

## İç Hastalıkları Uzmanları, İnsülin Degludec/Aspart Ko-Formülasyon Tedavisini Nasıl Konumlandırıyor?

### How Do Internal Medicine Specialists Position Insulin Degludec/Aspart Co-Formulation Treatment?

İD Hatice Kayış Topaloğlu<sup>1</sup> İD Melih Kızıltepe<sup>2</sup> İD Mesut Kılıç<sup>2</sup> İD Sami Bahçebaşı<sup>2</sup> İD Sibel Ata<sup>2</sup>  
 İD Şeyma Yıldız<sup>2</sup> İD Ulaş Serkan Topaloğlu<sup>2</sup> İD Yasin Şimşek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Kayseri Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** İç hastalıkları hekimlerinin insülin degludec/aspart (IDegAsp) tedavisini, hastalar için nerede ve nasıl konumlandığının tespitinin yapılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak-Aralık 2019 tarihleri arasında hekimlere yöneltilen sorulardan oluşan kesitsel bir anket çalışmasıdır. Hastalar, 18-75 yaş aralığında olup üçüncü basamak bir hastanenin iç hastalıkları polikliniğine başvuranlardan 55 hasta rasgele yöntem ile seçilmişlerdir. Hastalara IDegAsp başlarken hekimlere bu tercihi neden yaptıkları 10 soruluk anket ile sorulmuştur. Sonuçlar sıklıklarına ve hastaların cinsiyetine göre karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların 39'u (%71) kadın iken, 16'sı (%29) erkek idi. Tüm hastaların ortanca yaş değeri 62 (23-74) yıl idi. Erkeklerde bu değer 61 (31-73) yıl iken, kadınlarda ise 62 (23-74) yıl idi. Her iki cinsiyetin yaş dağılımları açısından aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p=0.316$ ). Hastaların altı tanesi tip 1 diyabetes mellitus iken, 49 tanesinde tip 2 diyabetes mellitus vardı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, IDegAsp başlamak için hekimlerce kabul gören gerekçelerin başında %52.7 ile etkililik gelmektedir. İkinci sırada %40 ile düşük hipoglisemi riski gelirken, üçüncü sırada ise %34.6 ile hasta uyum kolaylığı şeklinde sıralama izlemiştir. Salt erkeklerle özgü değerlendirmede ilk üç sıra; %50 hipoglisemi, %43.8 etkililik, %43.8 hasta uyumu şeklinde kaydedilmiştir. Sadece kadınlarda ise; %56.4 etkililik, %35.9 hipoglisemi hesaplanırken üçüncü sırada %30.8 ile hasta uyumu ve doz titrasyon kolaylığı aynı oranda yer almaktadır. Cinsiyetlere göre yapılan karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirmelerde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Sonuç:** IDegAsp ko-formülasyon tedavisinin etkililik, güvenilirlik ve hasta uyumu avantajı hekimlerin tercih sebeplerinin temelini oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** *Diabetes mellitus, iç hastalıkları, insülin*

#### ABSTRACT

**Aim:** To determine where and how internal medicine specialists position insulin degludec/aspart (IDegAsp) treatment for patients.

**Material and Methods:** This is a cross-sectional survey study consisting of questions directed to physicians between January and December 2019. The patients were between 18-75 years of age and 55 patients were selected randomly from among those who applied to the internal medicine outpatient clinic of a tertiary hospital. While starting IDegAsp, the patients were asked to the specialists with a questionnaire of 10 questions why they made this preference. The results were compared according to their frequency and gender of the patients.

**Results:** While 39 (71%) of the patients included in the study were female, 16 (29%) were male. The median age of all patients was 62 (23-74) years. This value was 61 (31-73) years for males and 62 (23-74) years for females. There was no statistical difference between genders in terms of age distribution ( $p = 0.316$ ). Six of the patients had type 1 diabetes mellitus, while 49 of them had type 2 diabetes mellitus. When all patients are evaluated, efficiency is the most important reason accepted by physicians to start IDegAsp with 52.7%. While the risk of low hypoglycemia was at the second place with 40%, the patient was ranked as ease of compliance with the third place at 34.6%. The first three ranks in the evaluation of men only; 50% hypoglycemia, 43.8% efficiency, 43.8% patient compliance were recorded. Only in women; while calculating 56.4% efficiency and 35.9% hypoglycemia, the third place is 30.8%, patient compliance and ease of dose titration are at the same rate. No significant difference was found in comparative statistical evaluations based on gender.

**Conclusion:** The effectiveness, safety, and patient compliance advantage of IDegAsp co-formulation therapy is the basis of specialists' preference.

**Keywords:** *Diabetes mellitus, internal medicine, insulin*

Geliş tarihi/Received: 13.02.2020

Kabul tarihi/Accepted: 13.03.2020

#### İletişim:

Ulaş Serkan Topaloğlu, Bahçelievler Mahallesi, 6153. Sokak, Gönen Apartmanı, No:8/35 38280 Talas/Kayseri/Turkey

e-mail: ustop38@gmail.com

Tel: +90 555 557 9016

JAMER 2020;5(1):11-14

## GİRİŞ

Bir pandemi gibi hızla ilerleyen diyabet ile mücadelede birçok oral ve parenteral tedavi yöntemleri vardır. Her geçen gün yeni tedavi protokolleri geliştiriliyor olsa da her daim diyabetiklerde ilk hedef normoglisemiyi sağlamaktır. Bu hedef doğrultusunda ilerlerken asıl gaye ise komplikasyonların önlenmesidir. Bununla birlikte diyabette tedavinin bireyselleştirilmesi kılavuzlarda genişçe yer edindiği gibi, tedavinin kişiye özgü kılınarak belirlenmesi alınacak sonuçları da doğrudan etkilemektedir (1).

Bazal-bolus insulin tedavisinin günlük çoklu enjeksiyon gerektirmesi nedeniyle, tüm dünyada pre-mix insülinler geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Ancak pre-mix tedavinin hastalarda "omuz etkisi" şeklinde klinik sonuçlara sebebiyet vermesi tedavide aksamalara neden olmaktadır (2). Bu durum hipoglisemi riskini artırdığı gibi, fazladan gıda tüketimine ve dolayısıyla kilo almaya sebebiyet vermektedir. Basal-bolus tedavinin ise daha fazla kilo aldıracağı dikkate alınarak, bu çıkmazdan hastayı kurtaran ve hekimin de tedavisini kolaylaştıran bazal-plus tedavi rejimleri önerilmektedir. Yine de enjektör sayı ve çeşitliliğindeki artış, insülin kullanım gücünü artırmaktadır (3).

Bu çalışmada ülkemizde sadece üç yıldır kullanımda olan ve üzerinde oldukça kısıtlı sayıda çalışmanın yapıldığı insülin degludec/aspart (IDegAsp) ko-formülasyon tedavi tercihi hakkında bir bakış açısı yansıtacaktır. İç hastalıkları hekimlerine bu tedaviyi hastalar için nerede ve nasıl konumlandığına dair sorular sorularak, elde edilen cevapların literature kazandırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak-Aralık 2019 tarihleri arasında hekimlere yöneltilen anket sorularından oluşan ve gözlemsel verilerin ele alındığı kesitsel bir çalışmadır. Diyabetes mellitus tanısı olan hastalara IDegAsp tedavisi başlanırken, hekimlere bu insülini neden tercih edildiği sorulmuştur. Hekimler için çalışmaya dahil edilme kriterleri; "iki yıldan fazla iç hastalıkları uzmanlığı tecrübesi olma, zamanının en az %50 kadarını hasta tedavisi yönetimine ayırma, haftada en az on diyabetik hastanın tedavisini planlama, son altı ayda en az üç hastaya IDegAsp tedavisi başlamış olma" şeklinde belirlenmiştir.

Hastalar, 18-75 yaş aralığında olup üçüncü basamak bir hastanenin iç hastalıkları polikliniğine başvuranlardan rasgele yöntem ile seçilmişlerdir. Seçilen hastalarda malignite, psikişik hastalıklar, adrenal veya hipofizer yetmezlik, kortikosteroid kullanımı varsa çalışma dışı tutulmuşlardır. Hastaların yaş, cinsiyet ve diyabet tipi kaydedilmiştir. Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındı (Ta-

rih: 17.04.2019, Karar No: 2019/286) ve çalışma boyunca İnsan Hakları Helsinki Deklarasyonu'na bağlı kalındı.

IDegAsp tedavisi başlanırken hekimlere bu tedaviyi hastaya neden başlamayı düşündüğü ve hastanın tedavisindeki yeri ve konumunun ne olduğu sorulmuştur. Bu sorulara yanıt olarak aşağıdaki cevaplardan en az birini işaretlemesi istenmiştir:

1. Etkililik
2. Hasta tarafından IDegAsp talebi
3. Düşük hipoglisemi riski
4. Öğüne uygun kullanım
5. Ramazan ayına uygun tedavi
6. Oral anti-diyabetik ile uygun kombinasyon
7. Daha iyi hasta uyumu
8. Doz titrasyon kolaylığı
9. Ekonomik tedavi avantajı
10. Geniş literatür bilgisi

## İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz, SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş olup, karşılaştırmalar için Ki-kare veya Fisher's Exact Test analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğinin tespiti için Shapiro-Wilks testi ve histogram analizleri yapılmıştır. Parametrik veriler; ortalama±standart sapma şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Student t testi kullanılarak belirlendi. Parametrik olmayan veriler ise; ortanca (min.-max.) şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Mann Whitney U testi kullanılarak belirlendi. Tüm analizlerde p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Toplam 55 hastanın değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 39'u (%71) kadın iken, 16'sı (%29) erkek idi. Tüm hastaların ortanca yaş değeri 62 (23-74) yıl idi. Erkeklerde bu değer 61 (31-73) yıl iken, kadınlarda ise 62 (23-74) yıl idi. Her iki cinsiyetin yaş dağılımları açısından aralarında istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.316). Hastaların altı tanesi tip 1 diyabetes mellitus iken, 49 tanesinde tip 2 diyabetes mellitus vardı.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde, IDegAsp başlamak için hekimlerce kabul gören gerekçelerin başında %52.7 ile etkililik gelmektedir. İkinci sırada %40 ile düşük hipoglisemi gelirken, üçüncü sırada ise %34.6 ile hasta uyum kolaylığı şeklinde sıralama izlemiştir. Salt erkeklere özgü değerlendirilmede ilk üç sıra; %50 hipoglisemi, %43.8 etkililik, %43.8 hasta uyumu şeklinde kaydedilmiştir. Sadece kadınlarda ise; %56.4 etkililik, %35.9 hipoglisemi hesaplanırken üçüncü sı-

rada %30.8 ile hasta uyumu ve doz titrasyon kolaylığı aynı oranda yer almaktadır. Cinsiyetlere göre yapılan karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirmelerde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

IDegAsp, %70 bazal insulin ve %30 ise öğün sonrası insulin olmak üzere ko-formülasyon şeklinde üretilmiştir. Her ne kadar karışım halinde olsa da, pre-mix insülinler gibi “omuz etkisi” olmayıp bazal-plus tedavi seçeneğini tek kalemde sunmaktadır (1,4). IDegAsp tedavi yaklaşımları konusunda literatürde oldukça kısıtlı bilgi olup kılavuzlar ve konsensüsler eşliğinde hastalara tedaviler uygulanmaktadır. Hekim deneyimleri ile her geçen gün kullanımı artıyor olsa da bu alandaki klinik çalışmalar yönünden bakır kalan alan doldurulmayı beklemektedir. Bu çalışma ile bizler de hekimlerin bu tedaviyi başlarken izledikleri strateji ve hasta odaklı yaklaşım konusunda fikir sunarak bu açığı kapatmak üzere çaba harcamayı planladık.

IDegAsp tedavisinin faz 3 ve gözlemsel çalışmalarla etkililik ve güvenliliği birçok çalışmada ortaya konulmuştur (2,5). Tüm insülinler gibi IDegAsp da titrasyon avantajı sayesinde

hekimlerin etkililik anlamında sıkça başvurduğu güçlü bir ajandır (1). Bu çalışmalar içerisinde hipoglisemi açısından pre-mix ve bazal bolus tedaviden daha güvenli olduğu rapor edilmektedir (4-6). Hatta birebir kıyaslandığında insulin glargin U100 kadar hipoglisemi güvenliği olduğu da vurgulanmaktadır (7). Etki ve güvenliliği konusunda hekimlerin önde gelen tercihlerinden biri haline gelen IDegAsp tedavisinin bu açıdan bakıldığında dökümente edilmiş bir çalışması yoktur. Insulin glargin U100 ve U300 ile yapılan 553 katılımcının olduğu bir çalışmada hekimlere tercihleri sorulmuş ve verilen cevaplar kaydedilmiştir. Bu cevaplara göre, her iki insulin tedavisi için ilk sıra tercih nedeni olarak etkililik ileri sürülmüştür (8). Bizim çalışmamıza göre, IDegAsp tercihinin ilk sebebi etkililik olarak rapor edilmiştir. Gupta ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada, hekimler ikinci en sık neden olarak ise insulin glargin U100 kullanma durumlarına ekonomik uygunluğu gerekçe olarak sunarlarken, insulin glargin U300’de ise hipoglisemi güvenliği ikinci sırayı almaktadır (8). İnsulin glargin U300 gibi yeni jenerasyon bir insulin olan IDegAsp için bizim sonuçlarımızda, yine hipoglisemi güvenliği en sık hekim tercihinde ikinci sırayı almıştır. Diğer tüm sonuçları Tablo 1 üzerinde sunulmaktadır.

**Tablo 1.** IDegAsp tedavisine başlamak üzere hekimlerce kabul gören gerekçeler ve cinsiyetler arası dağılım farkı

	Tüm hastalar (n=55)	Erkekler (n=16)	Kadınlar (n=39)	p
Etkililik	29 (%52.7)	7 (%43.8)	22 (%56.4)	0.553
Hasta tarafından IDegAsp talebi	13 (%23.6)	4 (%25.0)	9 (%23.1)	0.999
Düşük hipoglisemi riski	22 (%40.0)	8 (%50.0)	14 (%35.9)	0.375
Öğüne uygun kullanım	0 (0)	0 (0%)	0 (0%)	-
Ramazan ayına uygun tedavi	2 (%3.6)	0 (0%)	2 (%5.1)	-
OAD ile uygun kombinasyon	1 (%1.8)	0 (0%)	1 (%2.6)	-
Daha iyi hasta uyumu	19 (%34.6)	7 (%43.8)	12 (%30.8)	0.370
Doz titrasyon kolaylığı	17 (%30.9)	5 (%31.3)	12 (%30.8)	0.999
Ekonomik tedavi avantajı	1 (%1.8)	0 (0%)	1 (%2.6)	-
Geniş literatur bilgisi	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

**IDegAsp:** İnsulin degludec/aspart; **OAD:** Oral anti-diyabetik. \*p<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

İnsülin değişikliğine hekim tercihi yaklaşım konusu Gupta ve ark. tarafından yapılan aynı çalışmada hekimlere sorulmuştur. İnsulin glargin U100 tedavisinden, insulin glargin U300 tedavisine geçiş nedeni olarak hekimler %45 ile etkililik derken, %41 ise daha iyi hasta uyumu nedeniyle tercih ettiklerini belirtmişlerdir (8). Bizim çalışmamızda ise etkililik %53 ile yine ilk sırada bulunurken, ikinci sırada %40 ile düşük hipoglisemi riski, üçüncü sırada ise %34 ile daha iyi hasta uyumu yer almaktadır. Hekimlerin verdiği cevaplar arasında, IDegAsp tedavisine dair geniş literatür bilgisinin olmaması dikkat çekicidir. Bu durum, IDegAsp tedavisi üzerine çalışmaların ne derece az olduğu ve bakır kalan bu ala-

nın doldurulması gerektiği konusunda da fikir vermektedir. Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı noktaları vardır. Bunlardan ilki hasta sayısının oldukça az olmasıdır. Bunun sebebi olarak ülkemizdeki IDegAsp sigorta geri ödeme koşullarının koyduğu kısıtlayıcı faktörlerden kaynaklı olarak sık yazılamamasıdır.

İkinci kısıtlayıcı nokta ise hekimlerin yaptıkları bu tercihlerde başarılı sonuçlar alıp almadığının bilinmezliğidir. Çalışmanın doğası gereği gözlemsel olması bu verilerin toplanmasına imkan vermemiştir. Üçüncü durum ise tek merkez çalışmasının evrensel genellemeye olan kısıtlılığıdır. Ancak Kayseri Şehir Hastanesi, yaklaşık dört milyon nüfusa hitap

etmekte olup sağlık turizmi açısından da bir merkez niteliğindedir. Yaklaşık her ay 6000 diyabetlinin tedavi edildiği bu hastanede diyabet üzerine her türlü komplikasyon ve takip yapılmaktadır. Coğrafi yapısı nedeniyle Avrupa, Yakın doğu, Ortadoğu ve Afrika kıtasının jeopolitik bir köprüsü niteliğindeki Türkiye'nin merkezi bölgesinde olup, demografik olarak da oldukça farklı insanlara hitap eden bu hastanede yapılan çalışmalar adeta çok-merkezli çalışmalar gibi çeşitlilik arz etmektedir. 2000 yıl önce Arateus tarafından diyabetin ilk kez tanımlandığı ve isimlendirildiği yer olan Kapadokya bölgesi yakınlarında Orta Anadolu'da bulunan Kayseri Şehir Hastanesi, diyabet tarihi açısından da literatürde ayrı bir önemi sahiptir.

## SONUÇ

IDegAsp ko-formülasyon tedavisinin etkililik, güvenilirlik ve hasta uyumu avantajı hekimlerin tercih sebeplerinin temelini oluşturmaktadır. Yeni jenerasyon bu insulinin daha çok sık kullanılması ve daha iyi konumlandırılması üzere keşfedilebilmesi için sigorta kapsamının genişletilmesi önerilmektedir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

**Finansal destek:** Yazarlar tarafından finansal destek olmadığı bildirilmiştir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Erciyes Üniversitesi Etik Kurulundan alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- H.K.T., U.S.T., Y.Ş.; Veri Toplama- M.K., M.K., S.B., S.A., Ş.Y., U.S.T.; Veri Analizi/ Yorumlama- H.K.T., U.S.T.; Yazı Taslağı- H.K.T., U.S.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- H.K.T., M.K., M.K., S.B., S.A., Ş.Y., U.S.T.; Son Onay ve Sorumluluk- H.K.T., M.K., M.K., S.B., S.A., Ş.Y., U.S.T.; Malzeme ve Teknik Destek- H.K.T., U.S.T., Y.Ş.; Süpervizyon- H.K.T., U.S.T., Y.Ş.

## KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017;40:S11-24.
2. Fujimoto K, Iwakura T, Aburaya M, Matsuoka N. Twice-daily insulin degludec/insulin aspart effectively improved morning and evening glucose levels and quality of life in patients previously treated with premixed insulin: an observational study. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:64.
3. Seufert J, Borck A, Bramlage P. Addition of a single short-acting insulin bolus to basal insulin-supported oral therapy: a systematic review of data on the basal-plus regimen. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000679.
4. Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, Haggag A, Roula D, Bak BA, et al. Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;147:157-65.

5. Franek E, Haluzík M, Canecki Varžić S, Sargin M, Macura S, Zacho J, et al. Twice-daily insulin degludec/insulin aspart provides superior fasting plasma glucose control and a reduced rate of hypoglycaemia compared with biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve adults with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(4):497-505.

6. Yang W, Ma J, Hong T, Liu M, Miao H, Peng Y, et al. Efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Chinese adults with type 2 diabetes: A phase III, open-label, 2:1 randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(7):1652-60.

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

8. Gupta S, Wang H, Skolnik N, Tong L, Liebert RM, Lee LK, et al. Treatment Dosing Patterns and Clinical Outcomes for Patients with Type 2 Diabetes Starting or Switching to Treatment with Insulin Glargine (300 Units per Milliliter) in a Real-World Setting: A Retrospective Observational Study. *Adv Ther*. 2018;35(1):43-55.