kombinasyonu glisemik parametreler üzerine benzer ve olumlu etki göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabet, insülin glargin, repaglinid, akarboz, sekonder yanıtızsılık

## SUMMARY

### THE EVALUATION OF THE EFFECTS OF COMBINATIONS OF REPAGLINIDE- GLARGINE INSULIN, ACARBOSE-GLARGINE INSULIN AND GLARGINE INSULIN ALONE ON GLYCEMIC PARAMETERS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS IN WHOM OPTIMAL GLYCEMIC REGULATION WERE NOT ACHIEVED WITH MAXIMAL DOSES OF ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS

Eventhough under strict dietary regimen and oral antidiabetic drug (OAD) therapy, blood glucose regulation may not be achived as the duration of the disease prolonged in type 2 diabetes and frequently insulin prescription becomes necessary. Nowadays combinations of insulin and OAD's are often prescribed instead of insulin alone. In this study the effects of insulin glargine (IG) alone, and combination with repaglinide or acarbose on glyceimic parameters were studied.

Patients who had blood glucose levels over 140 mg/dl and A1C 9% besides maximum OAD therapy were included in the study. Patients were divided into three groups, according to the therapeutic regimen applied. In group 1; IG and repaglinide were applied to 20 patients, in group 2; IG and acarbose to 18 patiens and in group 3 IG alone to 10 patients.

After 3 months of therapy in group 1; 35.29% decrease, in group 2; 37.28% and in group 3; 5.04% decrease were achived in fasting blood glucose levels. The decrease group 1 and 2 were statistically significant compared with begining values and group 3. Postprandial blood glucose levels were decreased in groups 1 and 2 as 14.84% and 31.05%, respectively. Whereas it was increased 7,79% in group 3. It was statistically significant only in group 2 compared to the begining values and to the values of group 3. Blood hemoglobin A1C levels were decreased in all groups as follows; in group 1 decline was 27.78%, in group 2; 25.17%, and in group 3; 10.92%. The

decline in A1C were statistically significant in all groups compared with the beginning and groups 1 and 2 compared to group 3. At the end of the study; 8 points home blood glucose monitoring mean values were statistically declined in group 1 and 2, whereas it was increased in group 3. This decline was statistically significant in group 1 and 2, compared with group 3.

During study, more weight gain was detected in group 1 compared with the beginning and the other groups. Hypoglycemia incidence was similar in all.

As a result IG combination with repaglinide or acarbose has similar, positive effect on glyceimic parameters in type 2 diabetics, who haven't been achieved acceptabl glyceimic control besides maximum OAD therapy

Keywords: Type 2 diabetes, insulin glargine, repaglinide, acarbose, secondary failure



## GİRİŞ:

Tip 2 diyabet günümüzde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olup, batı ülkelerinde sıklığı hızla artmaktadır. Diyabetik hastalarda hastalık süresi uzadıkça diyabete bağlı kronik komplikasyonlar gelişmektedir. İyi glisemik kontrol ile mikro- ve makrovasküler komplikasyon sıklığında belirgin azalma sağlanabilmektedir.

Tip 2 diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrolün mikro ve makrovasküler komplikasyonları azalttığı 1970'lerin sonlarında başlayan ve 1990'lı yıllarda açıklanan *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) çalışmasında gösterilmiştir. *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* çalışmasında yoğun tedavi uygulanan tip 2 diyabetik hastalarda 10 yılın sonunda kan hemoglobin A1C (A1C) düzeyindeki her %0.9'luk azalma mikrovasküler komplikasyon riskinde %25, makrovasküler komplikasyonlarda da %16 azalma sağladığı bildirilmiştir (1). Yine UKPDS çalışmasında kan A1C düzeyindeki her %1'lik artışın koroner arter hastalığı riskini %10 arttırdığı ve kan A1C düzeylerinin koroner arter hastalığı için major prediktör olduğu bildirilmiştir (2).

Tip 2 diyabetik hastalarda hedef açlık kan glukozu (AKG) ve A1C düzeylerine ulaşılması makrovasküler komplikasyon sıklığında belirgin azaltsa da, bu azalış; mikrovasküler komplikasyon sıklığındaki azalma kadar belirgin değildir (3). Birçok prospektif çalışmada AKG ve kan A1C düzeyi dışında tokluk kan glukozu (TKG) yüksekliğinin de makrovasküler komplikasyon sıklığının arttırdığı gösterilmiştir (4-7) ve diyabete bağlı makrovasküler komplikasyonların önlenmesi veya tedavisinde tedavinin bir parçası haline geldiği bildirilmektedir (8).

Hemoglobin A1C diyabet takibinde kullanılan önemli bir laboratuvar parametresidir. Hemoglobin A1C; hemoglobinin glukozla geriye dönüşümsüz olarak glikozillenmesi sonucu oluşup, yaklaşık 8-12 haftalık ortalama kan

glukoz düzeyleri hakkında bize bilgi vericidir. Kan A1C düzeylerinin belirlenmesinde hem AKG hem de TKG'nun etkisi vardır (9). Diyabetin kronik komplikasyonların korunabilmek ve hedef A1C düzeylerine ulaşabilmek için hem AKG, hem de TKG'nun hedef değerler içerisinde tutulması sağlanmalıdır. Açlık kan glukozu kontrol altında olduğu halde, kan A1C düzeyleri yüksek olan hastalarda mutlaka TKG kontrolü yapılmalıdır. American Diabetes Association (ADA) diyabetik hastalarda hedef kan A1C düzeyini <7, AKG değerinin 90-130 mg/dl, TKG değerini <180 mg/dl'nin altı olarak önermiştir (10).

Tip 2 diyabetin patogeneğinde insülin direnci ve/veya daha az sıklıkla insülin salınım kusuru vardır. İnsülin direnci olan kişilerde kompensatuvar hiperinsülinemi gelişerek kan glukoz normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Zamanla  $\beta$  hücre fonksiyonlarında azalmayla beraber insülin salınım kusuru gelişmeye ve kan glukoz düzeyleri yükselmeye başlar (11). Bu periyod yaşam tarzı değişiklikleri, diyetle kısmen yavaşlatılabilse de zamanla, hastalarda hedef glisemik değerlere ulaşmak için oral antidiyabetik (OAD) ilaç tedavisi gerekir. Oral antidiyabetik ilaç tedavisi gören tip 2 diyabetik hastaların her yıl yaklaşık %5'inde OAD ilaçlara sekonder yanıtızsızlık gelişmekte ve glisemik kontrolün sağlanabilmesi için insülin tedavisi gerekmektedir. Daha önceki yıllarda bu tür hastalara OAD ilaçlar kesilerek insülin tedavisi başlanırken, son yıllarda yalnızca insülin tedavisi yerine, OAD ilaçlarla insülin kombinasyonları sıklıkla kullanılmaktadır (12,13). İnsülin ve OAD ilaç kombinasyon tedavileri, günde 2-3 kere insülin injeksiyonunun yapıldığı tedavi rejimlerine benzer ya da daha iyi glisemik kontrol sağlaması, daha az sayıda ve daha az dozda insülin injeksiyonu gerektirmesi, daha az kan glukozu takibi ve daha az kilo artımı yapması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (14-17). Kombinasyon tedavisinin olası olumlu etkilerinden birisi de hepatik glukoz üretiminin insüline göre, kombinasyonda kullanılan insülin sekretagogları ile daha fizyolojik olarak baskılanmasıdır.

İnsülin ve OAD ilaç kombinasyonunun tedavilerinde son yıllara kadar OAD ilaçlara sıklıkla gece veya sabah Nötral Protamin Hagedorn (NPH) insülin eklenmekteydi. Ancak NPH'ın etkisinin gün boyu sürmemesi ve enjeksiyondan sonraki 4-8 saat içinde pik yapmasından dolayı hipoglisemi riski tedavinin önemli dezavantajları idi. Günümüzde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş, daha uzun etki süreli, daha az pik yapan insülinler bazal insülin ihtiyacını karşılamaktadır. İnsülin glargin (IG) yeni, uzun etkili analog insülin olup, insülin molekülünün  $\alpha$  zincirinde 21. sırada bulunan asparagin yerine glisin,  $\beta$  zincirinde 31. ve 32. sıraya arginin eklenmesiyle insülin molekülünün izoelektrik noktasında pH 5.4'den 6.7'ye kayma ve sonuçta nötral doku pH'ında kristallenmesine neden olmakta ve bu da insan insülinine göre absorpsiyonunu geciktirmektedir (18). İçerdiği çinko, insülinin subkutan dokuda hekzamerik yapısını korumasına ve böylece, etki süresinin uzamasına neden olmaktadır.

İnsülin glarginin, insülin kullanmamış veya daha önceden başka insülin kullanan hastalarda güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili birçok çalışma vardır (19). Bu çalışmalarda IG'in NPH ile benzer veya daha fazla düzeylerde glisemik parametrelerde iyileşme yaptığı, hipoglisemiye, özellikle de nokturnal hipoglisemiye NPH insüline göre daha az neden olduğu bildirilmiştir (20-25). İnsülin glarginin sulfonilüre, metformin ile kombinasyon tedavisi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (19).

Repaglinid non-sülfonilüre insülin sekretagogu OAD ilaçtır. Repaglinid, sülfonilürelerle aynı reseptöre, fakat reseptörün farklı yerine ve farklı kinetikle bağlanmakta olup, yarı ömrü yaklaşık 1 saat kadardır (26,27) . Öğünlerden kısa bir süre önce alınınca postprandial periyotta  $\beta$  hücresi üzerinde ATP bağımlı potasyum kanallarını kapatarak glukoz bağımlı insülin salınımını artırır (28,29). Sülfonilüre gibi diğer insülin sekretagoglarından farkı, sadece glukoz varlığında insülin sekrete ettirmesi, hızlı etki süresinden dolayı daha iyi TKG kontrolü sağlaması ve daha az hipoglisemi ve kilo artımına neden olmasıdır.

Repaglinid'in monoterapi (30,31) ya da diğer OAD ilaçlarla ve insülinle kombinasyon (32-35) çalışmalarında AKG, TKG ve A1C'de anlamlı düzeyde düşme, daha az hipoglisemi ve kilo artımı bildirilmektedir. Repaglinid tedavisi ile AKG'de 30-48 mg/dl, TKG de 21-99 mg/dl, A1C'de %1.1 oranında düşüş bildirilmektedir (9).

Akarboz intestinal alfa-glukozidaz enziminin kompetitif ve reversibl inhibitörü olup, oral alımından sonra doz bağımlı olarak postprandiyal glukoz düzeyini düşürmektedir (36).

Akarbozun bir çok çalışmada tek başına (37-39) ya da sulfonilüre, metformin veya insülin kombinasyonu (39-42) ile A1C ve TKG'nu düşürdüğü gösterilmiştir. STOP-NIDDM çalışmasında bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde akarboz tedavisinin postprandiyal hiperglisemiye azalttığı, yeni diyabet gelişimini %36 (43), kardiyovasküler olay riskini de %49 azalttığı gösterilmiştir (44). Maksimal doz sulfonilüre ile kontrol edilemeyen tip 2 diyabetik olgularda da akarboz tedavisinin A1C ve TKG'nu düşürdüğüne dair bir çok çalışma vardır (45-51).

Bazı çalışmalarda sulfonilürelere sekonder yanıtız hastalarda mevcut tedaviye insülinle beraber akarboz eklenmesinin hedef glisemik değerlere daha fazla ulaşılmasını ve kullanılan insülin dozunda azalma sağladığı gösterilmiştir (52). Akarboz tedavisi ile genel olarak AKG'nda 20-30 mg/dl, TKG'nda 48-61 mg/dl, A1C'de ise %0.5-1 düşüş bildirilmektedir (9).

Tip 2 diyabetik hastalarda repaglinid ve akarboz kombinasyonunu değerlendiren bir çalışmada repaglinid tedavisi alan grupta TKG'nda  $51.1 \pm 29$  mg/dl, repaglinid ve akarboz kombinasyonu alan grupta  $24.2 \pm 18.2$  mg/dl artış saptamışlar ve aradaki farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir ( $p < 0.001$ ) (53).

Insülin glargin'in akarboz veya repaglinid ile kombinasyonunun glisemik parametreler üzerine etkisini inceleyen herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda maksimum doz OAD tedavisine rağmen, glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda, IG ve repaglinid kombinasyonu, IG ve akarboz kombinasyonu ve IG monoterapisinin glisemik parametreler üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM:

En az ikili OAD kullanımına rağmen AKG >140 mg/dl, kan A1C düzeyi >%9 olan ve beden kitle indeksi (BKİ) 27-35 kg/m<sup>2</sup> arasındaki, 18-65 yaş arasında olan ve aşağıdaki dışlama kriterlerine uyan hastalar çalışmaya alındı.

### Dışlama kriterleri

1. BKİ <27 veya >35 kg/m<sup>2</sup>
2. Tip 1 diyabet ya da gestasyonel diyabet varlığı,
3. Hamile olanlar ya da hamilelik riski bulunanlar,
4. 2 haftalık diyet periyodu sonrasında AKŞ <140 mg/dl olanlar,
5. Daha önceden ketoasidoz ya da non-ketotik hiperosmolar sendrom geçirenler,
6. Bilinen kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olanlar,
7. Karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ve AST'ı üst değerinden 2.5 kat fazla olanlar,
8. Kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl üzerinde bulunanlar,
9. İnsülin glargin, repaglinid ve akarboza karşı bilinen allerjik reaksiyon öyküsü olanlar,
10. Gastrik cerrahi geçirmiş olan hastalar,
11. Laktoz intoleransı olan hastalar,
12. Kan glukoz takibi yapabilecek ya da insülin doz değişikliği yapabilecek bilgi ve kültür düzeyi olmadığına kanaat getirilenler,
13. Yoğun alkol kullanımı olanlar,
14. Hipoglisemi semptomlarını algılayamayan hastalar.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış bilgilendirilmiş olur formuna imzaları alındıktan sonra hastalara ideal kilolarına uygun diyabetik diyet verildi ve daha önceden kullanmış oldukları OAD'lere devam etmeleri istendi. İki haftalık diyet ve OAD tedavisi sonrası AKG 140 mg/dl'nin üzerinde ise hastaneye yatırılarak grup 1'e, grup 2'ye veya grup 3'e rastgele dahil edildi. Grup 1'e IG [Lantus

Optipen® kartuş, Sanofi-Aventis İlaç- Fransa], ve repaglinid 3x2 mg [NovoNorm® 2 mg tb, Novo Nordisk İlaç- Danimarka], gurup 2'ye IG ve akarboz 3x100 mg [Glucobay® 100 mg tb, Bayer İlaç- Almanya], Gurup 3'e ise IG monoterapisi uygulandı. İnsülin glargin dozu Tablo 1'deki formüle göre hesaplandı ve kiloya göre doz modifikasyonu yapıldı (24,54).

**Tablo 1:** İnsülin doz hesaplama formülü (24,54)

<p>Tahmini bazal insülin dozu (TBİD)= (Açlık kan glukozu (mg/dl) -50)/10</p> <p>Obeziteye göre doz modifikasyonu= TBİD x [2.5 x (Gerçek ağırlık/İdeal ağırlık) - 1.5]</p> <p>İdeal ağırlık= Boy (cm) - 100 (kadınlarda %15, erkeklerde %10 azaltılarak)</p>
---

Hastalara insülin tedavisini gece saat 23'de subkütan olarak uygulandı. Hastaların vücut ağırlığı, boy, bel çevresi ve kalça çevresi oranları, vücut yağ oranları başlangıç AKG, TKG, kan A1C düzeyi, 8 ölçüm kan glukoz profili, mikrovasküler komplikasyonları, kan basıncı, lipid düzeyleri ve daha önceden kullanmış oldukları ilaç tedavileri kaydedildi. Sekiz ölçüm kan glukoz profili sabah, öğlen, akşam aç ve öğünden 2 saat sonra tok, gece saat 23 ve gece saat 02'de parmak ucundan kan glukozu ölçülerek yapıldı. Bütün hastalara insülin kalem ve enjeksiyon eğitimi verilerek, hipoglisemi ile mücadele ve hipoglisemi esnasında yapması gerekenler konusunda hasta ve bir yakını eğitildi. Bütün hastalara Sanofi-Aventis ilaç firması desteğiyle "Accu-check Active" glukoz ölçüm aleti ve her ay için en az 50 adet glukoz ölçüm çubuğu verildi. Hastalara evde kan şekeri ölçümü eğitimi verildikten sonra, hergün en az 1 defa (her sabah mutlaka kan glukozu ölçümüne ilaveten, hergün farklı saatlerde veya hipoglisemik atak esnasında) kan glukozu ölçümü yapmaları ve kan glukozu takip defterine kaydetmeleri istenildi. Bütün hastalara kan glukozu düzeylerine göre Tablo 2'de belirtildiği gibi insülin doz skalası verilerek hedef AKG 80-120 mg/dl olacak şekilde, insülin doz ayarlaması

yapmaları, 3 ay süreyle ayda birkez AKG, TKG ve 8 ölçüm kan glukoz sonucu ile poliklinik kontrollerine gelmeleri planlandı. Aylık kontroller sırasında hastaların diyet uyum durumu ve egzersiz kapasiteleri sorgulandı, var olan hipoglisemik atakları değerlendirildi ve kan glukozu düzeyleri değerlendirilerek gerekirse insülin doz modifikasyonu yapıldı ya da hasta doz değişikliği yapma konusunda bilgilendirildi. Tedavinin 3. ayında yine hasta kontrole çağrılarak boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ölçümü, vücut yağ ölçümü, kan basıncı ölçümü yapıldı, AKG, TKG, kan A1C düzeyi ve 8 ölçüm kan glukoz profili sonuçları kaydedildi, ilaç yan etkisi ve hipoglisemik atak sebep, sıklığı sorgulanarak kaydedildi. Çalışmadaki primer sonuç AKG, TKG, kan A1C düzeyi, sekonder sonuç olarak evde 8 ölçüm kan glukoz profilinde olan değişiklikler ve tedavinin yan etkileri olarak kabul edildi.

**Tablo 2:** İnsülin doz ayarlama skalası

Hedef sabah AKG değeri 80 ile 120 mg/dl arası.

-Eğer sabah AKG'nuz ya da günün herhangi bir saatindeki kan glukozunuz 80 mg/dl'nin altında ise ve buna sebep diyetle öğün atlama değilse 2 Unite doz azaltımı.

-Eğer sabah AKG'nuz 121 ile 140 mg/dl arasında ise ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 2 Unite doz artırımını.

-Eğer sabah AKG'nuz 141 ile 160 mg/dl arasında ise ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 4 Unite doz artırımını.

-Eğer sabah AKG'nuz 161 ile 180 mg/dl arasında ise ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 6 Unite doz artırımını.

-Eğer sabah AKG'nuz 181 ve üzerinde ölçüldüyse ve en son doz artırımını 2 günden önce yapıldı ise 8 Unite doz artırımını.

Kan glukozunun 55 mg/dl altında ve beraberinde hipoglisemi belirti ve bulgularının olması semptomatik hipoglisemi olarak, kan glukozunun 40



mg/dl altında veya hastanın başkalarının yardımına ihtiyaç duyması ise ciddi hipoglisemi olarak tanımlandı.

Açlık kan glukozu ve TKG ölçümü spektrofotometrik-kolorimetrik heksokinaz yöntemiyle (Toshiba Abbot Aeroset), A1C ise High Pressure Liquid Chromotography (HPLC) yöntemiyle (Biorad-Variant II) bakıldı. Evde 8 ölçüm kan glukozu profili Accu-chek Active glukoz ölçüm aleti kullanılarak yapıldı.

## **İSTATİSTİK**

Çalışmaya alınan olguların istatistiksel analizlerinde verilerin dağılımı ve denek sayısı dikkate alınarak guruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Gurup içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fischer'in kesin Ki-kare testleri kullanıldı. İstatiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  alındı.

## BULGULAR:

Çalışmaya toplam 49 hasta katıldı. Gruplar sırasıyla grup 1; 20 hastadan, grup 2; 18 hastadan ve grup 3 ise 11 hastadan oluşuyordu. Grup 1; IG ve Repaglinid 3x2 mg, grup 2; IG ve Akarboz 3x100 mg, grup 3 ise sadece IG tedavisi almaktaydı. Grup 3'deki bir hasta tedavinin 2. ayında akut inferior miyokard infarktüsü nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Grupların çalışma öncesi aldıkları OAD ilaç tedavileri Tablo 3'de gösterilmiştir. Gruplar arasında diyabet yaşı (sırasıyla  $10.8 \pm 5.4$ ,  $9.6 \pm 4.5$  ve  $12.5 \pm 2.8$  yıl), başlangıç sistolik ve diyastolik kan basıncı, vücut yağ oranı ölçümü, kilo, AKG, TKG, A1C, üre, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, sabah pre- ve postprandiyal, öğlen postprandiyal, akşam pre- ve postprandiyal, saat 23 ve 02'deki kan glukozları açısından fark yoktu (Tablo 4, 6). Grup 1'de grup 3'e göre öğlen preprandiyal kan glukozu daha yüksek ( $p=0.01$ , Tablo 6), grup 1 ve 2'de grup 3'e göre serum kreatinin düzeyi daha yüksekti (sırasıyla  $p=0.01$  ve  $p=0.002$ , Tablo 4).

**Tablo 3:** Olguların tedavi öncesi kullandığı OAD'lerin gruplara göre dağılımı

Tedavi	İnsülin glargin ve repaglinid (n)	İnsülin glargin ve akarboz (n)	İnsülin glargin (n)
SU	1	0	0
SU+MTF	10	4	1
SU+AKB	0	5	1
SU+GTZ	1	2	1
SU+MTF+AKB	6	5	3
SU+MTF+AKB+GTZ	1	0	1
GLN+AKB	0	1	1
GLN+AKB+MTF	0	1	0
SU+AKB+GTZ	0	1	1
GLN+MTF	0	0	1

SU: Sulfonilüre, MTF: Metformin, AKB: Akarboz, GTZ: Glitazon, GLN: Glinitid

Tedavi sonrası 3. ayda AKG grup 1'de  $153.2 \pm 45.4$  mg/dl, grup 2'de  $141.9 \pm 45.4$  mg/dl, grup 3'de  $174.1 \pm 53.5$  mg/dl olarak saptandı (Tablo 5).

Başlangıca göre karşılaştırıldığında gurup 1'de %35.29 (109.7±99.7 mg/dl), gurup 2'de %37.28 (96.7±72.3 mg/dl), gurup 3'de %5.04 (16.4±61.1 mg/dl) azalma oldu. Gurup 1 ve 2'de bu düşüş anlamlı iken, gurup 3'de anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla p<0.0001, p<0.0001 ve p:0.5). Guruplar arasında karşılaştırma yapıldığında gurup 1 ve 2'de gurup 3'e göre daha fazla düşüş saptandı (gurup 1; 3'e göre p=0.02 ve gurup 2; 3'e göre p=0.01) ( Tablo 5, Grafik 1).

**Tablo 4:** Olguların başlangıç demografik ve biyokimyasal değerleri.

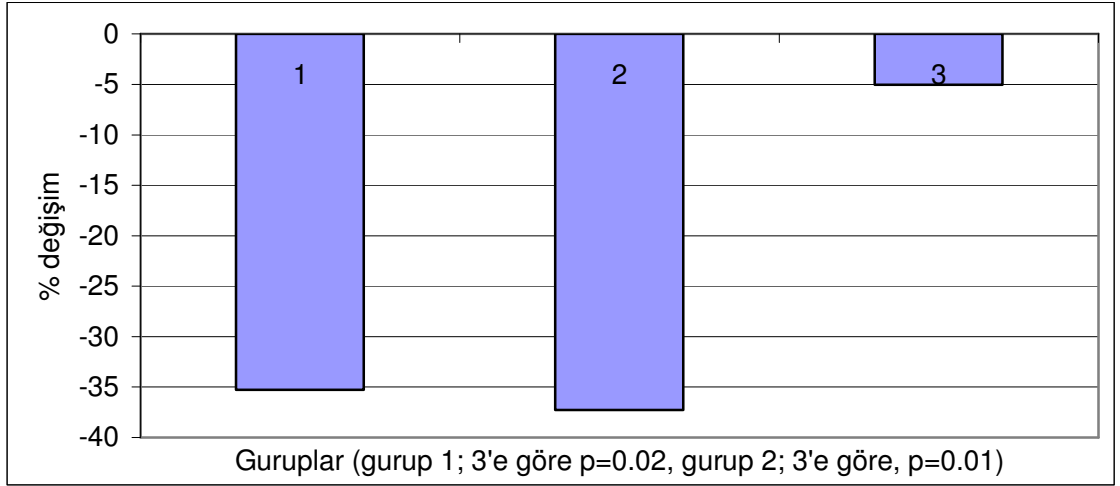
	Gurup 1	Gurup 2	Gurup 3
Hasta sayısı	20	18	10
Hasta yaşı (yıl)	53.5±5.9	55.1±7.2	54.6±6.3
Diyabet yaşı (yıl)	10.8±5.4	9.6±4.5	12.5±2.8
Beden ağırlığı (kg)	77.9±6.9	81.5±11.9	74.1±10.2
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30.5±2.6	30.5±2.6	28.6±1.3
VYY (%)	33.8±8.1	33.1±7.1	34.2±5.8
SKB (mmHg)	131.0±15.5	132.2±19.8	124.0±11.7
DKB (mmHg)	79.0±9.1	80.0±10.8	78.0±7.8
AKG (mg/dl)	262.9±93.4	238.7±68.9	190.5±44.1
TKG (mg/dl)	337.4±104.3	315.1±102.8	275.3±55.0
A1C (%)	10.9±1.4	11.0±1.4	10.5±0.7
Ure (mg/dl)	31.1±6.9	32.1±8.6	25.1±7.8
Kreatinin (mg/dl)	0.9±0.1	0.9±0.1	0.7±0.1
Total Kolesterol (mg/dl)	198.3±54.7	207.1±58.2	202.1±70.5
HDL Kolesterol (mg/dl)	41.2±5.4	42.7±9.3	43.2±5.1
Trigliserit (mg/dl)	240.5±134.3	191.6±89.0	254.4±238.4

BKİ: Beden kitle indeksi, VYY: Vücut yağ yüzdesi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı

**Tablo 5:** Olguların tedavi öncesi ve sonrası açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu ve hemoglobin A1C düzeyleri

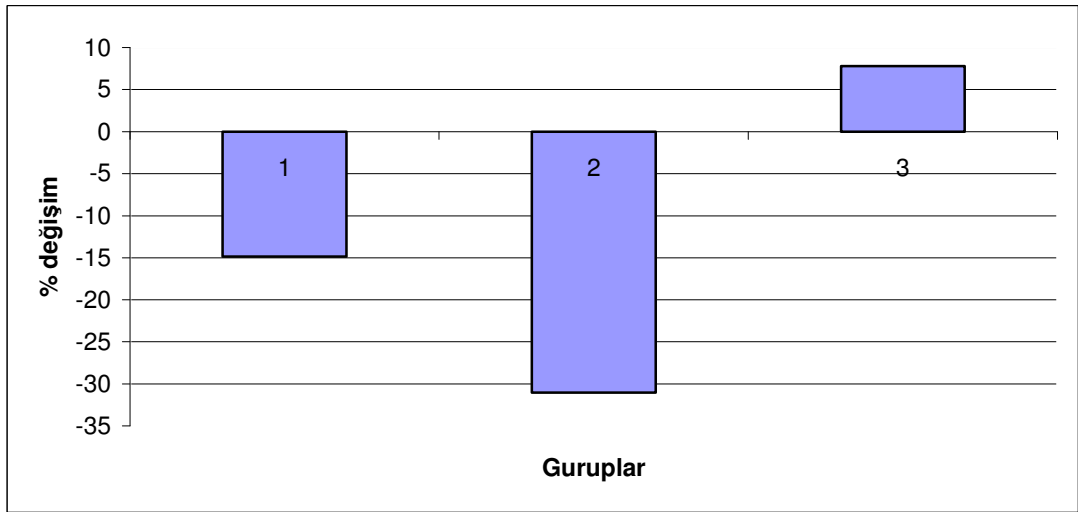
	Gurup 1		Gurup 2		Gurup 3	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
AKG	262.9±93.4	153.2±45.4	238.7±68.9	141.9±45.4	190.5±44.1	174.1±53.5
TKG	337.4±104.3	256.8±105.2	315.1±102.8	213.4±52.5	275.3±55.0	281±76.4
A1C	10.9±1.4	7.7±1.1	11.0±1.4	8.1±1.4	10.5±0.7	9.3±1.2

AKG: Açlık kan glukozu (mg/dl), TKG: Tokluk kan glukozu (mg/dl), A1C: Hemoglobin A1C (%)



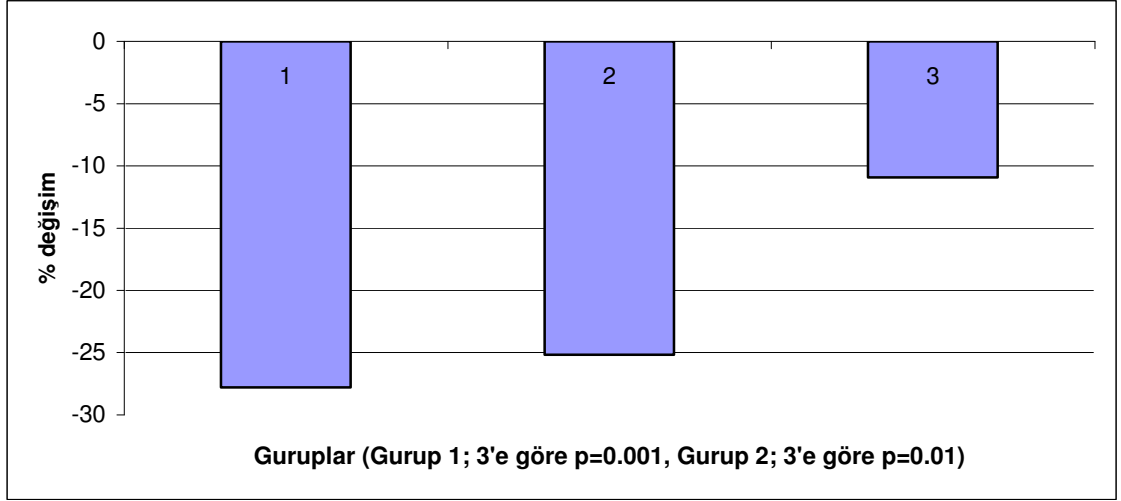
**Grafik 1:** Tedavi sonrası açlık kan glukozunda değişim oranları

Tedavi sonrası 3. ayda TKG grup 1'de  $256.8 \pm 105.2$  mg/dl, grup 2'de  $213.4 \pm 52.5$  mg/dl, grup 3'de  $281 \pm 76.4$  mg/dl olarak saptandı (Tablo 5). Başlangıca göre karşılaştırıldığında; grup 1'de %14.84 ( $69.7 \pm 135.9$  mg/dl), grup 2'de %31.05 ( $112.8 \pm 79.8$  mg/dl) azalırken, grup 3'de ise %7.79 ( $15.5 \pm 63.7$  mg/dl) oranında arttı. Grup 1 ve 3'de bu değişim anlamlı değil iken, grup 2'de anlamlı idi (sırasıyla grup 1, 2, 3;  $p=0.08$ ,  $p=0.003$ , ve  $p=0.5$ ). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 1'de grup 2 ve 3'e göre TKG'nda düşüş açısından fark yokken, grup 2'de bu düşüş grup 3'e göre anlamlıydı ( $p=0.003$ ) (Tablo 5, Grafik 2).



**Grafik 2:** Tedavi sonrası tokluk kan glukozunda değişim oranları

Tedavi sonrası 3. ayda kan A1C düzeyi, grup 1'de  $7.7 \pm 1.1$ , grup 2'de  $8.1 \pm 1.4$ , grup 3'de  $9.3 \pm 1.2$  olarak saptandı (Tablo 5). Başlangıca göre karşılaştırıldığında grup 1'de  $27.78$  ( $3.12 \pm 1.66$ ), grup 2'de  $25.17$  ( $2.8 \pm 1.7$ ), grup 3'de ise  $10.92$  ( $1.2 \pm 1.4$ )'lik bir düşüş meydana geldi. Tüm guruplarda düşüş oranları başlangıca göre anlamlıydı (sırasıyla  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$  ve  $p = 0.03$ ). Guruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 1 ve 2 arasında düşüş miktarı açısından fark olmadığı, ancak grup 1 ve 2'de grup 3'e göre anlamlı fark olduğu saptandı (Grup 1 ile 3 arasında  $p = 0.001$ , grup 2 ile 3 arasında  $p = 0.01$ )(Tablo 5, Grafik 3).



**Grafik 3:** Tedavi sonrası kan hemoglobin A1C düzeylerinde değişim oranları

Tedavi öncesi ve sonrası sekiz ölçüm kan glukozu profili sonuçları ve değişim oranları Tablo 6, 7 ve grafik 4 ve 5'de gösterilmiştir.

Sabah preprandial kan glukozunda tedavi sonrası başlangıca göre bütün guruplarda düşüş vardı ancak, bu düşüş grup 1 ve 2'de anlamlıydı (sırasıyla  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.059$ ). Guruplar arasında karşılaştırma yapıldığında grup 1, 2 ve 3 arasında fark yoktu.

Sabah postprandial kan glukozunda tedavi sonrası sadece grup 1 ve 2'de başlangıca göre anlamlı düşüş varken, grup 3'de artış saptandı (sırasıyla  $p = 0.001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.8$ ). Guruplar arasında karşılaştırma yapıldığında

gurup 1 ve 2'de benzer oranda düşüş saptanırken, heriki gurupta da gurup 3'e göre daha fazla düşüş vardı (gurup 1 ile 3 arasında  $p=0.01$ , gurup 2 ile 3 arasında  $p=0.003$ ).

Öğlen preprandial kan glukozunda tedavi sonrası sadece gurup 1 ve 2'de başlangıca göre anlamlı düşüş varken, gurup 3'de artış saptandı (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.2$ ). Guruplar arasında karşılaştırma yapıldığında kan glukozu gurup 1 ve 2'de benzer oranlarda düşme gösterirken, heriki gurupta da gurup 3'e göre daha fazla düşüş saptandı (gurup 1 ile 3 arasında  $p=0.001$ , gurup 2 ile 3 arasında  $p=0.009$ ).

Öğlen postprandial kan glukozunda tedavi sonrası sadece gurup 1 ve 2'de başlangıca göre anlamlı düşüş varken, gurup 3'de artış saptandı (sırasıyla  $p=0.003$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.1$ ). Guruplar arasında karşılaştırma yapıldığında kan glukozu gurup 1 ve 2'de benzer oranlarda düşme gösterirken heriki gurupta da gurup 3'e göre daha fazla düşüş saptandı (gurup 1 ile 3 arasında  $p=0.002$ , gurup 2 ile 3 arasında  $p=0.006$ ).

Akşam preprandial kan glukozunda tedavi sonrası sadece gurup 1 ve 2'de başlangıca göre anlamlı düşüş varken, gurup 3'de artış saptandı (sırasıyla  $p=0.008$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.68$ ). Guruplar arasında karşılaştırma yapıldığında düşüş açısından her üç gurup arasında fark yoktu.

Akşam postprandial kan glukozunda tedavi sonrası sadece gurup 1 ve 2'de başlangıca göre düşüş varken, bu düşüş sadece gurup 1'de anlamlı idi, gurup 3'de ise artış saptandı (sırasıyla  $p=0.002$ ,  $p=0.1$ ,  $p=0.33$ ). Guruplar arasında karşılaştırma yapıldığında düşüş açısından her üç gurup arasında fark yoktu.

Gece saat 23'de ölçülen kan glukozunda gurup 1 ve 2'de düşüş olmasına rağmen bu anlamlı değildi, gurup 3'de ise artış saptandı (sırasıyla  $p=0.067$ ,  $p=0.061$ ,  $p=0.13$ ). Guruplar arasında karşılaştırma yapıldığında gurup 1 ve

2'de benzer oranlarda düşme gösterirken grup 1 ve 2'de grup 3'e göre daha fazla düşüş saptandı (grup 1 ile 3 arasında  $p=0.015$ , grup 2 ile 3 arasında  $p=0.031$ ).

Gece saat 02'de ölçülen kan glukozunda tedavi sonrası sadece grup 1 ve 2'de başlangıca göre anlamlı düşüş varken, grup 3'de bu düşüş anlamlı değildi (sırasıyla  $p=0.006$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.87$ ). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında düşüş açısından her üç grup arasında fark yoktu.

Sekiz ölçüm kan glukozu sonuçlarında gün ortalaması alındığında grup 1'de kan glukozu  $239.2\pm53$  mg/dl'den  $168.5\pm43.1$  mg/dl'ye ( $p<0.0001$ ), grup 2'de  $220.8\pm42.2$  mg/dl'den  $163.7\pm28.1$  mg/dl'ye ( $p<0.0001$ ) gerilerken, grup 3'de ise  $207.7\pm44.5$  mg/dl'den  $217\pm47.5$  mg/dl'ye ( $p=0.7$ ) artış saptandı. Ortalama kan glukoz değerlerinde değişim gruplar arasında karşılaştırıldığında grup 1 ve 2 arasında fark yokken ( $p=0.69$ ), heriki grupta da grup 3'e göre daha fazla düşüş saptandı (sırasıyla  $p=0.006$  ve  $p=0.02$ ) (Grafik 6).

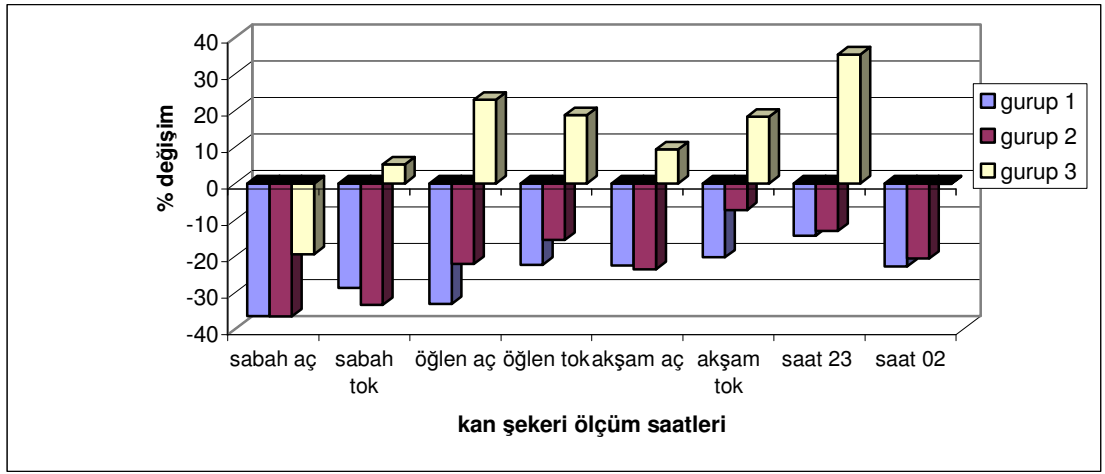
**Tablo 6:** Olguların başlangıç ve tedavinin 3. ayında 8 ölçüm kan glukoz profili sonuçları.

Ölçüm saatleri	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Tedavi öncesi (mg/dl)	Tedavi sonrası (mg/dl)	Tedavi öncesi (mg/dl)	Tedavi sonrası (mg/dl)	Tedavi öncesi (mg/dl)	Tedavi sonrası (mg/dl)
Sabah aç	215.5±49.3	129.5±42.7	200.6±46.0	122.6±25.7	213.1±64.4	158.0±48.9
Sabah tok	276.1±69.7	185.8±55.0	253.7±56.6	162.1±39.8	230.4±53.5	236.6±73.2
Öğlen aç	240.0±58.7	147.5±52.1	203.1±63.3	148.7±40.3	184.8±58.2	212.1±52.0
Öğlen tok	256.5±68.5	192.3±63.1	230.2±61.2	181.2±35.0	205.3±57.5	230.8±57.8
Akşam aç	224.7±60.9	161.5±61.0	209.3±51.8	153.5±36.0	187.6±44.1	190.0±66.4
Akşam tok	263.3±73.1	201.5±64.4	237.7±71.2	201.7±42.0	248.6±59.8	271.2±65.7
Saat 23	227.1±66.4	180.3±77.9	224.1±46.5	183.8±52.7	209.3±55.8	257.9±59.4
Saat 02	210.8±55.1	150.1±59.0	208.0±49.4	155.7±45.4	183.0±45.0	180.1±49.8

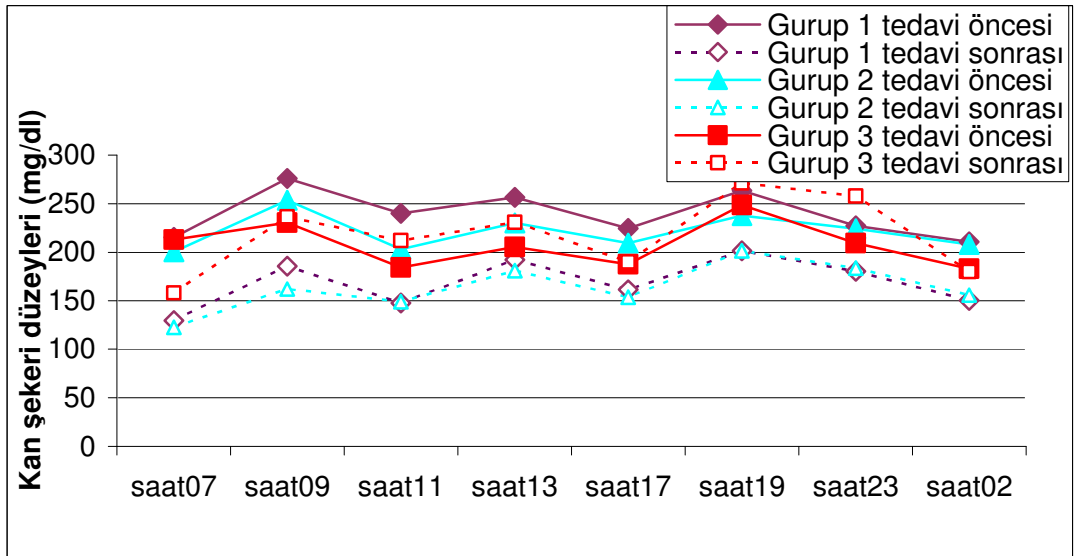
Tedavi sonrasında grup 1'de  $2.9\pm4.2$  kg, grup 2'de  $0.8\pm3.2$  kg kilo artışı olurken, grup 3'de ise  $0,4\pm1.9$  kg kilo kaybı oldu. Grup 1'deki kilo artışı başlangıca göre ( $p=0.004$ ) ve grup 3'e göre anlamlı düzeyde farklıydı ( $p=0.006$ )(Grafik 7).

**Tablo 7:** Tedavi sonrası 8 ölçüm kan glukoz profilinde değişim oranları

Ölçüm saatleri	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	%	mg/dl	%	mg/dl	%	mg/dl
Sabah aç	-36.44	-86±68.6	-36.56	-77.9±48	-19.86	-55.1±89.1
Sabah tok	-28.74	-90±91	-33.39	-91.6±65.8	5.2	6.2±74.6
Öğlen aç	-33.13	-92.4±87.4	-22.15	-54.3±58.9	22.96	27.3±71.4
Öğlen tok	-22.37	-64.2±77.6	-15.51	-49±80.7	18.7	25.5±66.3
Akşam aç	-22.58	-63.2±87.7	-23.6	-55.7±48.8	9.35	2.4±93.3
Akşam tok	-20.3	-61.8±77.9	-7.29	-36±78.1	18.03	22.6±106.5
Saat 23	-14.3	-46.8±97.4	-13.01	-40.2±76.9	35.37	48.6±99.8
Saat 02	-22.87	-60.7±82	-20.69	-52.2±68.3	-1.06	-2.9±55.1

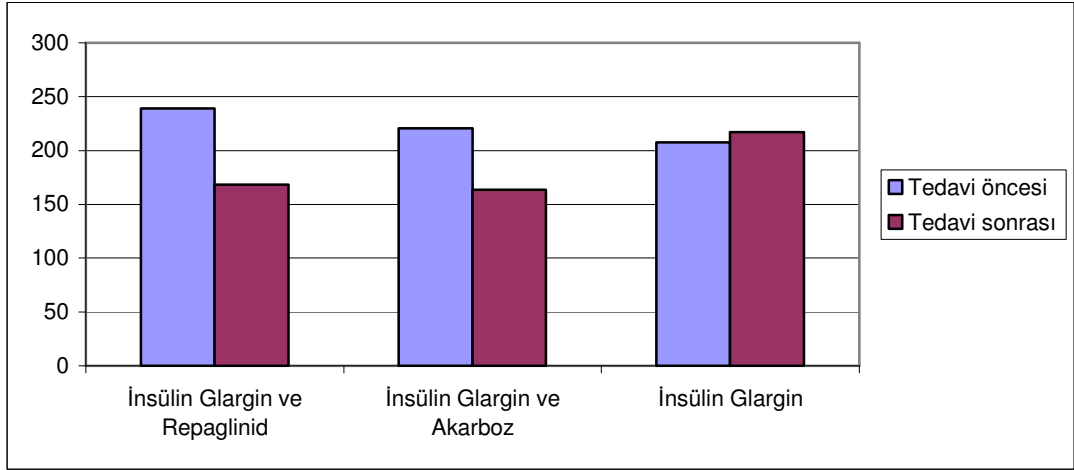


**Grafik 4:** Tedavi sonrası 8 ölçüm kan glukoz profilinde değişim oranları (% değişim)

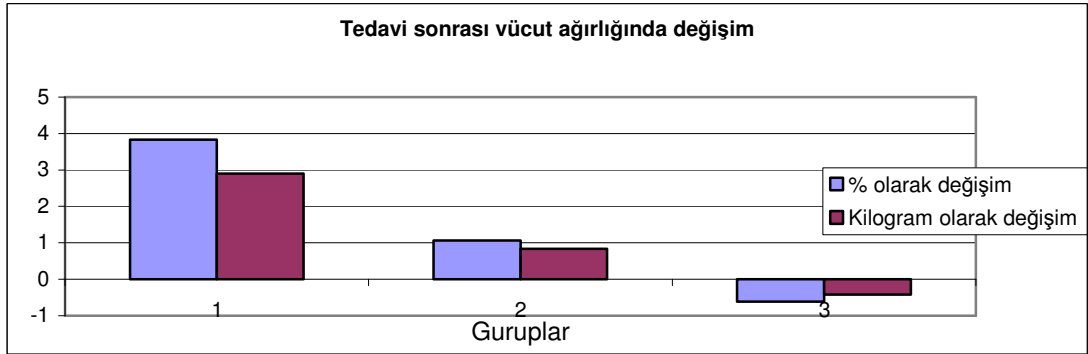


**Grafik 5:** Guruplara göre sekiz ölçüm kan glukoz profilinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişiklikler





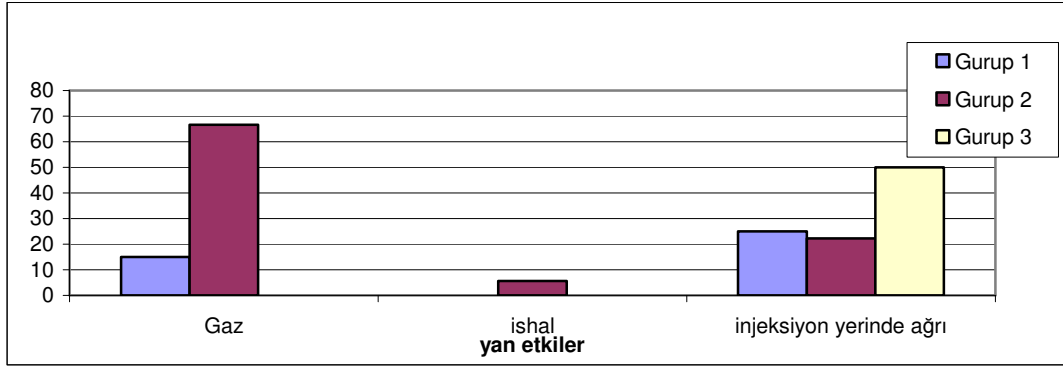
**Grafik 6:** Guruplara göre sekiz ölçüm kan glukoz profili ortalamasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişiklikler (mg/dl)



**Grafik 7:** Tedavi sonrası guruplar arasında vücut ağırlığı değişim düzeyleri

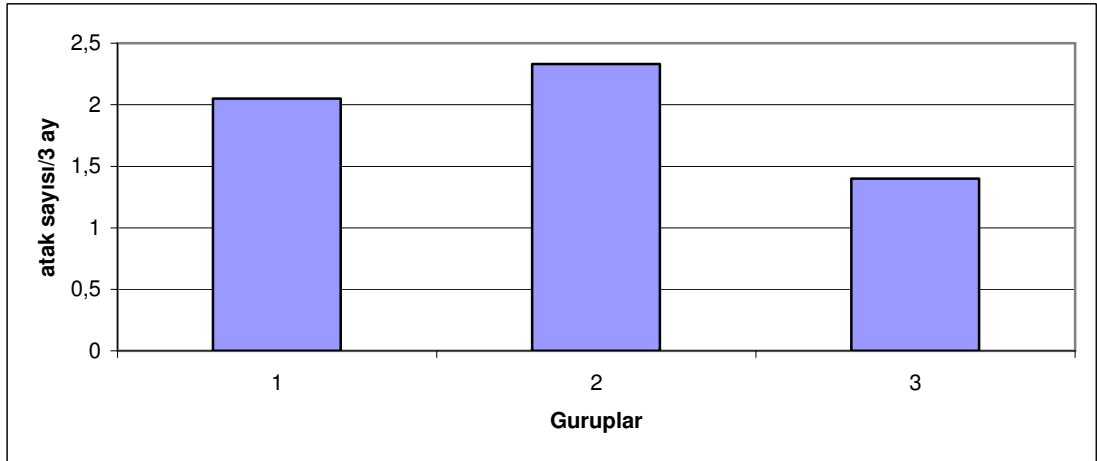
Yan etki sorgulamasında grup 2'de grup 1 ve 3'e göre daha fazla gaz yakınması mevcuttu (sırasıyla  $p=0.001$  ve  $p=0.0006$ ) ancak bu nedenle tedaviyi sonlandıran hasta olmadı (sırasıyla grup 1'de 3, grup 2'de 12 hasta da gaz yakınması varken grup 3 de hiçbir hastada gaz yakınması yoktu)(Grafik 8). Akarboz alan grupta bir hastada diyare görüldü, ancak hastanın kendisi tedaviye devam etmek istemesi üzerine tedavisi kesilmedi, zamanla kısmen azalmakla beraber yakınması devam etti.

İnjesiyon yerinde ağrı her grupta sırasıyla 5 (%25), 4 (%22) ve 5 (%50) hastada görüldü (Grafik 8).



**Grafik 8:** Guruplar arasında tedavi sonrası yan etki görülme sıklığı

Tedavi süresince görülen toplam semptomatik hipoglisemi bütün guruplarda benzer sıklıktaydı ve sırasıyla  $0.68 \pm 0.76$ ,  $0.77 \pm 1.12$  ve  $0.4 \pm 0.61$  atak/ay idi. Ciddi hipoglisemi gurup 1'de 2, gurup 3' de ise 1 hastada görüldü (Grafik 9).



**Grafik 9.** Guruplar arasında tedavi süresince hasta başına düşen hipoglisemik atak sayısı

Çalışma sonunda insülin doz ortalaması IG ve repaglinid alan gurupta  $0.34 \pm 0.12$  U/kg/gün'den  $0.33 \pm 0.13$  U/kg/gün ( $27.4 \pm 11.3$  U/gün)'e düşüş, IG ve akarboz alan gurupta  $0.32 \pm 0.17$  U/kg/gün'den  $0.36 \pm 0.18$  U/kg/gün ( $29.7 \pm 14.8$  U/gün)'e artış, IG monoterapisi alan gurupta ise  $0.45 \pm 0.11$  U/kg/gün'den  $0.45 \pm 0.18$  U/kg/gün ( $33.4 \pm 12.7$  U/gün)'e artış saptandı. Tedavi öncesinde ( $p=0.6$ ) ve sonrasında ( $p=0.11$ ) insülin dozları arasında guruplar arasında fark yoktu.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Tip 2 diyabet,  $\beta$  hücre fonksiyonlarında azalma ve ileri dönemlerinde hücre kaybı ile seyreden bir hastalıktır (11). Bu değişimlere bağlı olarak glisemik kontrol bozulmakta ve bu durum mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu komplikasyonların önlenmesi ya da en azından durdurulabilmesi ancak iyi bir glisemik kontrol ile mümkün olabilmektedir (1-7). Diyabetin tedavi algoritminde diyet tedavisi, yaşam tarzı değişikliği ve OAD'lerle glisemik kontrolün sağlanması amaçlanmaktadır. Bu yöntemlerle glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda farklı mekanizmalarla etki gösteren OAD ilaç kombinasyonları gündeme gelmektedir. İnsülin sekretagoglarından sülfonilüreler bu kombinasyonların önemli öğesini oluşturmaktadır. Son yıllarda tedaviye giren glinid türevlerinin sülfonilürelere göre prandial dönemdeki fizyolojik insülin salınımını daha iyi etkiledikleri kabul edilmektedir (26-29). Bu ilaçlar sülfonilüre dışında metformin, glitazon ve akarboz gurubu ile kombine edilebilmektedir. Günümüzde OAD'lerin optimal dozları ile kombinasyonlarında glisemik hedeflere ulaşılamazsa, tedaviye insülin eklenerek bu kontrol sağlanmaya çalışılmaktadır (12,13). Yapılan çalışmalarda insülin, OAD kombinasyonu uygulanması ile hastaların günlük insülin dozunda ve kullanılan OAD ilaç kombinasyon sayısında ve dozunda azalma sağlanmakta, daha iyi glisemik kontrol elde edilmekte ve hastaların yaşam kalitesi artmaktadır (14-17).

Daha önceki yıllarda OAD tedavisine NPH insülin eklenmesi sık uygulanan bir tedavi biçimiyken, NPH insülinin gün boyu etkisi sürmemesi ve pik etkisine bağlı olarak bazal insülin salınımı taklit edilememesi önemli dezavantajı idi. Günümüzde IG gibi hipoglisemi oranı düşük, ortalama 24 saat etki süresine sahip bazal insülinler bu sakıncaları ortadan kaldırarak tedavide etkin biçimde kullanılmaktadırlar. Burada prandiya kan glukozu kontrolü bazal insülinle sağlanırken, postprandiya kontrol için insülin sekretagogları veya akarboz gibi ilaçlar gündeme gelmektedir.

Bu çalışma IG'nin repaglinid veya akarboz ile kombinasyonunu değerlendiren ve IG ve repaglinid kombinasyonu, IG ve akarboz kombinasyonu ve IG monoterapisi kullanımının etkinliğini karşılaştırılmasını amaçlayan literatürdeki ilk çalışmadır.

### **Hemoglobin A1C üzerine etkileri**

Hemoglobin A1C son 2-3 aylık glisemik kontrolü gösteren önemli bir laboratuvar yöntemidir. Diyabet tedavisinin etkinliğini değerlendirmede en önemli yöntemlerinden birisidir. Birçok çalışmada OAD ilaç ve insülin kombinasyon tedavilerinin etkinliğini değerlendirmede kan A1C düzeylerinin en önemli laboratuvar yöntemi olduğu kabul edilmektedir. *American Diabetes Association* tarafından diyabeti kontrol altında olanlarda 2 kez, olmayan hastalarda ise yılda 4 kez ölçülmesi önerilmektedir (10). Bir çok çalışmada A1C hedef değerlerine ulaşılmasının diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyon sıklığını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.

Yki-Yarvinen ve ark. ları, BKİ 29 kg/m<sup>2</sup> olan, sülfonilüre ve metformin kombinasyonuna rağmen glisemik kontrol sağlanamayan 426 hastada, tedaviye IG veya NPH insülin eklendiğinde, 1. yıl sonunda kan A1C düzeylerinde başlangıca göre; IG alan grupta %0,76 ve NPH alan grupta %0.56 oranında anlamlı düşüş saptamalarına rağmen, gruplar arasında düşüş açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (20). Başka bir çalışma da Riddle ve ark. ları, OAD ilaçlar ile yeterince kontrol edilemeyen kan A1C düzeyi %8.6, diyabet süresi 8-9 yıl olan 756 hastanın tedavilerine IG veya NPH insülin eklenmesinin kan A1C düzeylerinde sırasıyla %6.96 ve %6.97'ye gerilediğini ve gruplar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (21). Oral antidiyabetikler ile yeterince glisemik kontrol sağlanamayan 204 hastaya, OAD ilaç tedavilerine IG 30 µg/ml çinko içeren formu (64 hasta) ve 80 µg/ml (72 hasta) ya da NPH insülin (68 hasta) eklendiğinde, 4. hafta sonunda gruplar arasında kan A1C düzeylerinde sırasıyla %0.82, %0.86 ve

%0.79 düşüş olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (23). Janka ve ark. ları, sülfonilüre ve metformin kullanan ve kan A1C düzeyleri %7.5-10.5 arasında olan 364 tip 2 diyabetik hastayı iki guruba ayırarak 24 hafta süreyle izlemişler, birinci grup hastalara mevcut tedavilerine IG eklemişler, 2. guruba ise önceki tedavileri kesilerek sadece 30/70 karışım regüler/NPH insülin uygulamışlardır. Tedavi sonrasında IG ve OAD ilaç alan grupta olguların %45.5'inin, karışım insülin alan grupta ise olguların %28.6'sının nokturnal hipoglisemi olmadan kan A1C düzeylerinin %7'nin altına düştüğünü, kan A1C düzeylerinde IG ve OAD ilaç alan grupta %1.64, karışım insülin alan grupta %1.31 düzeyinde anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir (55). Raskin ve ark. ları, daha önceden insülin kullanmamış 233 hastayı içeren ve metformin ile beraber bazı hastaların pioglitazon kullandığı çalışmalarında bir guruba beraberinde IG, diğer gurubada 30/70 insülin lispro ve nötral protamin lispro vermişlerdir. Tedavi sonrası kan A1C düzeyleri karşılaştırıldığında, karışım alan grupta, IG alan guruba göre anlamlı düzeyde daha fazla düşüş olduğunu (sırasıyla %2.79 ve %2.36) ve karışım insülin alan gurubun %66'sında, IG alan gurubun %40'ında ise kan A1C düzeylerinin %7'nin altında saptandığını bildirmişlerdir (56). Fritsche ve ark. ları, OAD ilaçlar ile optimal glisemik kontrol sağlanamayan 695 tip 2 diyabetli hastayı üç guruba ayırarak tüm gruplara glimepirid 3 mg/gün tedavisine ek olarak birinci guruba sabah, ikinci guruba ise gece IG, üçüncü guruba gece NPH insülin kombinasyonu uygulamışlar ve 24 hafta izlemişlerdir. Çalışma sonunda sabah IG alan grupta kan A1C düzeylerinin, gece IG alan guruba ve gece NPH insülin alan guruba göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir (24)

Furlong ve ark. ları, OAD ilaçlar ile glisemik regülasyon sağlanamayan, 80 tip 2 diyabetli hastanın 39'una gliklazid ve NPH insülin, 41'ine repaglinid ve NPH insülini 13 hafta süreyle uygulamışlar, bu süre sonunda NPH ve gliklazid alan grupta kan A1C düzeylerinin ortalama %1, repaglinid ve NPH alan grupta ise ortalama %0.9 azaldığını ancak azalma açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (33). Panelo ve ark.ları daha önceden

sulfonilüre ve/veya metformin kullanımına rağmen kan glukozu hedef glisemik değerlere ulaşamayan, kan A1C düzeyleri ortalama %8'in üzerinde bulunan 145 diyabetik hastanın 71'ine (A1C %9.4) günde 2 doz NPH, 74'üne (A1C %9.2) ise repaglinid ve NPH insülin kombinasyonu tedavisi uygulamışlardır. Tedavi sonunda gruplar arasında kan A1C düzeylerindeki azalma açısından anlamlı fark saptamamışlardır (çalışma sonunda sırasıyla %8.4±1.4 ve %8.5±1.6) (32). De Luis ve ark. ları, diyabet yaşı 12.2±8.4 yıl olan ve günde 2 doz NPH tedavisi uygulanan 27 hastaya 3 ay süreyle repaglinid eklenmesinin kan A1C düzeylerinde anlamlı olarak %14.7 azalma saptamışlardır (34). Yine aynı gurubun tip 2 diyabetli, obez ve NPH insülin uygulanan 16 hastada yaptıkları çalışmada, tedaviye 3 ay süreyle repaglinid eklenmesinin kan A1C düzeylerinde anlamlı azalma sağladığını bildirmişlerdir (başlangıca göre %16.4 düşüş) (35).

Lopez-Alvarenga ve ark. ları maksimum doz sulfonilüre ve metformin alan ve bu tedaviye rağmen glisemik kontrol sağlanamayan 29 hastanın 12'sine mevcut tedaviye gece NPH insülin, diğer 17'sine ise akarboz eklemişler, çalışma sonunda kan A1C düzeylerinin, NPH uygulanan grupta, başlangıca göre anlamlı düzeyde azaldığını, akarboz alan grupta ise anlamlı bir azalmanın saptanmadığını bildirmişlerdir (sırasıyla %1.3 ve 0.8) (50). Chiasson ve ark. ları, diyet, sulfonilüre, metformin ve insülin kullanan hastalara 1 yıl süreyle akarboz ve plasebo tedavisi uyguladıklarında, akarboz tedavisi eklenmesinin plaseboya göre kan A1C düzeylerinde diyet alan grupta %0.9, metformin alan grupta %0.8, sulfonilüre alan grupta %0.9 ve insülin alan grupta ise %0.4'lük düşüş sağladığını bildirmişlerdir (40). Stand ve ark. en az üç yıldır sulfonilüre tedavisi alan, ancak kan A1C düzeyi %8.5'in üzerinde olan 43 hastanın 24'ünün mevcut tedavisine insülin ve akarboz tedavisi, 19'una ise insülin ve plasebo tedavisi uygulamışlar, hedef kan A1C düzeyinin %8 ve altına düşmesi ya da başlangıca göre %15'lik azalması yanıt kabul edildiğinde, akarboz alan grupta olguların %83'ünde, plasebo alan grupta ise olguların %52'sinde hedef değerlere ulaşıldığını bildirmişlerdir (52). Hwu ve ark. ları, insülin kullanan tip 2 diyabetli 107

hastaya, akarboz tedavisi uygulanmasının plaseboya göre kan A1C düzeylerinde %0.69 azalma sağladığını bildirmişlerdir (42). Mertes ve ark. ları ise akarboz kullanan 1954 tip 2 diyabetli hastayı 5 yıl süreyle izlemişler, 5. yılın sonunda, başlangıca göre, kan A1C düzeylerinde akarboz monoterapisi alanlarda %1.8, sülfonilüre ile kombine edilenlerde %2 ve insülin ile kombine edilenlerde ise %2.1 azalma bildirmişlerdir (39).

Çalışmamızda tedavi sonrası 3. ayda kan A1C düzeyleri; gurup 1'de  $7.7 \pm 1.1$ , gurup 2'de  $8.1 \pm 1.4$ , gurup 3'de  $9.3 \pm 1.2$  olarak saptandı (Tablo 5). Başlangıca göre tedavi sonrası kan A1C düzeylerinde; IG ve repaglinid alan gurupta  $3.12 \pm 1.66$ , IG ve akarboz tedavisi alan gurupta  $2.8 \pm 1.7$ , IG monoterapisi alan gurupta ise  $1.2 \pm 1.4$ 'lik bir azalma saptandı. Tüm guruplarda düşüş oranları başlangıca göre istatistiksel açıdan anlamlı olmasına rağmen guruplar arasında karşılaştırma yapıldığında IG'e repaglinid veya akarboz tedavisinin eklenmesinin A1C'yi benzer şekilde düşürdüğü görüldü (Grafik 3). Hedef kan A1C düzeyi  $<7$  olarak kabul edildiğinde, gurup 1 ve 2'de 4'er hastada bu hedef değere ulaşılırken, gurup 3'de hiçbir hastada bu hedefe ulaşılamadı.

İnsülin glargin monoterapisi ile kan A1C düzeylerinde %1.2 düşüş temel kabul edildiğinde, mevcut tedaviye repaglinid eklenmesinin %1.9, akarboz eklenmesinin ise %1.6 civarında ilave düşüş sağladığı saptandı ve bu düşüş oranları yukarda da bahsedilen birçok çalışmaya göre oldukça fazla idi. Bunun nedeni olarak da çalışmaya katılan hastaların, diyabet süreleri 11-12 yıl civarında olsa da, bu hastalarda insülin yapım ve salınım dinamiklerinin tam anlamıyla bozulmadığı, glisemik regülasyonun iyileşmesi ile bu durumun normale dönebileceği izlenimi edinildi. Ayrıca çalışmamızdaki hastalara insülin tedavisine başlanmadan önce diyet tedavisinin gözden geçirilmesi ve hastaların eğitilmesinin buna katkısı olduğu düşünüldü. Eğer hastalar daha uzun süre diyet tedavi ve OAD ile takip edilseydi, çalışmaya dahil edildiklerinde başlangıç kan A1C düzeyleri daha düşük olabileceğinden,

çalışma sonunda yukarıda bahsedilen düşüşün daha az olabileceği öngörülebilir.

### **Açlık kan glukozu üzerine etkileri:**

Normal kişilerde AKG'nun üst sınırı 100 mg/dl olarak kabul edilmektedir. Çeşitli yayınlarda diyabetik hastalarda ise hedef AKG'nun 90 ile 130 mg/dl arasında olmasının yeterli olduğu ileri sürülmektedir. Amerikan diyabet cemiyetinin bu konuda kabul ettiği değer ise 130 mg/dl'nin altındadır (10). Diyabetli hastalarda bu hedef değerlere ulaşmak için, daha önce bahsedilen algoritme bağlı olarak, OAD kombinasyon tedavilerinin düzenlenmesi, başarılı olunamazsa OAD ve insülin kombinasyonu veya sadece insülin tedavisinin uygulanması gündeme gelecektir. Açlık kan glukozu üzerine etkinliği en fazla olan ilaçlar insülin sekretogogları ve insülinlerdir. Yapılan birçok çalışmada bu ilaçların AKG üzerine etkileri gösterilmiştir.

Son yıllarda klinik kullanıma giren IG'in AKG'nu düşürdüğünü bildiren çalışmalar vardır. Birçok çalışmada IG'nin AKG üzerine NPH insülin ile benzer veya daha fazla düşürücü etkisi olduğu, buna karşın pik yapmadığı için daha az oranda hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir. Riddle ve ark. ları, OAD ilaçlarla yeterli kontrol edilemeyen (kan A1C düzeyi %8.6), 756 tip 2 diyabetik obez hastaya, mevcut tedavilerine 24 hafta süreyle IG ya da NPH insülin eklediklerinde, her iki grupta da AKG'nda başlangıca göre anlamlı düzeyde düşüş saptamalarına rağmen, gruplar arasında fark bulamadıklarını bildirmişlerdir (sırasıyla AKG 117 mg/dl ve 120 mg/dl) (21). Başka bir çalışmada OAD ilaçlarla glisemik kontrol sağlanamayan 204 tip 2 diyabetli hastada, kullandıkları OAD ilaç tedavilerine 4 hafta süreyle IG'in 30 µg/ml ve 80 µg/ml çinko içeren iki formundan biri ya da NPH insülin eklendiğinde, çalışma sonunda her üç grupta da AKG'nda başlangıca göre anlamlı düzeyde düşüş saptamışlar (sırasıyla düşüş miktarı 62.1 mg/dl, 63.4 mg/dl, 56.3 mg/dl), ancak gruplar arasında fark bildirmemişlerdir (23). Janka



ve ark. sülfonilüre ve metformin kullanımına rağmen AKG 120 mg/dl'nin üzerinde ve kan A1C düzeyi %7.5-10.5 arasında olan 364 tip 2 diyabetli hastada 24 hafta süreyle bir guruba mevcut tedavilerine IG eklemişler, diğer guruba ise mevcut OAD ilaçları kesilerek sadece 30/70 karışım regüler/NPH insülin uygulamışlardır. Yirmidört hafta sonunda IG ve OAD ilaç tedavisini alan grupta hastaların %31.6'sında, karışım insülin alan grupta ise hastaların %15'inde AKG'nun 100 mg/dl'nin altına düştüğünü göstermişlerdir (55). Raskin ve ark. ları, daha önceden insülin kullanmamış, metformin ve pioglitazon kullanan 233 tip 2 diyabetli hastayı iki guruba ayırarak, bir guruba IG, diğer guruba da 30/70 insülin lispro ve nötral protamin lispro karışım insülin tedavisi eklemişlerdir. Tedavi sonrasında AKG'nda benzer oranda düşüş sağladığını (sırasıyla  $125\pm72.9$  mg/dl ve  $125\pm74.4$  mg/dl) bildirmişlerdir (56). Fritsche ve ark. ları, OAD ilaç tedavisiyle glisemik kontrol sağlanamayan 695 tip 2 diyabetli hastayı üç guruba ayırarak tüm guruplara glimepirid 3 mg/gün tedavisine ek olarak birinci guruba sabah, ikinci guruba ise gece IG, üçüncü guruba gece NPH insülin kombinasyonu uygulamışlar ve 24 hafta izlemişlerdir. Tedavi sonrasında guruplar arasında ortalama AKG düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmamakla birlikte, sabah IG alan grupta  $218\pm54$  mg/dl'den  $126\pm34$  mg/dl'ye, gece IG alan grupta  $216\pm52$  mg/dl'den  $122\pm34$  mg/dl'ye, NPH alan grupta ise  $220\pm58$  mg/dl'den  $124\pm34$  mg/dl'ye gerilediğini bildirmişlerdir (24). Sonuç olarak yapılan çalışmalarda IG'in, AKG'nu düşürmede, en az NPH ya da karışım insülin kadar etkin olduğu ileri sürülmektedir.

Repaglinid; klinik uygulamada daha çok TKG'nu düşürmede ön planda kullanılmaktadır, ancak bazı çalışmalarda dolaylı olarak AKG'nu üzerine de belirgin etkisinin olduğu gösterilmiştir. Furlong ve ark. ları OAD ilaçlar ile glisemik regülasyonu sağlanamayan, ortalama diyabet süresi 7-8 yıl olan, 80 tip 2 diyabetli hastaya, 39'una gliklazid ve NPH insülin, 41'ine repaglinid ve NPH insülin tedavilerini 13 hafta süreyle uygulamışlar, çalışma sonunda AKG'nda gliklazid ve NPH alan grupta 63.6 mg/dl, repaglinid ve NPH alan grupta ise 49 mg/dl düşüş saptamışlar ve guruplar arasında düşüş

yönünden anlamlı fark bildirmemişlerdir (33). Panelo ve ark. ları daha önceden sulfonilüre ve/veya metformin kullanımına rağmen hedef glisemik değerlere ulaşamayan, diyabet süreleri 8-9 yıl olan, kan A1C düzeyi %8'in üzerindeki 145 hastaya günde 2 doz NPH veya repaglinid 6 mg/gün ve NPH insülin kombinasyonu tedavisi uyguladıklarında, günde iki doz NPH insülin alan gurupta repaglinid/NPH kombinasyonu alan guruba göre AKG'unda daha fazla düşüş saptamışlardır (çalışma sonunda AKG sırasıyla 234.5 mg/dl'den 123 mg/dl'ye, 218.1 mg/dl'den 145.6 mg/dl) (32). De Luis ve ark. diyabet süresi ortalama 12 yıl olan ve 2'li NPH tedavisi gören 27 hastaya 3 ay süreyle repaglinid 6 mg/gün eklenmesi sonucunda AKG'nunda düşüş saptamışlar, ancak istatistiksel açıdan fark olmadığını bildirmişlerdir (34).

Akarboz intestinal alfa-glukozidaz enzim inhibitörü olması nedeniyle, öncelikle TKG üzerine etkili bir ilaçtır, ancak az da olsa AKG üzerine etkisinin olduğu bildirilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve OAD ilaçlara rağmen glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda (45,51) ve insülin kullanan tip 2 diyabetik hastalarda (42), akarboz tedavisinin plaseboya göre AKG üzerine etkili olmadığını bildiren çalışmaların yanında, etkili olduğunu bildiren bazı çalışmalar da vardır. Lopez-Alvarenga ve ark. ları sulfonilüre ve metformin alan ve bu tedaviye rağmen ortalama AKG 160 mg/dl'nin üzerinde olan 29 hastanın 12'sine mevcut tedaviye gece NPH insülin, diğer 17'sine ise mevcut tedaviye akarboz 300 mg/gün eklediklerinde, tedavi sonrası her iki gurupta da AKG'nda anlamlı düşüş (sırasıyla 89 mg/dl ve 37.4 mg/dl) bildirmişlerdir (50). Mertes ve ark. ları akarboz kullanan 1954 hastayı 5 yıl süreyle izledikleri çalışmalarında, 5. yılda başlangıca göre ortalama AKG'nda akarboz monoterapisi alanlarda 47.2 mg/dl, sulfonilüre ile kombinasyonunda 50.9 mg/dl ve insülin ile kombinasyonda ise 54.5 mg/dl düşüş bildirmişlerdir (39).

Çalışmamızda tedavi sonrası 3. ayda ortalama AKG gurup 1'de  $153.2 \pm 45.4$  mg/dl, gurup 2'de  $141.9 \pm 45.4$  mg/dl, gurup 3'de  $174.1 \pm 53.5$  mg/dl olarak saptandı (Tablo 5). Ortalama AKG düzeylerinde tedavi sonrasında

başlangıca göre IG monoterapisi uygulanan grupta anlamlı düşüş saptanmazken, IG'in repaglinid veya akarboz'la kombinasyonunda anlamlı düşüş sağlandı (sırasıyla grup 1,2,3;  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$  ve  $p:0.5$ ). Bu fark her iki grupta da IG monoterapisi alan guruba göre istatistiksel açıdan daha anlamlı olarak saptandı. Çalışmamızda IG gece saat 23'de enjekte edildiğinden ve sabah AKG düzeyini belirleyen geceki bazal insülin düzeyi olması ve gruplarda benzer dozlarda insülin uygulanması nedeniyle sabah ortalama AKG düzeylerindeki düşüşün gruplar arasında birbirine benzer olması beklenirdi. İnsülin glargine monoterapisi alan grupta sabah ortalama AKG'unda düşüş gösterilememesine rağmen hastaların evde kendi yaptıkları 8 ölçüm kan glukoz profilinde sabah ortalama AKG'nda başlangıca göre anlamlılık sınırına yakın bir düşüş saptandı ve düşüş açısından gruplar arasında fark saptanmadı. İnsülin glargin monoterapisi alan grupta hasta sayısının az olması ve laboratuvarında kan alınmadan önce değişik stres faktörlerinin (hastane ortamı, şehir dışından yolculuk, laboratuvar sırasında bekleme gibi) buna katkısı olabileceği düşünüldü.

### **Tokluk kan glukozu üzerine etkileri:**

Normal kişilerde AKG'nun üst sınırı 140 mg/dl'yi geçmemektedir. Diyabetik hastalarda hem epidemiyolojik, hem de girişimsel birçok çalışmada TKG değerleri ile kardiyovasküler hastalık ya da inme gibi makrovasküler komplikasyonlar arasında sıkı bir ilişki saptanmıştır (4-7,43,44). Bütün bu çalışmaların ışığında ADA hedef TKG değerini <180 mg/dl olarak önermektedir (10). Günümüzde TKG üzerine etkileyen ilaçlar; ya pankreastan erken faz insülin salınımını uyararak, ya da bağırsaklarda glukoz emilimini geciktirerek etki göstermektedir.

De Luis ve ark. ları diyabet süresi  $12.2\pm 8.4$  yıl olan ve 2'li NPH tedavisi gören 27 hastaya 3 ay süreyle repaglinid 6 mg/gün eklenmesiyle TKG'nda 65.6 mg/dl düşüş bildirmişlerdir (34). Yine aynı grubun obez ve tip 2 diyabetik

olan 16 hastaya 3 ay süreyle repaglinid 6 mg/gün verdikleri başka bir çalışmalarında ise 2. saat TKG'nda başlangıca göre 87.2 mg/dl düşüş bildirmişlerdir (35).

Chiasson ve ark. ları diyet, sülfonilüre, metformin ve insülin kullanan hastalara 1 yıl süreyle akarboz ve plasebo tedavisi uyguladıkları çalışmalarında, akarboz tedavisi eklenmesinin plaseboya göre 90. dakikada bakılan TKG'nu diyet alan grupta ortalama 85 mg/dl, metformin alan grupta ortalama 63 mg/dl, sülfonilüre alan grupta ortalama 75 mg/dl ve insülin alan grupta ise ortalama 49 mg/dl azalttığını saptamışlardır (40). Stand ve ark. ları sülfonilürelere sekonder yanıtız 43 tip 2 diyabetli hastanın; 24'üne mevcut tedavisine insülin ve akarboz tedavisi, 19'una ise insülin ve plasebo tedavisi uyguladıklarında, TKG düzeylerini akarboz alan grupta, plasebo alan gruptan daha düşük düzeylerde saptamışlardır (52). Hwu ve ark. ları ise insülin kullanan 107 tip 2 diyabetli hastaya eklenen akarboz tedavisinin plaseboya göre postprandial 1. saat kan glukozunda 34.3 mg/dl azalma saptamışlardır (42). Mertes ve ark. ları akarboz kullanan tip 2 diyabetli 1954 hastayı 5 yıl süreyle takip ettiklerinde TKG'nda, akarboz monoterapisi alanlarda 70.9 mg/dl, akarboz ve sülfonilüre kombinasyonunda 63.6 mg/dl, akarboz ve insülin kombinasyonda 69 mg/dl azalma bildirmilerdir (39).

İnsülin glargin bazal insülin olduğundan TKG üzerine belirgin etkisi yoktur. Repaglinid erken faz insülin salınımını sağlayarak, akarboz ise intestinal alfa-glukozidaz enzimini inhibe edip, bağırsakta glukozun absorpsiyonunun gecikmesini sağlayarak TKG üzerinde etki gösterir. Repaglinid sülfonilürelere farklı olarak pankreas  $\beta$  hücrelerini glukozu karşı duyarlandırır ve ancak glukoz varlığından insülin sekresyonu yaptırır. Genel kabul edilen görüş sülfonilürelere yanıtız hastaların repaglinid gibi meglitinid analoglarından fayda göremeyebileceğidir.

Çalışmamızda tedavi sonrası 3. ayda TKG grup 1'de  $256.8 \pm 105.2$  mg/dl, grup 2'de  $213.4 \pm 52.5$  mg/dl, grup 3'de  $281 \pm 76.4$  mg/dl olarak saptandı

(Tablo 5). Bu değerler ADA tarafından önerilen hedef TKG düzeylerinin oldukça üzerinde idi. İstatiksel analiz yapıldığında TKG; IG ve repaglinid kombinasyonu ile IG ve akarboz kombinasyonu alan guruplarda düşüş göstermesine rağmen, bu düşüş sadece IG ve akarboz kombinasyonu alan gurupta anlamlıydı. Guruplar karşılaştırıldığında IG ve akarboz alan gurupta, IG monoterapisi alan guruba göre anlamlı fark saptandı. Hastanede ölçülen TKG yerine hastaların evde kendi yaptıkları 8 ölçüm kan glukoz profiline baktığımızda; IG ve repaglinid kombinasyonu alan gurupta sabah TKG  $185.8 \pm 55$  mg/dl, IG ve akarboz kombinasyonu alan gurupta  $162.1 \pm 39.8$  mg/dl, IG monoterapisi alan gurupta  $236.6 \pm 73.2$  mg/dl idi ve bu da hastaların kan A1C düzeyleriyle uyumlu olabilecek yükseklikteydi. Hastaların hastanedeki TKG ölçümlerinin evdeki TKG'undan daha yüksek saptanması, hastaneye geldiklerinde TKG ölçümü için günlük ihtiyaçlarına uygun standart kalori içeren kahvaltı verilmeden kan alınmasına ve laboratuvar da kan alınmadan önce değişik stres faktörlerinin (hastane ortamı, şehir dışından yolculuk, laboratuvar sırasında bekleme gibi) varlığına bağlandı. Tip 2 diyabetli hastaların hastanede TKG ölçümü yerine, evde TKG ölçümlerinin tedavide hedef değerler alınmasının daha uygun olacağı kanaatine varıldı.

### **Evde sekiz ölçüm kan glukoz üzerine etkileri:**

Hastaların evde şeker kendi kendilerine şeker ölçümü yapması diyabetli hasta hastanın en önemli takip kriterlerinden birisidir (57). Özellikle insülin kullanan hastaların evde kan glukoz ölçümü asemptomatik hipoglisemi veya hiperglisemi ataklarının saptanmasına yardımcı olacak ve tedavinin daha doğru düzenlenmesini ve hedef glisemik değerlere ulaşılmasını sağlayacaktır. Hastaların evde kendi kendilerine kan glukozu ölçümü sıklığı ve zamanı konusunda net bir fikir birliği yoktur. Tip 1 diyabetli ya da yoğun insülin tedavisi kullanan tip 2 diyabetli kişilerde günde 3 veya daha fazla kan şekeri ölçümü önerilirken, daha az sıklıkla insülin enjeksiyonu yapan ya da OAD veya diyetle kan glukoz düzeyleri kontrol edilen hastalarda bu ölçüm

sıklığının daha az olması önerilmektedir. Ölçümlerden en azından belli miktarının TKG'nu içermesi gerekmektedir (10).

Evde sekiz ölçüm kan glukozu sonuçlarında IG'nin repaglinid ve akarboz ile kombinasyonu uygulanan hastalarda sabah, öğlen, akşam açlık ve 2 saat sonra tokluk, gece saat 23 ve 02'deki kan glukoz değerlerinde başlangıca göre düşüş gösterirken, IG monoterapisi alan grupta sabah AKG ve gece saat 02'deki kan glukozunda minimal düşüş dışında diğer tüm ölçümler tedavi öncesi düzeylere göre arttı. Sekiz ölçüm kan glukoz değerlerinin gün ortalaması alındığında IG ve repaglinid alan ile IG ve akarboz alan guruplarda başlangıca göre ve heriki grupta da yalnızca IG alan guruba göre anlamlı düşüş saptandı.

Evde 8 ölçüm kan glukozu takibinin bir avantajıda hastanede ölçülen AKG ve TKG'na göre kan A1C düzeyleri ile daha orantılı olmasıydı. Diyabetik hastaların takibinde kan A1C düzeyi ile beraber, hastanede ölçülen AKG, TKG düzeyleri yerine, evde ölçülen AKG ve TKG düzeylerinin ve hastaların poliklinik kontrolüne gelmeden önce en azından 1 gün süreyle yukarda bahsedilen zamanlarda 8 ölçüm kan glukoz takibinin yapılmasının daha uygun olacağı kanaatine varıldı.

#### **Yan etkiler:**

#### **Kilo değişikliği:**

İnsülin tedavisinin önemli yan etkilerinden birisi kilo artımıdır. Oral antidiyabetik ilaçlarla kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara insülin tedavisi yerine insülin ve OAD ilaç kombinasyonu uygulandığında daha az kilo artımına neden olmaktadır (14,15). Bununla beraber repaglinid tedavisinde kilo artışına neden olurken, akarboz tedavisi sırasında sıklıkla belirgin kilo değişikliği bildirilmemekte ya da diğer ilaçlara bağlı kilo artışını azalttığı

bildirilmektedir (41). Yalnızca repaglinid kullanan hastalarda 16 haftada 1.8 kg kadar ağırlık artışı (30), 13 hafta süreyle repaglinid/NPH kombinasyonu alan hastalarda ise 2.7 kg artışı (58) bildirilmiştir. Beş yıl süreyle akarboz ve insülin kombinasyon tedavisi alanlarda  $0.5\pm 8.1$  kg (39), sülfonilüre ve metformin alan hastalara 24 hafta süreyle eklendiğinde  $0.54\pm 0.32$  kg azalması bildirilmiştir (45). İnsülin glargin tedavisi ile NPH insüline benzer (21) ya da daha az kilo artımı bildirilmektedir (22).

Çalışmamızda tedavi sonrasında IG ve repaglinid kombinasyonunda  $2.9\pm 4.2$  kg, IG ve akarboz kombinasyonunda  $0.8\pm 3.2$  kg kilo artışı olurken, IG monoterapisi alan grupta ise  $0.4\pm 1.9$  kg kilo kaybı oldu. İnsülin glargin monoterapisi alan grupta kilo kaybı muhtemelen kan glukoz düzeylerinin yüksek seyretmesi ve buna bağlı idrarla glukoz atılımının artışına bağlıdır.

### **Hipoglisemi**

İnsülin ve insülin sekretogogu ilaçların en önemli yan etkilerinden biri hipoglisemidir. İnsülin glargin birçok çalışmada NPH insüline göre daha az hipoglisemi yaptığı gösterilmiştir (20,21,23). Repaglinidin yarı ömrünün kısa olması, reseptöründen hızlı ayrılmasından dolayı sülfonilürelere göre daha az hipoglisemiye neden olmaktadır (59). Akarboz tedavisinin monoterapi, diğer OAD ilaçlarla veya insülinle kombinasyonunda hipoglisemide artış bildirilmemiştir (59). Çalışmamızda tedavi süresince görülen toplam semptomatik hipoglisemi bütün guruplarda benzer sıklıktaydı ve sırasıyla  $0.68\pm 0.76$ ,  $0.77\pm 1.12$  ve  $0.4\pm 0.61$  atak/ay idi. İnsülin glargin tedavisine repaglinid ve akarboz eklenmesi semptomatik hipoglisemi sıklığını etkilememekle beraber ciddi hipoglisemik atak olan üç hastadan 2'sinin repaglinid alan grupta olması insülin ve OAD kombinasyon tedavisi alanlarda, glinid gibi insülin sekretogogu ilaç tedavisinin ciddi hipoglisemi riskinin her zaman var olduğunu düşündürdü.

### **Diğer yan etkiler:**

Yan etki sorgulamasında akarboz alan grupta gaz yakınması daha fazla olmakla beraber bu nedenle tedaviyi sonlandıran hasta olmadı. Akarboz alan grupta bir hastada diyare görüldü, ancak hastanın kendisi tedaviye devam etmek istemesi üzerine tedavisi kesilmedi, zamanla kısmen azalmakla beraber yakınması devam etti. Akarboz tedavisi sırasında gaz-şişkinlik sıklığını %71, ishal sıklığını %25, kadar olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (60). Akarbozun yan etkileri diyetle daha az karbonhidrat alınmasıyla ve düşük dozda tedavi başlanılarak, kademeli olarak doz artımı yapılmasıyla hastaların bir kısmında bu yakınmalar gerilemekte ya da hafiflemektedir.

Hiçbir hastada hepatotoksik etki görülmedi.

İnsülin glarginin molekül yapısının nötral pH'a yakın bulunması injeksiyon yerinde kristallenip çökmesine neden olmakta, bu da hastalarda injeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık gibi yakınmalara neden olmaktadır (19). Çalışmamızda IG monoterapisi alan grupta daha sık görülmekle beraber toplam 14 hastada (olguların %28'i) injeksiyon yerinde ağrı görüldü. Ağrı sıklıkla IG tedavisinin ilk haftasında ve injeksiyondan sonraki ilk yarım saat içinde görüldü. Ağrı nedeniyle tedaviyi sonlandıran hasta olmadı. İnsülin glargin monoterapi alan grupta ağrı yakınmasının diğer gruplara göre sık olması hasta sayısının az olmasından dolayı tamamen rastlantıdan kaynaklandığı düşünüldü.

İnsülin glargin monoterapisi alan grupta tedavinin 2. ayında inferior MI geçiren ve çalışmadan çıkarılan bir hastada, daha sonra yapılan koroner anjiyografisinde birçok damarda %40-80 arasında değişik diffüz darlık oluşturan plak tespit edildi.



## İnsülin dozu

Çalışma başında insülin doz ortalaması IG ve repaglinid alan grupta  $0.34\pm 0.12$  U/kg dan  $0.33\pm 0.13$  U/kg'a azalma, IG ve akarboz alan grupta  $0.32\pm 0.17$  U/kg dan  $0.36\pm 0.18$  U/kg'a artış, IG monoterapisi alan grupta ise  $0.45\pm 0.11$  U/kg dan  $0.45\pm 0.18$  U/kg'a artış saptandı. Gruplar arasında artış yönünden fark saptanamamasının sebebi insülin dozunun sabah evde ölçülen AKG düzeyine göre ayarlanması ve sabah AKG'ye repaglinid ve akarbozun belirgin etkisi olmaması nedeniyle olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak sülfonilürelere sekonder yanıtız hastalarda uzun etkili insülin analogu olan IG'in repaglinid ve akarboz ile kombinasyonu AKG, kan A1C düzeyi ve 8 ölçüm kan glukoz profili üzerine benzer etki yaptığı, IG glargin ve akarboz tedavisinin TKG üzerine, IG ve repaglinid kombinasyonundan daha iyi etkili olduğu saptandı. Repaglinid gibi insülin sekretagoku olan ilaçlar hernekadar sülfonilürelere yanıtız hastalara önerilmese de çalışmamızda ortalama diyabet süresi 10 yıl olan hasta popülasyonunda AKG, A1C, ve 8 ölçüm kan glukoz profili üzerine oldukça etkili olduğunu saptadık. Bu da daha önceden kullanılan OAD'ler ile glisemik kontrolü sağlanamayan hastaların hala yeterince insülin sekresyon kapasitesi olduğu ve diyet uyumunun da sağlanmasıyla bu hastaların glinidlere yanıt verebileceğini düşündürdü. Çalışmamızda akarboz tedavisi uygulanan olgularda repaglinid uygulanan olgulara benzer glisemik kontrol sağlanması, benzer günlük insülin doz gereksinimi ve benzer sıklıkta hipoglisemi olması ve daha az kilo artışına neden olması nedeniyle, bazal insülin tedavisi ile akarboz kombinasyonunun iyi bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır.

Hastane laboratuvarında ölçülen AKG ve TKG düzeyleri yerine, hastaların evde kan glukoz monitorizasyonu ortalaması diyabetik hastaların takibinde daha önemli bir yol gösterici olabileceği izlenimi edinilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. The UK Prospective Diabetes Study Group: Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12
3. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937-42
4. The DECODE study group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354: 617-21
5. de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, et al. Hyperglycemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population. The Hoorn study. *Diabetologica* 1999;42:926-31
6. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987;36:689-92
7. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle aged nondiabetic men: 20 year follow up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360-7
8. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005;54:1-7
9. Foncésa V. Clinical significance of targeting postprandial and fasting hyperglycemia in managing type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion* 2003;19:635-41

10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:S4-36
11. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving  $\beta$ -cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 2004;53:(Suppl 3)S16-21
12. Genuth S: Insuline use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990;13:1240-64
13. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:758-67
14. Yki-yarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;327:1426-33
15. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in Type 2 diabetes, A metaanalysis of the randomised placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996;156:259-64
16. Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins P-E. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure. *Diabetes Care* 1995;18:1183-6
17. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. Sulphonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patient with type 2 diabetes in the UK. Prospective Diabetes Study. (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25:330-6
18. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologica* 1999;42:1151-67
19. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin Glargine: A systematic Review of a Long-Acting Insulin Analogue. *Clinical Therapeutics* 2003;25:1541-77
20. Yki-Yarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination

- therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group Diabetes Care 2000;23:1130-6
21. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. On behalf of the insulin glargine 4002 study investigators: the Treat-to-Target Trial. Diabetes Care 2003;26:3080-6
  22. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CMJ, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. 28 week comparison of insulin glargine(HOE 901) and NPH insulin. Diabetes Care 2001;24:631-6
  23. HOE 901/2004 Study Investigators Group: Safety and Efficacy of Insulin Glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in Type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine 2003;20:545-51
  24. Fritzsche A, Schweitzer MA, Haring HU, and 4001 study group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Ann Internal Medicine 2003;138:952-9
  25. Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl J Med 2005;352:174-83
  26. Culy CR, Jarvis B. Repaglinide: A Review of its Therapeutic Use in Type 2 Diabetes Mellitus. Drugs 2001;61:1625-60
  27. Pratley RE, Foley JE, Dunning BE. Rapid Acting Insulinotropic Agents: Restoration of Early Insulin Secretion as a Physiologic Approach to Improve Glucose Control. Current Pharmaceutical Design 2001;7:1375-97
  28. Hatorp V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. Clin Pharmacokinet 2002;41:471-83
  29. Owens DR, Luzio SD, Ismail I, Bayer T. Increased prandial insulin secretion after administration of single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23:518-23
  30. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy. Diabetes Care 2004;27:1265-70

31. Van Gaal LF, Van Acker KL, Damsbo P. Metabolic effect of repaglinide, a new oral hypoglycemic agent in therapy naive type 2 diabetics (abstract) *Diabetologia* 1995;38(suppl 1)A43
32. Panelo A, Wing JR, AGEE-1272 STUDY GROUP. Repaglinide-/bedtime NPH insulin is comparable to twice daily NPH insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1789-90
33. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Comparison of repaglinide vs. gliclazide in combination with bedtime NPH insulin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycaemic agents. *Diabetic Medicine* 2003;20:935-41
34. de Luis DA, Aller R, Cuellar L, et al. Effect of repaglinide addition to NPH insulin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1844-5
35. de Luis DA, Aller R, Cuellar L, Terroba C, Romero E. Efficacy of repaglinide addition to NPH insulin monotherapy on glycemic control in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 2002;51:suppl 2, pA468
36. Balfour JA, McTavish D. Acarbose: An update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993; 46:1025-54
37. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24 week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients: The EESSEN Study. *Diabetes Care* 1994;17:561-6
38. Coniff R, Krol A. Acarbose: a review of US clinical experience. *Clin Ther* 1997;19:16-26
39. Metres G. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study. *Diabetes Research and Clinical Practise*. 2001;52:193-204
40. Chiasson JL, Josse R, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insuline dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-35
41. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Bray GA. A multicenter, placebo controlled trial comparing acarbose with placebo, tolbutamide, and

- tolbutamide plus acarbose in non insuline dependent diabetes mellitus. *Ann J Med* 1995;98:443-51
42. Hwu CM, Ho LT, Fuh MMT, et al. The Asian Acarbose Study Group. Acarbose improves glycemic control in insulin-treated Asian type 2 diabetic patients: Result from a multinational, placebo controlled study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2003;60:111-8
  43. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7
  44. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94
  45. Lam KSL, Tiu SC, Tsang MW, Ip TP, Tam SCF. Acarbose in NIDDM patients with poor control on conventional oral agents. *Diabetes Care* 1998;21:1154-8
  46. Reaven GM, Lardinois CK, Grenfield MS, Schwartz HC, Vreman HJ. Effect of acarbose on carbohydrate and lipid metabolism in NIDDM patients poorly controlled by sulphonylurea. *Diabetes Care* 1990; Suppl 3:32-6
  47. Bayraktar M, Van Thiel DH, Adalar N. A comparison of acarbose versus metformin as an adjuvant therapy in sulphonylurea treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:252-4
  48. Baron A, Neumann C. PROTECT interim results: a large multicenter study of patients with type II diabetes. *Clin Ther* 1997;19:282-95
  49. Rodier M, Richard JL, Monnier L, Mirouze J. Effect of long term acarbose(BAY g5421) therapy on metabolic control of non-insulin dependent (type II) diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1988;14:12-4
  50. Lopez-Alvarenga JC, Aguilar-Salinas CA, Velasco-Perez ML, et al. Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999;1:29-35

51. Lin BJ, Wu HP, Huang HS, et al. Efficacy and tolerability of acarbose in asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and sulphonylureas. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2003;17:179-85
52. Stand E, Baumgartl HJ, Füchtenbusch M, Stemplinger J. Effect of acarbose on additional insulin therapy in type 2 diabetic patient with late failure of sulphonylurea therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999;1:215-220
53. Rosak C, Hofmann U, Paulwitz O. Modification of  $\beta$ -cell response to different postprandial blood glucose concentrations by prandial repaglinid and combined acarbose/repaglinide application. *Diab Nutr Metab* 2004;17:137-42
54. Holman RR, Turner RC. A Practical Guide to basal and prandial insulin therapy. *Diabet Med*. 1985;2:45-53
55. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:254-9
56. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A. Initiate study group. Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28:260-5
57. American Diabetes Association: Self monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1994;17:81-6
58. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Repaglinide versus Metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with Type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy. *Diabetes Care* 2002;25:1685-90
59. Holstein A, Egberts EH. Risk of Hypoglycemia with Oral Antidiabetic Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:405-14

60. Kelley D, Bidot P, Freedman Z, et al. Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2056-61



## TEŞEKKÜR

*Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Yandal Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkılarından dolayı; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Şazi İmamoğlu nezdinde tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne, hertürlü sıkıntımızda yanımızda bulduğumuz, bizlere hekimliğin sadece hasta bakmak olmadığını öğreten mütevazî insanlar; Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Şazi İmamoğlu'na, aynı zamanda tez danışmanım olan sayın Prof. Dr. Ercan TUNCEL'e, sayın Prof. Dr. Erdiñç ERTÜRK'e ve sayın Doç. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY'a, çalışma arkadaşlarım; sayın Uz. Dr. Hadi SELİMOĞLU, Uz. Dr. Sinem KIYICI ve Uz. Dr. Metin GÜÇLÜ'ye, en bunalımlı anlarımda bile hayalleriyle mutlu olduğum dünyalar güzeli sevgili kızım Zeynep'e ve henüz doğmamış olan, cinsiyetini bile bilmediğim güzel yavruma ve bu güzellikleri bana veren, desteğini benden esirgemeyen sevgili eşime, bu günlere gelmemde büyük katkıları olan annem, babam ve sevgili kardeşlerime, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğerk uzman ve asistan doktorlarına ve personeline, katkılarından dolayı Sanofi-Aventis ilaç firmasından Kutay Kut'a teşekkürü bir borç bilirim.*

## ÖZ GEÇMİŞİM

1973 yılında Tokat ili Erbaa ilçesinde doğdum. İlk-orta ve lise eğitimimi burada tamamladıktan sonra 1991-1997 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Lisans eğitimimi tamamladım. Eylül 1997-Ocak 1998 ayları arasında 4 ay süreyle Tokat İli Pazar İlçesi Dereköy Kasabası Sağlık Ocağı Tabipliği görevinde bulundu. Eylül 1997 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Ocak 1998 ayında başladığım bu eğitimimi Ocak 2002'de "Kronik Allograft Nefropatisi Saptanan Hastalarda Renal Allograft Prognozuna Etki Eden Parametrelerin İncelenmesi" adlı uzmanlık tezimi vererek İç Hastalıkları Uzmanı olmaya hak kazandım. Mart 2002-Ocak 2003 tarihleri arasında İstanbul ve Bursa'da bulunan bazı özel hastanelerde İç Hastalıkları Uzmanı olarak çalıştım. Ocak 2003'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Yandal Uzmanlık Eğitimi'ne başladım ve halende devam etmekteyim.

Evliyim ve Zeynep adında bir kız çocuğu babasıyım.