



Tip 1 Diabetes Mellitus'ta İnsülin Glargin U-300: Tek Merkez Deneyimi

Insulin Glargine U-300 in Type 1 Diabetes Mellitus: Single-Center Experience

Özge POLAT KORKMAZ, Zeynep OŞAR SİVA

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, birinci nesil bazal insülinlerden insülin glargin U-300 (Gla-300)'e geçiş yapılan tip 1 diabetes mellitus (T1DM) hastalarında, gerçek yaşam koşullarında klinik sonuçları değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Hipoglisemi atakları ya da yetersiz glikemik kontrol nedeniyle Gla-300 tedavisine geçiş yapılan 46 erişkin T1DM hastası retrospektif olarak analiz edildi. HbA1c, açlık plazma glukozu (APG), günlük enjeksiyon sıklığı, insülin dozu ve hipoglisemi oranları 12 aylık takip süresince değerlendirildi.

Bulgular: HbA1c düzeylerinde anlamlı bir düşüş izlendi ($8,45 \pm 1,27$ 'den $7,83 \pm 1,01$ 'e; 3. ayda, $p < 0,001$) ve APG düzeylerinde de belirgin bir azalma gözlemlendi. Özellikle daha önce detemir veya nötr protamin hagedorn kullanan hastalarda enjeksiyon sıklığı azaldı. Bazal insülin dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmasına rağmen, tüm hipoglisemi alt tiplerinin sıklığında azalma görüldü; en belirgin düşüş ise gece hipoglisemilerinde saptandı ($p < 0,001$). Üçüncü aydan sonra şiddetli hipoglisemiye rastlanmadı. Ketozis ya da hastaneye yatış gerektiren bir durum izlenmedi. İyileşmelerin büyük bölümü ilk 3 ay içerisinde gerçekleşmiş olup takip süresince korundu.

Sonuç: Gerçek yaşam koşullarında, Gla-300'e geçiş yapılan erişkin T1DM hastalarında glikemik kontrolde iyileşme ve hipoglisemi riskinde azalma sağlanmıştır. Bu fayda, özellikle günde birden fazla enjeksiyon uygulanan hastalarda daha belirgindir. Türkiye'de eski nesil bazal insülinlerin yaygın kullanımı ve ulusal veri eksikliği göz önüne alındığında, bu bulgular Gla-300'ün bireyselleştirilmiş tedavi planlamasında potansiyel bir alternatif olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diabetes mellitus, glargin U-300, hipoglisemi, bazal insülin, gerçek yaşam verisi

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the clinical outcomes of switching from first-generation basal insulins to insulin glargine U-300 (Gla-300) in individuals with type 1 diabetes mellitus (T1DM) under real-world conditions.

Materials and Methods: A retrospective analysis was conducted on 46 adult patients with T1DM who switched to Gla-300 due to frequent hypoglycemia or inadequate glycemic control. HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), daily injection frequency, insulin dose, and hypoglycemia rates were evaluated over a 12-month period.

Results: A significant reduction in HbA1c (from $8.45 \pm 1.27\%$ to $7.83 \pm 1.01\%$ at 3 months, $p < 0.001$) and FPG levels was observed. Injection frequency decreased, particularly in patients previously on detemir or neutral protamine hagedorn. Despite a statistically significant increase in basal insulin dose over time, the frequency of all hypoglycemia subtypes declined, with the most prominent reduction in nocturnal hypoglycemia ($p < 0.001$). No severe hypoglycemia occurred after the third month. No cases of ketosis or hospitalizations were reported. The majority of improvements occurred within the first 3 months and were maintained throughout the follow-up.

Conclusion: In real-life clinical practice, switching to Gla-300 provided improved glycemic control and reduced hypoglycemia risk in adults with T1DM, particularly in those previously using multiple daily injections. Considering the limited national data and frequent use of older basal insulins in Türkiye, these findings support the potential value of Gla-300 as an alternative option in individualized treatment planning for T1DM.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, glargine U-300, hypoglycemia, basal insulin, real-world evidence

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özge POLAT KORKMAZ, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: ozge11807@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9692-6403

Geliş Tarihi/Received: 01.04.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.04.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 23.06.2025

Atıf/Cite this article as: Polat Korkmaz Ö, Oşar Siva Z. Insulin glargine U-300 in type 1 diabetes mellitus: single-center experience. Nam Kem Med J. 2025;13(2):157-163



©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Tip 1 diyabet mellitus (T1DM), otoimmün veya diğer nedenlerden kaynaklanan ve β -hücre yıkımına yol açan mutlak insülin eksikliği ile karakterize bir klinik durumdur¹. T1DM yönetiminin temel taşı, bazal ve preprandiyal kısa etkili insülini kombine eden insülin tedavisinden oluşur¹. Son yıllarda, bazal insülin formülasyonları, açlık glikoz kontrolünü iyileştirmeyi, glisemik değişkenliği azaltmayı ve hipoglisemi riskini en aza indirmeyi amaçlayarak orta etkili uzun etkili ve ultra uzun etkili insülin analoglarına doğru kademeli olarak evrimleşmiştir²⁻³.

Önemli terapötik ilerlemeler olmasına rağmen, T1DM'li hastaların önemli bir kısmı önerilen HbA1c hedeflerine ulaşmakta zorlanmaya, sık glisemik dalgalanmalar yaşamaya ve şiddetli hipoglisemi atakları riski altında kalmaya devam etmektedir⁴. Dahası, insülin rejiminin karmaşıklığı, sık enjeksiyonlar ve hipoglisemi korkusu tedaviye uyumu olumsuz etkilemekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir⁵⁻⁶. Bu nedenle, bu klinik sorunları etkili bir şekilde ele alabilen bazal insülin tedavilerinin seçilmesi diyabet yönetiminin kritik bir yönünü oluşturmaktadır⁵.

Son gelişmelere rağmen, orta etkili insülinler [nötr protamin hagedorn (NPH) insülin], insülin detemir ve insülin glargin (Gla-100), Türkiye'de T1DM tedavisi için bazal insülin seçenekleri olarak yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir; bunun başlıca nedenleri yerleşik hasta-hekim alışkanlıkları, güçlü klinik kanıtlar ve daha düşük maliyetlerdir. Farklı farmakokinetik özelliklere sahip uzun etkili bir bazal insülin olan insülin glargin 300 U/mL (Gla-300), birinci nesil bazal insülinlere kıyasla, farklı emilim ve dağılım özellikleri gösteren ikinci nesil bir alternatif temsil etmektedir¹.

Ultra uzun etkili bazal insülin olarak Gla-300, uzun etki süresi, stabil farmakokinetik profili ve T1DM'li bireylerde birinci nesil bazal insülin analoglarına kıyasla daha düşük hipoglisemi riski ile karşılaştırılabilir glisemik etkinliği nedeniyle diyabet yönetiminde giderek daha fazla kullanılmaktadır⁷⁻¹². Ancak, özellikle Türkiye'de, hasta popülasyonlarındaki, tedavi protokollerindeki ve sağlık uygulamalarındaki farklılıklar nedeniyle T1DM'de Gla-300 kullanımına ilişkin gerçek dünya verileri sınırlı kalmaya devam etmektedir¹³⁻¹⁵.

Bu çalışmada, T1DM hastalarında diğer bazal insülinlerden geçişte Gla-300'ün uzun dönem etkinliği retrospektif olarak değerlendirilmiş ve tek merkezli bir ortamda glisemik kontrol, insülin gereksinimi ve hipoglisemi riski ile ilgili bir yıllık veriler analiz edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2020-2023 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi diyabet polikliniğine başvuran T1DM hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak analiz edildi.

Tedavisi Gla-300'e geçirilen ve en az bir yıldır bu tedaviyi kullanan hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Ek olarak, yalnızca düzenli ayaktan hasta takiplerine katılan, tedaviye tam uyum gösteren ve rutin 7 noktalı kan şekeri kendi kendine ölçümü yapanlar çalışmaya dahil edildi. Tip 2 diyabetli bireyler ve insülin kullanmayan, insülin pompası kullanan veya düzenli insülin kullanımına uymayan tip 1 diyabetliler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların C-peptit düzeyleri ≤ 0.20 nmol/L idi. Ek olarak, akut koroner sendromu, akut serebrovasküler olaylar, kronik karaciğer hastalığı, kanser veya son evre böbrek hastalığı nedeniyle diyalize giren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Steroidler gibi glikoz yükselten ilaçlar kullanan hastalar, alkol veya uyuşturucu bağımlılığı öyküsü olanlar, hamile bireyler, başka bir klinik araştırmaya kayıtlı katılımcılar ve uyumsuz hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Tüm katılımcılar tıbbi kayıtlarıyla doğrulandığı üzere diyabetik bir diyet uyguluyordu.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, mevcut bazal ve bolus insülin tipleri ve dozları, bazal insülin enjeksiyonlarının sayısı ve tedavi değişikliğinin nedenleri tıbbi dosyalardan kaydedildi. Günlük insülin enjeksiyonu sayısındaki, bazal insülin dozundaki, açlık plazma glukozunda (APG), HbA1c düzeylerindeki ve hipoglisemi ataklarının oluşumundaki değişiklikler önceki bazal insülin rejimine kıyasla Gla-300 tedavisinin başlangıcında, üçüncü ayda, altıncı ayda ve bir yılda retrospektif olarak değerlendirildi.

HbA1c düzeyleri %8'i aşarsa glisemik kontrol kontrolsüz kabul edildi. Hipoglisemi, ADA kriterlerine göre kan şekeri düzeyinin ≤ 70 mg/dL olması ve/veya hızlı etkili karbonhidratlarla tedavi veya glikoz düşürücü tedavide ayarlamalar gerektiren semptomların varlığı olarak tanımlandı¹⁶. Hipoglisemi hastanın yardım almadan olayı kendi kendine yönetebildiği durumlarda "hafif" ve dışarıdan yardım veya tıbbi müdahale gerektiğinde "şiddetli" olarak sınıflandırıldı.

Glargin U-300'ün başlatılmasından önce ve sonra oluşan hipoglisemi olayları son üç ayda meydana gelmelerine göre üç kategoriye ayrıldı: nokturnal hipoglisemisi, gündüz hipoglisemisi ve şiddetli hipoglisemi. Takip değerlendirmelerinde nokturnal, gündüz ve şiddetli hipogliseminin varlığı veya yokluğu kaydedildi.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (karar no: 192547, tarih: 17.12.2019) ve Helsinki Bildirgesi ve Uluslararası İyi Klinik Uygulamaları Uyum Konferansı ilkeleri de dahil olmak üzere uluslararası etik yönergelere uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Sürüm 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler normal dağılımlı veriler için ortalama $\pm$ standart sapma ve normal dağılımlı olmayan veriler için medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Normallik Shapiro-Wilk testi ve çarpıklık-kurtosis değerleri kullanılarak değerlendirildi. Grup karşılaştırmaları için normal dağılımlı veriler için Student's t-testi kullanılırken, normal dağılımlı olmayan veriler için Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler Fisher's exact testi veya Pearson's chi-square testi kullanılarak uygun şekilde analiz edildi. Tekrarlanan ölçümler için ANOVA kullanıldı ve gerektiğinde LSD post-hoc testi uygulandı. Nicel değişkenlerin medyan değerleri kesme noktaları olarak belirlendi ve modele eklendi. $P<0,05$ 'lik bir p-değeri istatistiksel anlamlılığın göstergesi olarak kabul edildi. $P<0,05$ 'lik bir p-değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya tip 1 diyabetli kırk altı hasta dahil edildi. Diyabetin ortalama süresi $20,67 \pm 7,22$ (4-36) yıldır. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Başlangıçta, tüm katılımcılar bazal bolus insülin rejimi alıyordu ve hiçbir oral antidiyabetik ajanlar kullanmıyordu. Çalışmanın başlangıcında kullanılan bazal insülinlerin dağılımı Tablo 2'de sunulmaktadır. Çalışmanın başlangıcından önce, hastaların %56,5'i (n=26) günde bir kez bazal insülin rejimleri kullanırken, %43,5'i (n=20) günde iki kez bazal insülin kullanıyordu. En sık kullanılan bazal insülin insülin glarjin U-100 (%54,3)

olup, çoğunlukla günde bir kez (%92,0) uygulandı. Hastaların %41,3'ü insülin detemir kullandı ve çoğunlukla günde iki kez rejimde kullanıldı (%84,2). Sadece iki hasta (%4,3) NPH insülin kullanıyordu ve ikisi de günde iki kez kullanım rejimindeydi. Bu çalışmadaki tüm hastalar bazal insülinleri olarak akşamları insülin glarjin U-300 uyguladı. Bolus insülin tedavisiyle ilgili olarak hastaların %73,9'u (n=34) insülin aspart kullanıyordu ve %26,1'i (n=12) insülin lispro kullanıyordu. Önceki bazal insülin rejiminde sık görülen hipoglisemi atakları 28 hastada (%60,9) glargine U-300'e geçiş nedeni iken, 18 hastada (%39,1) glargine U-300 yetersiz glisemik kontrolden kaynaklanan kontrol edilemeyen hiperglisemi nedeniyle başlatıldı. Hızlı etkili insülin tedavisinde herhangi bir ayarlama yapılmadı.

Hastalar başlangıç bazal insülin tiplerine göre karşılaştırıldığında, insülin detemir kullananların başlangıç enjeksiyon sıklığı insülin glarjin U-100 kullananlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). İnsülin glarjin U-100 kullanan hastalarda glarjin U-300'e geçmeden önce gündüz hipoglisemisi prevalansı %64,6 (16/25) iken, nokturnal hipoglisemisi %72 (18/25) idi. Bu oranlar detemir grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti [%31,6 (6/19) ve %36,8 (7/19), sırasıyla; $p=0,033$ ve $p=0,020$]. Şiddetli hipoglisemi insidansı her iki grupta benzerdi. Bazal insüline geçiş en yaygın nedeni glarjin U-100 kullanan hastalarda hipoglisemi (%76) ve insülin detemir kullanan hastalarda yetersiz glisemik kontrol (%63,1) idi. Diğer temel klinik parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sadece iki hasta NPH insülin kullandığı için bu grup detemir ve glargine U-100 gruplarıyla istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Ancak bu hastaların uzun bir diyabet süresi (ortalama: 16,5 yıl) ve sık hipoglisemileri vardı. Her ikisi de gündüz ve nokturnal hipoglisemisi yaşadı, bu da glargine U-300'e geçmelerinin nedeniydi. Ek olarak, bazal insülini sabah ve akşam dozlarına böldükleri için günlük enjeksiyon sıklıkları daha yüksekti.

Tablo 3, HbA1c düzeylerini, açlık plazma glikozunu ve toplam günlük glargine U-300 dozlarını başlangıçta ve Gla-300 tedavisinin üçüncü, altıncı ve on ikinci aylarında göstermektedir. Tekrarlanan ölçümlerin analizi, tüm parametrelerde zaman

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri (n=46)

Değişken	Değer
Yaş ortalama $\pm$ SS	34,22 $\pm$ 7,98
Cinsiyet n (%)	
Kadın	25 (54,3)
Erkek	21 (45,7)
Ağırlık (kg) ortalama $\pm$ SS	64,3 $\pm$ 10,9
Vki (kg/m ²) ortalama $\pm$ SS	24,5 $\pm$ 7,7
Makrovasküler komplikasyonlar, n (%)	2 (4,3)
Mikrovasküler komplikasyonlar, n (%)	
Nefropati	4 (8,7)
Retinopati	5 (10,9)
Nöropati	3 (6,5)
Açlık kan şekeri (mg/dL) Ortalama $\pm$ SS	217,28 $\pm$ 77,4
HbA1c (%) (mmol/mol) Ortalama $\pm$ SS	8,45 $\pm$ 1,27
SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi	

Tablo 2. Çalışma başlamadan önceki bazal insülin rejimleri

Tedavi	n (%)	Günde bir kez bazal insülin n (%)	Günde iki kez bazal insülin n (%)
Bazal insülin rejimi	46 (%100)	26 (%56,5)	20 (%43,5)
Bazal insülin			
İnsülin glargine U-100	25 (%54,3)	23 (%92,0)	2 (%8,0)
İnsülin detemir	19 (%41,3)	3 (%15,8)	16 (%84,2)
NPH insülin	2 (%4,3)	0 (%0)	2 (%100)
NPH: Nötr protamin hagedorn insülin			

içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ortaya koymuştur ($p<0,001$). HbA1c düzeylerindeki azalma ilk üç ayda en belirgin ve başlangıçtaki $8,45\pm 1,27$ 'den üçüncü ayda $7,83\pm 1,01$ 'e düştü ($p<0,001$). Ancak, çiftler arası karşılaştırmalarda, düşüş hızı üçüncü ve altıncı aylar arasında ve altıncı ve on ikinci aylar arasında yavaşlasada azalma istatistiksel olarak anlamlı kaldı ($p<0,001$). Benzer şekilde, APG'deki düşüş ilk üç ayda çok belirgindi (başlangıçta $217,28\pm 77,4$ mg/dL'den üçüncü ayda $180,07\pm 57,4$ mg/dL'ye, $p<0,001$). İkili karşılaştırmalar, düşüşün üçüncü ve altıncı aylar arasında ($p=0,003$) ve altıncı ve on ikinci aylar arasında ($p=0,006$) anlamlı şekilde devam ettiğini, ancak düşüş hızının azaldığını gösterdi. Toplam günlük bazal insülin dozuna gelince, başlangıçtan üçüncü aya, üçüncüden altıncı aya ve altıncıdan on ikinci aya kadar istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ($p<0,001$). Ancak, çiftli karşılaştırmalar, HbA1c ve APG'den farklı olarak, insülin dozundaki artışın bu dönemler arasında belirgin bir fark göstermediğini gösterdi. İnsülin enjeksiyonu sayısında başlangıçtan üçüncü aya kadar istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken ($p<0,001$), ikili karşılaştırmalarda üçüncü aydan sonra daha fazla değişiklik olmadığı görüldü. Çalışma süresince ketozis veya hastaneye yatış gibi herhangi bir olay gözlenmedi.

Hipoglisemi oranlarındaki değişikliklere ilişkin ayrıntılı veriler Tablo 4'te sunulmaktadır. Bu çalışmada, tüm hipoglisemi kategorilerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). En belirgin azalma başlangıç ile üçüncü ay arasında meydana geldi. En büyük düşüş nokturnal hipoglisemi oranlarında gözlemlendi ($p<0,001$). Üçüncü aydan sonra ciddi hipoglisemi artık gözlenmedi ($p=0,041$).

Başlangıçta kullanılan bazal insülin türüne dayalı alt grup analizinde, klinik parametrelerdeki başlangıç ile 12. ay arasındaki değişiklikler (HbA1c, APG, bazal insülin dozu ve

gündüz, gece ve şiddetli hipoglisemi insidansı) karşılaştırıldı. Enjeksiyon sayısındaki azalma dışında, detemir kullanan hastalar arasında diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Günlük enjeksiyon sıklığındaki azalma detemir grubunda daha belirgindi ($p<0,001$). Sadece iki hasta NPH insülin kullandığı için alt grup analizine dahil edilmediler. Ancak her iki hastada da HbA1c ve açlık plazma glikoz düzeylerinde azalmalar ve gündüz, gece ve şiddetli hipoglisemi sıklığında azalma genel hasta popülasyonu ile tutarlı olarak gözlemlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, hipoglisemi veya yetersiz glisemik kontrol nedeniyle glargine U-300'e geçen tip 1 diyabetli hastalar bir yıl boyunca retrospektif olarak değerlendirildi. Önceki bazal insülinin türünden bağımsız olarak, glargine U-300 ile tedavi HbA1c ve açlık plazma glikozunda önemli bir azalmaya yol açtı. Bu iyileşmeye günlük enjeksiyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma eşlik etti. Özellikle hastaların yaklaşık yarısı daha önce günde iki kez bazal insülin rejimlerine, özellikle detemir veya NPH'ye, ihtiyaç duymuştu ve bu da genel enjeksiyon yüküne önemli ölçüde katkıda bulunuyordu. En belirgin değişiklikler ilk üç ay içinde gözlemlendi. Takip sırasında bazal insülin dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa rağmen, gündüz, nokturnal ve şiddetli hipoglisemi dahil olmak üzere tüm hipoglisemi kategorilerinde önemli bir azalma gözlemlendi ve en belirgin azalma üçüncü ay takibinde meydana geldi. Nokturnal hipoglisemisindeki azalma özellikle belirgindi ve üçüncü aydan sonra şiddetli hipoglisemi olayı bildirilmedi. Çalışma süresince ketozis veya hastaneye yatış olgusu bildirilmedi.

Tablo 3. Gla-300 tedavisi süresince HbA1c, açlık plazma glikozu ve toplam günlük bazal insülin dozundaki değişiklikler

	Başlangıç Ortalama $\pm$ SS	3. ay Ortalama $\pm$ SS	6. ay Ortalama $\pm$ SS	12. ay Ortalama $\pm$ SS	p-değeri
HbA1c (%)	^a 8,45 $\pm$ 1,27	^b 7,83 $\pm$ 1,01	^c 7,68 $\pm$ 0,95	^d 7,45 $\pm$ 0,8	<0,001*
Açlık plazma glikozu (mg/dL)	^a 217,28 $\pm$ 77,4	^b 180,07 $\pm$ 57,4	^c 170,52 $\pm$ 49,39	^d 158,57 $\pm$ 39,23	<0,001*
Toplam günlük bazal insülin dozu (IU)	^a 27,41 $\pm$ 8,5	^b 30,33 $\pm$ 8,63	^c 32,35 $\pm$ 9,34	^d 34,54 $\pm$ 9,46	<0,001*
İnsülin enjeksiyonu sayısı (n)	^a 4,39 $\pm$ 0,49	^a 4 $\pm$ 0	^a 4 $\pm$ 0	^a 4 $\pm$ 0	<0,001*

*Tekrarlanan ölçümler ANOVA testi, *Friedman testi kullanılarak analiz edildi, satırlardaki farklı üst simge harfler (a, b, c, d) LSD post-hoc testine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları göstermektedir, SS: Standart sapma, IU: Uluslararası birim

Tablo 4. Zamanla hipoglisemi ataklarındaki değişiklikler (*)

Hipoglisemi türü	Başlangıç n (%)	3. ay n (%)	6. ay n (%)	12. ay n (%)	p-değeri
Genel hipoglisemi	24 (52,2)	12 (26,1)	9 (19,6)	11 (23,9)	0,017
Nokturnal hipoglisemi	27 (58,7)	6 (13,0)	6 (13,0)	2 (4,3)	<0,001
Severe hypoglycemia	4 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,041

*Tüm hipoglisemi atakları son 3 ayda meydana gelen olayları göstermektedir, p-değeri Pearson ki-kare testi kullanılarak elde edildi

Bulgularımız, T1DM'li hastalarda insülin glargine U-300'ün (Gla-300) etkinliğini değerlendiren üç büyük prospektif, açık etiketli, randomize çalışmayla- EDITION 4, EDITION JP1 ve 12 aylık uzatma çalışması, büyük ölçüde tutarlıdır^{8,9,17}. Bu çalışmalar, Gla-300'ün HbA1c düzeylerini düşürmede Gla-100 ile eşdeğer olduğunu gösterdi, ancak bu etki daha yüksek bazal insülin dozlarıyla elde edildi. Özellikle ilk 8 haftada nokturnal hipoglisemisinde önemli azalmalar bildirildi ve JP1 çalışması ayrıca gündüz hipoglisemisinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi. Uzatma fazında, hipoglisemi stabil insülin dozlarıyla bile azalmaya devam etti ve HbA1c'nin eşdeğerliği korundu. Bu denemelerin hiçbirisi şiddetli hipoglisemi insidansında anlamlı bir fark göstermedi. Benzer şekilde, çalışmamız HbA1c'de en belirgin azalmayı üçüncü ayda gösterdi ve bu bir yıl boyunca devam etti. Bu erken yanıt Gla-300'ün farmakolojik özelliklerine atfedilebilir. Uzun vadeli glisemik kontrol, retrospektif tasarıma rağmen düzenli doz titrasyonlarıyla da ilişkili olabilir. Dahası, bazal insülin dozlarının artmasına rağmen nokturnal hipoglisemisinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ve gündüz hipoglisemisi de JP1 ve uzantısıyla tutarlı bir şekilde azaldı. Önceki çalışmalardan farklı olarak, şiddetli hipoglisemide istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemledik. Bu sonuçlar Gla-300'ün uzun etkili ve stabil farmakodinamik profiliyle uyumludur. Bunu desteklemek için Becker ve ark.¹⁰, Gla-300'ün Gla-100'ü'ne kıyasla daha düz ve daha uzun bir etki profiline sahip olduğunu gösterdi ve Bergenstal ve ark.¹⁰, Gla-300'ün T1DM'li hastalarda azaltılmış glisemik değişkenlikle daha stabil bir 24 saatlik glikoz profili sağladığını gösterdi. Bu nedenle, çalışmamızda gözlemlenen iyileşmeler Gla-300'ün bilinen farmakodinamik avantajlarıyla uyumludur.

Prospektif randomize çalışmaların bulguları değerli olsa da, gerçek dünya verileri rutin klinik ortamlarda tedavilerin etkinliği ve güvenliği hakkında ek içgörüler sağlar. Oriot ve ark.¹¹ tarafından T1DM'li 116 hastayı içeren bir çalışmada, Gla-100'den Gla-300'e geçiş, kısa vadede benzer glisemik kontrole, nokturnal hipoglisemisinde önemli bir azalma ve altı ay sonra mütevazı ama anlamlı bir HbA1c düşüşüne yol açtı¹⁹. Çalışmamızda, başlangıç bazal insülin tipleri daha heterojen olmasına rağmen, daha yüksek Gla-300 dozlarıyla benzer bir iyileşme gözlemlendi. Oriot'un çalışmasından¹¹ farklı olarak, HbA1c ve hipoglisemi sıklığındaki en belirgin iyileşmeler üçüncü ayda meydana geldi ve takip boyunca korundu. SPARTA çalışması, T1DM hastalarında yapılan büyük, çok merkezli bir gerçek dünya çalışmasıdır. Çalışmamızda olduğu gibi, hastalar daha önce çeşitli bazal insülinler kullanmıştı ve birçoğu günde iki kez uygulama rejimindeydi. SPARTA'da, HbA1c genel olarak %0,4 ve günde iki kez grubunda %0,6 azaldı ($p<0,001$), bu da sonuçlarımızla tutarlıdır. Her iki çalışmada da, Gla-300 önceki bazal insülinlere kıyasla daha yüksek dozlarda kullanıldı. SPARTA'da hipoglisemi nedeniyle geçiş yapan hastaların oranı

(%19) çalışmamıza (%60,9) göre daha düşük olsa da, bu hasta seçimi ve sevk nedenlerindeki farklılıkları yansıtabilir. Ancak her iki çalışma da enjeksiyon sıklığı nedeniyle hipoglisemi oranlarında ve tedavi yükünde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir. Gla-300'ün daha az enjeksiyonla benzer veya daha iyi glisemik kontrol sağlama yeteneği bulgularımızı desteklemektedir. Türkiye'den tek merkezli retrospektif bir çalışma, doz ayarlaması yapılmadan yalnızca hipoglisemi nedeniyle Gla-300'e geçen 35 genç T1DM hastasında HbA1c ve hipoglisemide iyileşmeler bildirdi. Ancak, hipoglisemi alt tipleri belirtilmedi ve HbA1c iyileşmesi daha sonra ortaya çıktı. Buna karşılık, çalışmamız daha çeşitli bir popülasyonu içeriyordu ve doz titrasyonu ile erken ve tutarlı iyileşmeler gösterdi. Bu nedenle, bulgularımız ulusal gerçek dünya kanıtlarına daha kapsamlı bir katkı sunmaktadır.

T1DM'de Gla-300 kullanımına ilişkin en son gerçek dünya verileri, sırasıyla 2024 ve 2025'te yayınlanan TOP1 (n=123) ve COMET-T (n=94) çalışmalarından gelmektedir^{7,20}. COMET-T çalışmasında, hastalar sürekli glikoz takibi (CGM) kullanılarak izlendi ve özellikle daha önce insülin detemir kullanmış olanlarda hedef aralıkta geçen sürede hedef aralıkta kalma süresi önemli bir iyileşme gözlemlendi. Ayrıca tüm çalışma grubunda hipoglisemi sıklığında bir azalma bildirildi⁷. TOP1 çalışması, günde iki kez bazal insülinde günde bir kez Gla-300'e geçen hastaları değerlendirdi. Enjeksiyon sıklığında ve hipoglisemide azalmalar ve hasta memnuniyetinde iyileşme gösterdi²⁰. Her iki çalışmada da Gla-300, özellikle birinci nesil bazal insülin kullananlarda klinik ve hasta merkezli faydalarla ilişkilendirilmiştir. 46 T1DM hastasını retrospektif olarak içeren çalışmamızda benzer bulgular gözlemlenmiştir. Detemir veya NPH'den Gla-300'e geçiş, günlük enjeksiyon sayısında azalmaya, hipoglisemi oranlarında önemli erken bir düşüşe ve HbA1c seviyelerinde iyileşmeye yol açmıştır. Retrospektif tasarım nedeniyle yapılandırılmış anketler aracılığıyla hasta memnuniyeti değerlendirilemez de, yüksek takip uyumu genel tedavi kabul edilebilirliğini yansıtabilir.

NPH, detemir ve glargin U-100 gibi birinci nesil bazal insülinler tip 1 diyabet tedavisinde benzer glisemik etkinliğe sahip olsa da, özellikle NPH ve detemir ile farmakodinamik farklılıklar sıklıkla daha sık enjeksiyon gerektirir²¹. Bu, enjeksiyon yükünü artırır ve hasta konforunu, tedaviye uyumu ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir⁵. Çalışmamız, bu farmakolojik farklılıkların klinik uygulamaya nasıl yansıdığını yansıtmakta ve bu alandaki mevcut gerçek dünya kanıtlarına katkıda bulunmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın birkaç sınırlılığı vardır. Birincisi, retrospektif tasarım ve nispeten küçük örneklem boyutu, bulguların genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Hipoglisemi atakları, yüksek maliyeti ve geri ödeme eksikliği nedeniyle CGM

sistemi kullanılmadığından, hasta öz bildirimlerine göre değerlendirildi. Ek olarak, birçok hasta kaydında vücut ağırlığı verileri eksikti, bu nedenle Gla-300'ün kilo üzerindeki etkisi değerlendirilemedi. Son olarak, bu çalışmadaki tüm hastalar akşamları Gla-300 aldığından, sabah uygulamasının etkinliği değerlendirilemedi.

SONUÇ

Tip 1 diyabet, yaşam kalitesi üzerinde doğrudan etkisi olan uzun süreli ve yoğun insülin tedavisi gerektiren özel bir hasta grubudur. Bu nedenle, bazal insülin seçimi yalnızca glisemik kontrol açısından değil, aynı zamanda tedavi sürdürülebilirliği, hasta profili, sağlık hizmeti sunumu ve yaşam kalitesi açısından da değerlendirilmelidir. Türkiye'de, birinci nesil bazal insülinler hala yaygın olarak kullanılmakta olup, günlük birden fazla enjeksiyon nedeniyle hem hastalar hem de doktorlar için bir tedavi yükü yaratmaktadır. Çalışmamız, ülkemizde T1DM yönetiminde bazal insülin tercihleri ve klinik sonuçlar hakkında güncellenmiş gerçek dünya verileri sunmaktadır. Bu bulgular, Gla-300'ün özellikle hasta konforu, hipoglisemi güvenliği, uyum ve yaşam kalitesi gibi faktörler hesaba katıldığında, kişiselleştirilmiş bakım planlarında bir tedavi seçeneği olarak düşünülebileceğini düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (karar no: 192547, tarih: 17.12.2019) ve Helsinki Bildirgesi ve Uluslararası İyi Klinik Uygulamaları Uyum Konferansı ilkeleri de dahil olmak üzere uluslararası etik yönergelerle uygun olarak yürütüldü.

Hasta Onayı: 2020-2023 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi diyabet polikliniğine başvuran T1DM hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak analiz edildi.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.P.K., Z.O.S., Konsept: Ö.P.K., Dizayn: Ö.P.K., Z.O.S., Veri Toplama veya İşleme: Ö.P.K., Analiz veya Yorumlama: Ö.P.K., Z.O.S., Literatür Arama: Ö.P.K., Yazan: Ö.P.K.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz A, Demir B. Diyabet tanı ve tedavi yöntemi. Diyabetin klinik yönetimi. Tıp Yayınevi. 2023;32-42.
2. Lajara R, Cengiz E, Tanenberg RJ. The role of the new basal insulin analogs in addressing unmet clinical needs in people with type 1 and type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2017;33:1045-55.
3. Dawoud D, O'Mahony R, Wonderling D, Cobb J, Higgins B, Amiel SA. Basal insulin regimens for adults with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. Value Health. 2018;21:176-84.
4. James S, Perry L, Lowe J, Harris M, Craig ME; ADDN study group. Suboptimal glycaemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes from 2011 to 2020 across Australia and New Zealand: data from the Australasian Diabetes Data Network registry. Pediatr Diabetes. 2022;23:736-41.
5. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, Crosson JC, Parker MM, Swain BE, et al. Barriers to insulin initiation: the translating research into action for diabetes insulin starts project. Diabetes Care. 2010;33:733-5.
6. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med. 2004;350:2272-9.
7. Gözl S, Mader JK, Bilz S, Kenzler J, Danne T. Safety and effectiveness of glargine 300 U/mL after switching from basal insulins in patients with type 1 diabetes: COMET-T study. Diabetes Ther. 2025;16:121-34.
8. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer M, Rojeski M, Espinasse M, et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). Diabetes Care. 2015;38:2217-25.
9. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). Diabetes Obes Metab. 2016;18:375-83.
10. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemer M, Guo H, Muehlen-Bartmer I, et al. Comparison of insulin glargine 300 U/mL and 100 U/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. Diabetes Care. 2017;40:554-60.
11. Pang T, Bain SC, Black RNA, Boyle JG, Elliott J, Holcombe A, et al. A multicentre, UK, retrospective, observational study to assess the effectiveness of insulin glargine 300 units/mL in treating people with type 1 diabetes mellitus in routine clinical practice (SPARTA). Diabet Med. 2019;36:110-9.
12. Matsuhisa M, Odawara M, Hirose T, Koshida R, Senda M, Tanaka Y, et al. Real-world data on the use of insulin glargine 300 U/mL in Japanese patients with type 1 diabetes: twelve-month results from a post-marketing surveillance study (X-STAR study). Expert Opin Pharmacother. 2021;22:249-56.
13. Kişioğlu SV, Demir AS, Tufekci D, Gunay YE, Coskun H, Ucuncu O, et al. Clinical research of insulin glargine U300 in type 1 diabetes mellitus patients with frequent hypoglycaemia: real-world experience. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2021;6:102-8.
14. Satılmış M, Şendur SN, İlhan A, Erbaş T, Gürlek A, Dağdelen S. Kırılgan tip 1 diyabet tedavisinde insülin glarjin U300: tek merkez gerçek yaşam deneyimi. 54. Ulusal Diyabet Kongresi. 2018;P235.
15. Güngör Semiz G, Ünal M Ç, Selimoğlu İ, Kalender S, Erbay E, Arayıcı ME et al. İnsülin glarjin U300 tedavisinin glisemik kontrol ve hipoglisemi üzerine etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi: gerçek yaşam verisi. Endokurs 6 – Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. 2022.
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic goals and hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47:128-45.
17. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Sumi M, Riddle MC, Bolli GB, et al. Sustained glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes (EDITION JP 1 randomized 12-month trial including 6-month extension). Diabetes Res Clin Pract. 2016;122:133-40.

18. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 U/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 U/mL. *Diabetes Care*. 2015;38:637-43.
19. Oriot P, Jérémie W, Buysschaert M. Outcomes of glycemic control in type 1 diabetic patients switched from basal insulin glargine 100 U/mL to glargine 300 U/mL in real life. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13:167-71.
20. Dualib PM, Dib SA, Augusto GA, Truzzi AC, de Paula MA, Réa RR. Effect of switching from twice-daily basal insulin to once-daily insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) in Brazilian people with type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16:152.
21. Rosselli JL, Archer SN, Lindley NK, Butler LM. U300 insulin glargine: a novel basal insulin for type 1 and type 2 diabetes. *J Pharm Technol*. 2015;31:234-42.