



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ADYAMAN İLİNDEKİ İNSÜLİN ENDİKASYONU OLAN TİP
2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA İNSÜLİN
BAŞLANAN HASTALAR İLE İNSÜLİN REDDİ NEDENİYLE
ORAL ANTİDİYABETİK KULLANAN HASTALARIN
GLİSEMİK REGÜLASYON AÇISINDAN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TAYFUN BÖRTA

DANIŞMAN

DOÇ.DR SERDAR OLT

ADYAMAN-2023



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ADYAMAN İLİNDEKİ İNSÜLİN ENDİKASYONU OLAN TİP
2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA İNSÜLİN
BAŞLANAN HASTALAR İLE İNSÜLİN REDDİ NEDENİYLE
ORAL ANTİDİYABETİK KULLANAN HASTALARIN
GLİSEMİK REGÜLASYON AÇISINDAN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TAYFUN BÖRTA

DANIŞMAN

DOÇ.DR.SERDAR OLT

ADYAMAN-2023

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Serdar OLT danışmanlığında Dr. Tayfun BÖRTA tarafından yapılan “Adıyaman ilindeki insülin endikasyonu olan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında insülin kullanan hastalar ile insülin reddi nedeniyle oral antidiyabetik kullanan hastaların glisemik regülasyon açısından retrospektif olarak incelenmesi” başlıklı tez çalışması / / tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. gün.../ay..../yıl.

Prof. Dr.

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tanımış olduğum süre içerisinde ilgi ve desteğini daima hissettiren, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan onur duyduğum başta tez danışmanım Doç.Dr. Serdar Olt'a saygılarımı sunarım.

Yardım ve desteklerinden dolayı diğer öğretim üyelerimiz Doç.Dr. Ramazan İlyas Öner'e, Prof.Dr. Ramazan Ulu'ya, Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Şahin Tutak'a, Dr. Öğretim Üyesi Aşkı Vural'a, Dr.Öğretim Üyesi Hüseyin Kaçmaz'a, Dr.Öğretim Üyesi Ali Rıza Çalışkan'a saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince beraber çalıştığım yardım ve desteklerini gördüğüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, rotasyonlar ve konsültasyonlar esnasında beraber çalıştığımız asistanlara, kıymetli Dahiliye ailesine ve hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim boyunca bana her konuda destek olan sevgili eşim Ayşe Gül'e, yeterince zaman ayıramadığım çocuklarım Yusuf Hamza, Hatice Büşra ve Ahmet Taha'ya sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

DR. TAYFUN BÖRTA

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	v
TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Diyabetes Mellitus.....	2
2.1.1.Diyabetes Mellitus Tanımı	2
2.1.2.Diyabetes Mellitus Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflandırma.....	3
2.1.4. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	4
2.1.5. Diyabetes Mellitus Tedavisi.....	4
2.1.6. Diyabetes Mellitus Glisemik Kontrol Hedefleri	14
2.1.7.Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	15
2.1.8.Tip-2 Diyabetes Mellitus İnsülin Tedavisi ve Negatif İnsülin Algısı.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	31
6.SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR	38
8. ETİK KURUL ONAYI.....	51

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1-Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 2-Albümin Atılım Hızlarının Tanımı.....	16
Tablo 3-İnsülin ve OAD Kullanımının HbA1c Üzerine Etkisi.....	28
Tablo 4-Kadın ve Erkek Cinsiyet Karşılaştırması.....	29
Tablo 5-Yaş Gruplarına Göre Karşılaştırma	29
Tablo 6-İnsülin ve OAD Karşılaştırması.....	30
Tablo 7-İnsülin ve OAD Kullananlarda Hbg Karşılaştırma.....	30
Tablo 8-İnsülin ve OAD Kullananlarda WBC karşılaştırma	30
Tablo 9-İnsülin ve OAD Kullananlarda PLT Karşılaştırması.....	31
Tablo 10-İnsülin ve OAD Kullananlarda Kreatinin Karşılaştırması.....	31
Tablo 11-İnsülin ve OAD Kullananlarda Üre Karşılaştırması.....	32
Tablo 12-İnsülin ve OAD Kullananlarda AST Karşılaştırması	32
Tablo 13-İnsülin ve OAD Kullananlarda ALT Karşılaştırması	32
Şekil 1-İnsülin ve OAD kullanım oranı	24
Şekil 2-Hastaların Cinsiyet Dağılımı	25
Şekil 3-İnsülin Kullanan Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	26
Şekil 4-OAD Kullanan Hastaların Cinsiyet Dağılımı	26
Şekil 5-Erkek Cinsiyet	27
Şekil 6-Kadın Cinsiyet	27
Şekil 7-İnsülin-OAD Karşılaştırma.....	28

SİMGELER VE KISALTMALAR

DM: Diabetes Mellitus

HbA1C: Hemoglobin A1c

ALT: Alanin aminotransferaz

HB: Hemoglobin

TSH: Tiroidstimulan hormon

WBC: Beyaz küre sayısı

PLT: Platelet

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

KVH: Kalp ve damar hastalıkları

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

EKG: Elektrokardiyogram

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

OAD: Oral Antidiyabetik

ÖZET

Giriş ve amaç: Diyabetes mellitus, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile mortalite riskini arttıran ve sıklığı giderek artan bir kronik hastalıktır. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar diyabetli hastalar için yüksek bakım maliyetleri oluşturur ve komplikasyonların tedavisi yüksek maliyetlidir. Kısa ve uzun vadeli glisemik değişkenlik diyabet komplikasyonları için risk faktörleridir. Çalışmamızda İnsülin başlama endikasyonu olan Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında insülin başlanan ve insülin kullanmayı reddeden hastalar arasında takiplerinde özellikle glisemik kontrol ölçütü olan HbA1c düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: 01 Ocak 2020-31 Aralık 2022 tarihleri arasında 36 aylık dönemde Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliğine başvuran ve HbA1c düzeyleri %10'dan büyük olan insülin endikasyonu olan Tip 2 diyabetes mellitus hastalarından 100 tane insülin kullanmayı reddeden ve 100 tane de insülin başlanan hasta çalışmaya dahil edildi. Veriler; hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, gibi demografik özellikleri laboratuvar ölçümlerinden HbA1c, kan glukozu, hemoglobin, beyaz küre (WBC), trombosit sayısı (PLT), üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT seviyeleri aynı laboratuvar da ölçüldü.

Bulgular: İnsülin kullanan hastalarda ilk başvuru HbA1c değerleri ortalaması 13.06 ± 2.00 iken bir sonraki kontrolde ölçülen HbA1c değerleri ortalaması 9.05 ± 2.40 olarak ölçülmüştür (p değeri < 0.01). İnsülin tedavisi altında % 4,01'lik bir HbA1c düşüşü olmuştur. İnsülin kullanımını reddeden OAD grubunda ise hastaların ilk başvuruda HbA1c değerleri ortalaması 11.64 ± 1.31 iken bir sonraki kontrolde HbA1c değerleri ortalaması 9.62 ± 1.85 olmuştur (p değeri < 0.01). OAD kullanan grupta 2,02 HbA1c düşüşü olmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda insülin kullanan hastalarda daha iyi bir glisemik kontrol sağlanmıştır. **Anahtar kelimeler:** Tip II diyabet, HbA1c, İnsülin

ABSTRACT

Introduction and Aim: Diabetes mellitus is a chronic disease that increases the risk of mortality with its macrovascular and microvascular complications and its frequency is increasing. Microvascular and macrovascular complications create high care costs for patients with diabetes, and the treatment of complications is costly. Short- and long-term glycemic variability are risk factors for diabetes complications. In our study, it was aimed to investigate HbA1c levels, which is a glycemic control criterion, among patients who were started insulin and refused to use insulin in Type 2 diabetes mellitus patients with an indication for insulin initiation.

Materials and methods: Patients who applied to Adiyaman University Training and Research Hospital Internal Medicine outpatient clinic between 01 January 2020 and 31 December 2022 and whose HbA1c levels were greater than 10% were included in the study. The total of 200 patients with Type 2 diabetes mellitus with insulin indication, 100 patients who refused to use insulin and 100 patients who were started on insulin at the same time, were included in the study.. Data was obtained by retrospective examination of patient files. Demographic characteristics of the patients such as gender, age, HbA1c from laboratory measurements, blood glucose, hemoglobin, white blood cell (WBC), number of thrombocytes (PLT), urea, creatinine, AST and ALT levels from liver function tests were measured in the same laboratory.

Results: While the average of HbA1c values at the first admission was 13.06 ± 2.00 in patients using insulin, the average of HbA1c values measured at the next control was 9.05 ± 2.40 (p value < 0.01). There was a 4.01% HbA1c reduction under insulin therapy. In the OAD group, which refused insulin use, the mean HbA1c values of the patients at the first admission were 11.64 ± 1.31 , while the mean HbA1c values were 9.62 ± 1.85 at the next follow-up (p value < 0.01). There was a 2.02 HbA1c decrease in the OAD group.

Conclusion: In our study, a better glycemic control was achieved in patients using insulin. **Keywords:** Type II diabetes, HbA1c, Insulin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetesmellitus (DM), tüm dünyada sıklığı artma eğiliminde olan ve önemli komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini, süresini olumsuz yönde etkileyen kronik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2000 yılı değerlendirme sonuçlarına göre, dünya genelinde 171 milyon DM hastası vardır (1). Bu sayının artarak 2010 yılında 285 milyona ulaştığı, 2030 yılına kadar ise 439 milyona ulaşabileceği düşünülmektedir (2).

Diyabetin akut komplikasyon sıklığını azaltmak ve uzun dönemde mortaliteyi arttıran (renal, retinal, kardiyak, vasküler ve nöral) problemlerinden korunmak için diyabet hastalarında glisemik kontrolün sıkı bir şekilde takip edilmesi ve hastaların gelişebilecek komplikasyonlar hakkında eğitilmeleri önemlidir. Bu noktada kronik hastalıkların kontrolü ve komplikasyon görülme durumuna etkisi açısından hastaların bilgilendirilmesi önemlidir. Yetersiz hekim-hasta iletişiminin toplumdaki yaşlı yetişkinler arasında artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Tip 2 DM hastalarını komplikasyonlardan korumak için ilk önerilen tedaviler; beslenme tedavisi, egzersiz ve oral antidiyabetik ilaçlardır. Bu tedavi seçenekleri ile yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı takdirde insülin tedavisine geçilmesi gerekmektedir. Ancak insülin kullanımına ilişkin negatif tutum gösteren hastalarda, insülin tedavisine yeterince erken başlanamadığı, başlansa bile hasta için belirlenen yeterli dozda ya da sıklıkta kullanılamadığı belirtilmektedir.

Çalışmamızda, tip 2 DM tanısıyla takip edilen, insülin endikasyonu olan, insülin kullanan ve çeşitli nedenlerle insülin kullanmayı ret eden ve OAD kullanan hastaların HbA1C değerlerindeki değişimi karşılaştırdık. Toplumda insüline olan bakışın yaş ve cinsiyet ile ilişkisi olup olmadığını karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. DiyabetesMellitus Tanımı

DiyabetesMellitus (DM), insülin etkisi, insülin salınımı, veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (3). İnsülin eksikliği ya da hücrelerin insüline cevap verememesi nedeniyle vücut; karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince faydalanamaz, gelişen kronik hiperglisemi sonucu akut (ciddi hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum,) ve kronik (retinopati, nefropati, nöropati, kardiyovasküler hastalık) komplikasyonlar gelişir.

Polifaji veya iştahsızlık, poliüri, ağız kuruluğu, polidipsi, noktüri, kilo kaybı, bulanık görme, karıncalanma, ayaklarda yanma, vulvovajinit, idrar yolu enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma ve yorgunluk DM'un klinik belirti ve bulgularındandır (4).

2.1.2. DiyabetesMellitus Epidemiyolojisi

Dünya genelinde, 2000 yılında 159 milyon olan yetişkin diyabet hasta sayısı 2019'da 463 milyona ulaşmıştır, 2030 yılında ise 578 milyona ve 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (5). Yetişkin popülasyonda küresel diyabet sıklığı son 20 yılda üç katından fazla artmıştır.

Dünya çapında diyabet prevalansının artış göstermesi büyük ölçüde tip 2 diyabet için risk faktörlerindeki artıştan kaynaklanmaktadır. Şehirleşme ve değişen yaşam tarzı alışkanlıkları (daha yüksek kalori alımı, işlenmiş gıdaların tüketiminin artması, hareketsiz yaşam tarzları), tip 2 diyabetin toplumda artan prevalansına katkıda bulunan nedenlerdir (5). Şehirlerde küresel diyabet prevalansı %10,8 iken, kırsal alanlarda %7,2 'dir (5). Son on yılda, diyabet sıklığı düşük ve orta gelirli ülkelerde, yüksek gelirli ülkelere kıyasla daha hızlı

artmıştır ve tüm diyabet hastalarının %90-95'i Tip 2 DM hastalarından meydana gelmektedir (6)

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre tip 2 diyabet görülme sıklığı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6.7 olarak bulunmuştur (7).

2010 yılında yapılan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2' (TURDEP-2) çalışmasında ise ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi çalışmaya alınmış ve tip 2 diyabet sıklığının geçen yıllarda %90 oranında artarak %13.7' ye ulaştığı görülmüştür (8).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2019 raporunda, Türkiye %11.1 yaşa göre düzeltilmiş diyabet prevalansı ile Avrupa bölgesindeki en yüksek diyabet prevalansına sahip ülke olarak gösterilmiştir. Bu rapora göre 2019 yılında Türkiye'de 6.6 milyon diyabetli hasta olduğu belirtilmiş ve 2045 yılında Türkiye'de 20-79 yaş arası diyabetli hasta sayısının 10.4 milyona ulaşarak dünyada diyabetli kişi sayısının en yüksek olduğu 10. ülke olması beklenmektedir(5).

2.1.3. Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'ne göre; Diyabetes mellitus dört ana tipte sınıflandırılır (9).

- 1- Tip 1 DM: Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün hücre yıkımı vardır. %95 oranında immün aracılı, %5 idiyopatiktir.
- 2- Tip 2 DM: Daha çok artmış insülin direnci ve insülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti ile karakterizedir. Tüm diyabetlerin %90-95'ini oluşturur.
- 3- Gestasyonel DM: Daha önce konulmuş diyabet tanısı olmayan kadınlarda gebelik sırasında ortaya çıkan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır.
- 4- Diğer Spesifik Tipler: İnsülin etkisinde genetik defektler, Beta hücre fonksiyonunundefektleri, egzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç ve kimyasal maddelerle oluşan diyabet, bazı enfeksiyonlar, immün ilişkili diyabetin sık olmayan formları, diyabetle birlikte görülebilen diğer genetik sendromlar.

2.1.4 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet tanı kriterleri Tablo-1’de verilmiştir. Diyabet tanısı için kriterlerden yalnızca birinin olması yeterlidir (3).

Tablo 1-Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Açlık Plazma Glukozu (APG) ^{1,2}	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu ³ + Diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)’nde 2.st plazma glukozu ^{4,5}	≥ 200 mg/dl
HbA1c ^{6,7}	≥ %6,5

(1) Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır.

(2) Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir.

(3) Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir.

(4) OGTT 75 g oral glukoz alımı ile yapılmalıdır.

(5) Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur.

(6) HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak önerilmez.

(7) HbA1c testi anemi, hemoglobinopati, gebelik varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz.

(8) Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c’nin tanı değeri olarak birbirine üstünlüğü yoktur.

2.1.5 Diyabetes Mellitus Tedavisi

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Diyabet tedavisinde ilk basamak her zaman yaşam tarzı değişiklikleri olmalıdır. Hastalara beslenme eğitimi verilmeli, uygun egzersiz programı planlanmalıdır.

Diyabetik diyet eğitimi diyabet hastalarının eğitiminin en önemli kısmını oluşturur. Tip 2 diyabetli bireylerin, kan glukozu düzeyleri, lipid profili ve kan basıncı değerlerinde iyileşme sağlanması için yüksek kalorili besinler, doymuş ve trans yağlar, kolesterol ve sodyum alımını azaltmaları önerilmektedir (4).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) sadece beslenme tedavisi ile hastalarda şuparametrelerin hedeflenmesini önermiştir: HbA1c<7,7, kan basıncı<140/80 mmHg, HDL erkeklerde<40mg/dl, kadınlarda<50mg/dl olmalıdır, LDL kolesterol<100mg/dl, trigliserit<150mg/dl, (10).

Beslenme tedavisinin yanında fiziksel aktivite tüm diyabet hastalarına önerilir. Yapılan fiziksel aktiviteler insülin direncini azaltır, kan glukoz regülasyonu, dislipidemi, kan basıncı kontrolü, ve kilo verme üzerine olumlu etkileri vardır. Tip 2 diyabet, yetişkinlerde kas kaybı açısından da bir risk faktörüdür. Bu nedenle egzersizler kas kaybını önleme açısından faydalıdır. Erişkin diyabetlilerin en az haftada 3 gün ve toplam 150 dakika olacak şekilde, orta yoğunlukta egzersiz yapmaları önerilmektedir. Egzersize hafif şiddette başlanmalı, orta şiddete doğru yavaş yavaş artırılmalıdır. Herhangi bir kontrendikasyon durumu yoksa, diyabetli hastaların haftada 2-3 gün direnç egzersizleri yapmaları sağlanmalıdır (4). Egzersiz programı her hasta için özel ayarlanmalıdır, hastanın yaşı, mevcut hastalıkları, mevcut diyabet komplikasyonları göz önüne alınarak özel olarak hazırlanmalıdır.

Aynı zamanda hastalara diyabetin tanımı, tedavi seçenekleri, beslenme ve fiziksel aktivitenin önemi, kan glukoz düzeylerinin takibi, tedavi uyumu, hiperglisemi ve hipoglisemi gibi beklenmeyen durumlarla başa çıkma, komplikasyonları tanıma ve önleme gibi konularda eğitim verilmesi gereklidir. Bu eğitimlere her hastada tanı anından itibaren başlanmalı ve hastalığın her aşamasında uygulanmalıdır

Tip-2 Diyabetes Mellitusta İlaç Tedavisi

Metformin: Metformin, kontrendikasyon yokluğunda T2DM tedavisi için birinci basamak ilaç olarak kabul edilir(11).

Metformin, güçlü antihiperglisemik özelliklere sahip bir insülin duyarlılaştırıcıdır. Tip 2 diabetes mellitusta hiperglisemiye azaltmadaki etkinliği, sülfonilüreler, tiazolidindionlar ve insüline benzer. Metformin bazı kombinasyon tedavisi genellikle tek bir hipoglisemik ajanla tedaviye göre daha

üstündür. Metforminin antihiperglisemik özellikleri, esas olarak, hepatik glukoz üretiminin, özellikle hepatik glukoneogenezin baskılanmasına ve artan periferik insülin duyarlılığının artmasına bağlanır. Metforminin hipoglisemik etkisinin kesin mekanizması belirsizliğini koruyor olsada, karaciğerdeki mitokondriyal oksidatif yolları kesintiye uğratması ve insülin duyarlı dokulardaki ve kardiyovasküler dokudaki hücre içi kalsiyum metabolizmasındaki anormallikleri düzeltmesi konusunda fikir birliği vardır(12).

İnsülin Sekretagogları: Meglitinidler ve Sülfonilüreler: Sekretagoglar, hipoglisemik etkilerini insülin salınımını uyarak elde eden bir ilaç grubudur. Bu gruptaki en eski ilaçlar olan sülfonilüreler, oral antidiyabetik tedavinin temel bir bileşenidir ve tip 2 diyabet tedavisinde uzun yıllardır çok sık olarak kullanılmaktadır. Çok sayıda çalışma, monoterapi olarak veya diğer antidiyabetik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanıldıklarında etkinliklerini göstermiştir(13).

Mevcut olan insülin sekretagogları, sülfonilüreler, hiperinsülinemi, hipoglisemi riski ve kilo alımı ile ilişkilidir. Ayrıca, tip 2 diyabetli hastalarda kalıcı glisemik kontrol sağlayamazlar ve B-hücre fonksiyonunda ilerleyici düşüş ile ilişkilidirler. Yeni insülin sekretagoglarından olan repaglinid, sülfonilüre kullanımına kıyasla hipoglisemi riskinin daha düşük olduğuna dair artık ikna edici veriler vardır. Geniş bir hasta grubunda esnek bir doz rejiminde kullanıldığında, sülfonilürelere kıyasla daha iyi glisemik kontrol, HbA1c'de azalma, kilo kaybı ve daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur.

Nateglinid bir amino asit türevidir. Yine doğrudan pankreas B-hücresine etki eder. Etki süresinin çok kısa olması ve glikoza bağımlı bir şekilde insülin salgılıyor görünmesi nedeniyle, diyabeti olmayan bir insanda görülene en yakın şekilde insülin salgılıyor görünmektedir. Hem monoterapi hem de metformin ile kombinasyon halindeki erken veriler, HbA1c'yi düşürme açısından etkili bir ajan olduğunu, düşük hipoglisemi riskine ve potansiyel olarak daha az önemli kilo alma riskine sahip olduğunu göstermektedir. Bu özellikler, hastalık sürecinin çok erken evrelerinde veya erken faz insülin yanıtının zaten kaybolduğu bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde bile kullanılabilecek ideal ajan olabileceği anlamına gelir (14).

Tiazolidinedionlar (TZD):Tiazolidindionlar (TZD'ler), insülin direncini spesifik olarak tedavi eden tek farmakolojik ajanlardır. TZD'lerin insülin direnci ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki faydalı etkileri iyi belgelenmiştir. Güvenlik sorunları ve yan etkilerle ilgili endişeler nedeniyle TZD kullanımı sınırlandırılmıştır(15).

Tiazolidindionlar (TZD), glikoz tüketimini artırmak ve glikoz sentezini azaltmak amacıyla, karaciğer, kas ve yağ dokusuna etki ederek insülin cevabını artırır. TZD, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörlere (PPAR'lar) bağlanır. PPAR-y ağırlıklı olarak merkezi sinir sistemi, vasküler endotel, makrofajlar, yağ dokusu ve pankreas beta hücrelerinde bulunur. Obez ve diyabetik hastaların iskelet kasında PPAR- y konsantrasyonu artar. Merkezi sinir sisteminde PPAR- y aktivasyonu, artan beslenmeyi uyarak kilo alımına aracılık eder; bu kısmen TZD ile ilişkili kilo alımının nedenidir.Şuanda Amerika Birleşik Devletleri'nde iki TZD mevcuttur: Pioglitazone ve rosiglitazone. Avrupa'da, 2010'dan beri rosiglitazon, rosiglitazonun genel risklerinin faydalarını aşması nedeniyle Avrupa İlaç Ajansı tarafından askıya alındı. Alman ve Fransız ilaç ajansları da 2011 yılında pioglitazon üretimini durdurdu(11).

Tip 2 diabetes mellituslu kişilerde tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler mortalitenin birincil önlenmesi çok önemlidir. Tiazolidindionlar (TZD) reçetelemenin glisemik kontrolü iyileştirme dışında herhangi bir faydası olduğunu düşündüren mevcut veriler olmadan, konjestif kalp yetmezliği, ödem, kırık ve muhtemelen maküler ödem geliştirme riski daha yüksek olan hasta alt gruplarından kaçınmaya özen gösterilmelidir(16).

Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri: Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGI'ler), benzersiz bir anti-diyabetik ilaç grubudur. Bakterilerden elde edilen bu oral ilaçlar, pankreas merkezli etki mekanizmasına sahip olmayan enzim inhibitörleridir. Gastrointestinal sistemdeki karbonhidrat emilimini geciktirmek için çalışarak postprandiyal hiperglisemiyi kontrol eder ve şüphesiz kardiyovasküler fayda sağlarlar(17). Özellikle kardiyovasküler komplikasyonlar için olası bir bağımsız risk faktörü olan postprandiyal hiperglisemiyi hedeflediğinden Tip-2 DM'li hastaların tedavisinde birinci basamak ilaç

olarak makul bir seçenek olabilir(18). Biguanidler, sülfonilüreler ve daha yakın zamanda tiazolidindionlar gibi en yaygın olarak kullanılan ilaçlar, açlık hiperglisemisinin kontrolünde etkili olsa da, hastaların yüksek bir yüzdesinde tokluk plazma glukozunun (PPPG) sürekli yükselmesi nedeniyle HbA1c yükselmiştir. Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGI'ler) spesifik olarak PPPG'yi hedefler. AGI'lerin, ister monoterapi olarak ister diğer antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanılsın, kan glukozunu kontrol etmede etkili olduğu birkaç randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. AGI'ler arasında akarbozun, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olan kişilerde diyabete ilerleme riskini azalttığı da gösterilmiştir. Çalışmalar ayrıca akarbozun hem IGT'de hem de diyabette kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceğini düşünülmüştür. Ayrıca, AGI'ler çok güvenlidir ve toksik olmayan ilaçlardır. Tek yan etkileri gaz ve ishal gibi mide-bağırsak sistemini etkileyen yan etkilerdir; ancak bunlar “düşük başla, yavaş git” yaklaşımıyla en aza indirilebilir. AGI'ler, yemek sonrası hiperglisemi baskın metabolik anormallik olduğunda düşünülmelidir(19).

Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri (DPP-4i): Dipeptidilpeptidaz 4'ün (DPP-4) inhibisyonu, tip 2 diyabette öne çıkan bir tedavidir. DPP-4 inhibisyonu, aktif GLP-1 seviyelerini artıran glukagon benzeri peptit 1'in (GLP-1) inaktivasyonunu önler. Bu, insülin sekresyonunda artma ve glukagon sekresyonunda azalma sonucunda glikoz seviyelerini düşürür. Birkaç DPP-4 inhibitörü klinik geliştirme aşamasındadır. Şimdiye kadarki deneyimlerin çoğu sitagliptin (Merck; FDA tarafından onaylanmıştır) ve vildagliptin (Novartis; dosyalanmıştır) ile olmuştur. Bunlar, günde bir kez uygulamaya izin veren, uzun süreli oral olarak aktif bileşiklerdir. Hem sitagliptin hem de vildagliptin, hem monoterapiye hem de metformin ve tiazolidindionlarla kombinasyon halinde tip 2 diyabette metabolik kontrolü iyileştirir. 52 haftaya kadar süren DPP-4 inhibisyonu çalışmalarında HbA1c'de yaklaşık %1'lik bir azalma görülmektedir. DPP-4 inhibisyonu güvenlidir ve iyi tolere edilir, hipoglisemi riski minimumdur ve DPP-4 inhibisyonu vücut ağırlığı nötrdür. DPP-4 inhibisyonunun, özellikle erken evrelerinde metformin ile kombinasyon halinde tip 2 diyabetin birinci basamak tedavisi olduğu ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, DPP-4 inhibisyonunun dayanıklılığı ve uzun vadeli güvenliği henüz belirlenmemiştir(20).

Glukagon-Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Reseptör Agonistleri:Sağlıklı insanlarda, inkretin glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) yemekten sonra salgılanır ve insülin salgısını artırarak ve glukagon salınımını baskılayarak glikoz konsantrasyonlarını düşürür. GLP-1'in ek etkileri arasında mide boşalmasının geciktirilmesi, iştahın bastırılması ve potansiyel olarak β -hücre apoptozunun inhibisyonu yer alır. Doğal GLP-1 dolaşımında yaklaşık 2–3 dakika içinde bozulur; çeşitli GLP-1 reseptör agonistleri uzun süreli invivo etkiler sağlamak üzere geliştirilmiştir. Bu GLP-1 reseptör agonistleri, kısa süreli reseptör aktivasyonu sağlayan kısa etkili bileşikler (eksenatid ve liksisenatid gibi) veya uzun etkili bileşikler (örneğin albiglutid, dulaglutid, exenatid uzun etkili salım ve GLP-1 reseptörünü önerilen dozlarında sürekli olarak aktive eden liraglutide) olmak üzeredir. Bu ilaçlar arasındaki farmakokinetik farklılıklar, farmakodinamik profillerinde önemli farklılıklara yol açar. Kısa etkili GLP-1 reseptörü agonistleri, mide boşalmasının inhibisyonu yoluyla öncelikle tokluk kan glukoz seviyelerini düşürürken, uzun etkili bileşiklerin, ağırlıklı olarak insülinotropik ve glukagonostatik etkilerinin aracılık ettiği açlık glukoz seviyeleri üzerinde daha güçlü bir etkisi vardır. Bu bileşiklerin yan etki profilleri de farklılık göstermektedir. Çeşitli GLP-1 reseptör agonistlerinin bireysel özellikleri, tip 2 diabetes mellitusun inkretin bazlı tedavisinin her hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanmasını sağlayabilir (21).

Sodyum Glukoz Kotransporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri:1835'te Fransız kimyagerler, elma ağaçlarının kabuğundan bir madde olan florizini izole ettiler. Bu bileşiğin tadı acıydı ve onlara kına ve söğüt ağacından alınan benzer özleri hatırlattı ve bir süre için "elma ağacının glikoziti" olarak anıldı. O zamanki en iyi düşünce, florizinin ateş, bulaşıcı hastalık ve sıtma tedavisi için makul bir aday olduğuydu. 50 yıl içinde yüksek dozlarda florizinin glukozüriye neden olduğu keşfedildi. Sonuç olarak, köpek modelinde kronik florizin uygulamasının insan diyabetinde gözlenen semptomların birçoğunu (glukozüri, poliüri ve kilo kaybı) ürettiği belirlendi. Böylece, 1900'lerin başında florizin ile indüklenen diyabetli hayvan modeli önerildi ve kullanıldı. Bununla birlikte, florizin, çeşitli nedenlerle insanlarda diyabet tedavisi için bir ilaç olarak takip edilmemiştir. Bileşik gastrointestinal kanaldan zayıf bir şekilde emilir ve hem SGLT1'i (öncelikle

gastrointestinal kanalda bulunur) hem de SGLT2'yi inhibe eder. Bu iki sorunu ortadan kaldıran florizin analogları geliştirilmiştir. Şu anda, SGLT2 inhibitörleri olarak bu analogların birçoğu potansiyel olarak farmakolojik olarak uygulanabilir görünmektedir. (22)

Böbreğin glikoz düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. Glikoz üretimi ve geri emilimi, kan glikoz seviyelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Normal şartlar altında, SGLT'nin aracılık ettiği proksimal tübülde tam glukoz reabsorbsiyonu vardır. S1 ve S2 segmentlerindeki hücrelerin lümen membranında bulunan SGLT-2 taşıyıcıları, toplam glukoz geri alımının %90'ından sorumludur. Proksimal tübüllerin S3 segmentinde aşağı akışta yer alan SGLT-1 taşıyıcıları, renal interstisyel sıvıya geri emilen glukoz yükünün kalan %10'unu oluşturur. Glikozun yeniden emilmesi için normal böbrek eşiği, 180 mg/dL'lik bir serum glikoz konsantrasyonuna karşılık gelir. Diabetesmellituslu hastalarda bu eşik 220 ila 240 mg/dL'ye kadar çıkabilir. Bu, hiperglisemiye kötüleştiren uyumsuz bir yanıtı neden olur. SGLT-2 inhibitörlerinin seçici inhibisyonu, bu eşiği 40 ila 120 mg/dL'ye kadar düşürebilir. Bu tedavi stratejisi, insülin sekresyonundan bağımsızdır ve bu nedenle diyabet tedavisinde çok faydalıdır (23).

En yeni glukoz düşürücü oral ajanlar arasında, sodyum-glukoz kotransporter (SGLT) 2 inhibitörleri, glisemik kontrolü iyileştirerek ve ayrıca kan basıncını düşürücü ve muhtemelen bazı direkt olarak glukozdan bağımsız etkiler yoluyla nefroproteksiyon uygulama potansiyeline sahiptir. İlginç bir şekilde, SGLT2 inhibitörleri, glomerüler hiperfiltrasyonu azaltmayı içeren renal hemodinamik etkilere ve ayrıca proksimal tübül hücrelerin hiperglisemiye karşı inflamatuvar ve fibrotik tepkileri üzerine inhibitör etkilere sahiptir(24).

Dapagliflozin: Dapagliflozin, SGLT2 inhibitörleri olarak bilinen yeni bir glikoz düşürücü ajan sınıfında ildir ve tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde kullanılır (26).

Dapagliflozin, SGLT 2'nin kompetitif, reversible ve oldukça selektif inhibitörüdür. Florizine kıyasla SGLT 2'yi SGLT 1'e kıyasla 1200 kat inhibe eder. Besin alımı sonrasında 2. saatte maksimum konsantrasyonuna ulaşır ve yarı ömrü yaklaşık 17 saattir. Çalışmalar sonucunda dapagliflozinin absorpsiyonun iyi

olduğu, biyoyararlanımının gıdalardan çok etkilenmediği, yaklaşık 500 mg düzeyine kadar böbrekten yeterince itrah edildiği ve metabolitinin metabolizma sonucunda kalmadığı, günde tek dozun yeterli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Dapagliflozin, sitokrom sistemine etkili olmayıp başlıca hidroksilasyon, glukuronidasyon ve O- destilasyonla atıldığı görülmüştür. Dapagliflozinin; metformin, sülfonilüre, insülin ve Dpp-4 inhibitörü alan hastalarda birlikte kullanımının kan şekeri üzerine düşürücü etkisi olduğu yapılan çalışmalar ışığında görülmüştür (27).

Türkiye’de Dapagliflozin oral formu kullanılmaktadır. Dapagliflozin Metformin düzeyinde etkili bulunmuştur ve etkinliğini 52-102 hafta süresince 17 korumuştur (28). 24 haftalık Randomize çift kör placebo kontrollü faz 3 çalışmasında HBA1c’de 5mg ile -0.77%, 10mg ile -0.89% ve placebo grubunda -0.23% düşüş gözlenmiştir(29). Hastaların hipoglisemi atakları olmamakla birlikte hastalardan hiçbiri hipoglisemi nedeniyle çalışmadan çıkmamıştır (36). SGLT2 inhibitörleri ile ilişkili kilo verme önce sıvı kaybı ile, sonrasında idrarda artmış glukoz atılımı ile ilgilidir ve kalori kaybı (yaklaşık 200-300 kcal/gün) kademeli olarak devam eder (30). Dapagliflozin ile tedavi edilen T2DM’li hastalarda Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA) ve Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme analizi kullanılarak yapılan değerlendirmede, toplam vücut kitlesindeki azalışın, daha çok toplam vücut yağ kütlesi, visceral adipoz doku ve cilt altı yağ dokusunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (31). Dapagliflozin ile yapılan çalışmalarda, kan basıncında ılımlı düşüşler bildirilmiştir, muhtemelen Dapagliflozinin hafif bir diüretik/natriüretik etkisinden kaynaklanmaktadır (32).

Ortostotik kan basıncında dapagliflozin ile anlamlı bir farklılık olmamıştır (29). T2DM’li hastalarda Dapagliflozin tedavisinden sonra endojen glukoz artarken, kan glukozunda düşme gözlemlenir. İnsülin duyarlılığı artışı sülfonilürelerle kıyaslandığında hipoglisemi riski daha düşük gözlenmiştir (33). Özellikle, dapagliflozin ile diyabetik ketoasidoz vakası görülmemiştir (34).

Akut renal toksisite normal veya hafif renal fonksiyon bozukluğu mevcut hastalarda gözlenmemiştir (35). Dapagliflozin, 1.73 m² başına dakikada 25 ml kadar GFR’ye sahip katılımcılarda kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahiptir

(34).Yapılan çalışmalar, dapagliflozin alan kronik böbrek hastalığı olan kişilerin, tahmini GFR'de en az %50'lik devamlı bir düşüş olduğunu ve son dönem böbrek hastalığından kaynaklanan ölümlerden oluşan riskin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir(34).

Genital ve idrar yolu enfeksiyonlarının gelişiminde glikozüri rol oynayabileceği için, idrar yolu ve genital enfeksiyonları düşündüren belirti ve bulgulara dapagliflozin klinik çalışmalarda aktif olarak izlenmiştir. 12 çift kör klinik çalışma sonucuna göre doğrulanmış genital enfeksiyon vakaları dapagliflozin kullanan hastalarda, plasebo ya göre daha sıktır (36). Dapagliflozin 5 ve 10 mg / gün alan 18 gruplarda genital enfeksiyonlar erkeklere göre kadınlarda daha fazla görülmektedir. Tekrarlayan genital enfeksiyon öyküsü olan hastalarda genital enfeksiyonların tanısı daha yaygındır. Bu yüzden hastalar için yakın gözlem önerilir (37).

Ek olarak, dapagliflozin alanların kardiyovasküler nedenlerden ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskleri daha düşüktü ve hayatta kalma süreleri daha uzundu (34).

.Empagliflozin:Empagliflozin, sodyum glukoz kotransporter 2'nin oral yoldan temin edilebilen seçici bir inhibitörüdür(38). 1.5-2.1 saatte doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır ve ortalama yarı ömür 10–19 saattir (39). Üriner glukoz atılımında doza bağımlı artışlara ve kan glukoz seviyelerinde düşüşlere neden olur (40). Klinik olarak simvastatin, varfarin ve digoksin ile eşzamanlı uygulanması, klinik olarak anlamlı etkileşimler ortaya koymaz (41). Empagliflozinin uygulanması ile plaseboya göre HbA1c düzeyinde azalma ve plaseboya nazaran kilo kaybı olmuş ve yan etki profili açısından plaseboya benzer bulgular elde edilmiştir (42,43). Toplam 7.020 10 mg ve 25 mg empagliflozin alan T2DM hastasında kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (MI) ve inmede plaseboya karşı, empagliflozine bağlı bileşik sonlanım noktasının ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin azaldığı tespit edilmiştir (44).

Böylece ilk olarak bir oral antidiyabetik ajan kalp yetmezliğinde iyileşme sağladığı ortaya çıkmıştır. Hem başlangıçtan itibaren kalp yetersizliği olan hastalar hem de çalışma esnasında kalp yetersizliği tespit edilen hastalar

değerlendirilmiştir. Veriler sonucunda empagliflozin tedavisinin, T2DM olan yüksek KV riske sahip hastalarda kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon veya KV ölüm bileşik sonlanım noktasını azalttığı gösterilmiştir. Empagliflozinin ayrıca hem kalp yetersizliğine hem de diğer nedenlere bağlı hospitalizasyonları azalttığı saptanmıştır. Empagliflozinin kalp yetersizliğine dair olumlu etkilerinin, çalışma başlangıcında kalp yetersizliği olan ve olmayan hastalar arasında benzer olarak ortaya çıktığı, çalışmanın erken safhalarında başlayıp ve çalışma boyunca devam ettiği görülmüştür (43).

İnsülin Tedavisi: İnsülinin fizyolojik olarak salgılanması, kan glukoz seviyesindeki değişime bağlı olarak pankreastan salgılanıp portal dolaşıma katılmasıyla gerçekleşir. Kan şekeri kontrolü diyabetik hastalarda bozulduğu için insülini subkutan vererek aynı etkiyi sağlamak güç olabilmektedir. Birçok faktör; enjeksiyon derinliği, enjeksiyon yeri, insülinin dozu, insülin antikorları, insülin tipi gibi insülinin emilimini etkilemektedir (45). İnsülin tek ya da oral antidiyabetik ajanlar ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Bazal insülin tedavisi az miktarda beta hücresi fonksiyonu kalması durumunda yararlıdır. Bazal-bolus insülin ise beta hücresi tükenmesi meydana geldiğinde gereklidir. İnsülin hızlı, kısa, orta ve uzun etkili olmak üzere enjekte edilebilir formlardadır. Uzun etkili insülin formlarının hipoglisemiye sokma riski kısa ve hızlı etkili formlara göre daha az olasıdır (46).

Kısa etkili ve hızlı etkili insülin formları: Kısa etkili insülin etkisi ortalama 45 dakika sonra başlar, 2-4 saatte pike ulaşır ve etki süresi 5-8 saat arasındadır. Hızlı etkili insülinin etkisi ise enjeksiyondan ortalama 15 dakika sonra başlamaktadır, pik etkisine ortalama 30-90 dk'da ulaşır ve etki süresi 3-5 saat sürmektedir. Kısa etkili insülinlerin emilimi hızlı etkili insülinlere göre daha yavaş olduğundan dolayı karbonhidrat emilim zamanı ile insülin emiliminin süresinin aynı döneme denk gelmesi için subkutan regüler insülin yemeklerden 30 dakika önce yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda kısa etkili insülin formunun fizyolojik insülin salgısını tam olarak taklit edemediği görülmüştür. Bundan dolayı çok hızlı emilip etkisi de çok hızlı başlayan insan insülin analogları piyasaya çıkarılmıştır. Ülkemizde hızlı etkili 3 tane hızlı etkili insülin analogu (lispro, aspart, glulisin) vardır (47).

Orta Etkili Nötral Protamin Hagedorn (NPH): NPH insülin etkisi yaklaşık olarak 1-3 saatte başlamaktadır, 8. saatte insülinin pik etkisi olmakta ve 12-16 saatte de bitmektedir. NPH'nın yarılanma ömrü ortalama 8 saat olduğundan dolayı da 24 saat glukoz supresyonu yapabilmek için çoklu insülin enjeksiyonları yapılması uygun olmaktadır. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi gece yapıldığında NPH'nın yaklaşık 4 saat civarında pik yapması gece hipoglisemi olasılığını artırmaktadır (48).

Uzun Etkili İnsülin Analogları: İnsülin detemir ve glarjin, orta etkili insüline göre çok daha uzun etkili ve pik etkisinin olmadığı düşünülen insülinlerdir. Bazal insülinlerin etki süresi yaklaşık 24 saat sürmektedir ve nokturnal hipoglisemi riskleri düşüktür. Fizyolojik bazal insülin sekresyonunu orta etkili insülinlere göre daha iyi taklit ettiği çalışmalarda gösterilmiştir (49).

Mix (karışım) insülinler: Ülkemizde kristalize insülin+NPH, NPL+insülinlispro, insülin aspart ve bunun orta etkili formu NPA karışımı kullanılmıştır. Hazır mix insülin preparatları, bazal ve bolus insülinleri içermektedir (50). Karışım Bifazik insan insülinler yapılarında %70 NPH ve %30 regüler insülin bulundurulur. Regüler insülinin etkisi geç ortaya çıkar. Bu nedenle zamanlama öğünden yaklaşık yarım saat öncesinde olmalıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda insülin uygulama zamanına uymayan hastalar kullananların yaklaşık %75'idir. Haliyle tedavi uyumu zorlaşmaktadır. Aynı zamanda fizyolojik insülin dozunun pik etki düzeylerine ulaşamamaktadır. Hızlı etkili analoglar ve onların protamin eklenmiş moleküller hazır karışım insülinlerin içerisinde bulunmaktadır (51). Yaşam tarzı düzenlemeleri ile glisemik kontrol sağlanamayan Tip 2 DM hastalarında tedaviye ilaç tedavisi eklenmelidir.

2.1.6 Diyabetes Mellitusta Glisemik Kontrol Hedefleri

TEMED 2019 yılı Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda; diyabet hastalarında hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa ve yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için HbA1c hedefinin ≤ 7 (53 mmol/mol) olarak

belirlenmesi önerilmektedir. Bununla birlikte bu hedef her hasta için bireyselleştirilmelidir. Örneğin bilinçli hastalarda ve gebelik gibi bazı özel durumlarda HbA1c hedefi %6-6.5 (42-48 mmol/mol) olarak belirlenebilir. Diğer taraftan yaşam beklentisi kısa, diyabet süresi uzun, eşlik eden komplikasyonları veya hastalıkları olan, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları olan hastalarda ise glisemik kontrol hedeflerinin daha esnek tutulması önerilmektedir (4).

2.1.7 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

2.1.7.1 Akut Komplikasyonlar: Hipoglisemi, hiperglisemik hiperozmolar durum, diyabetik ketoasidoz ve laktik asidoz olarak sıralanabilir.

1.Hipoglisemi: Kişiyeye zarar veren anormal derecede düşük plazma glukoz konsantrasyonu olarak tanımlanabilir (52). Akut komplikasyonlar içinde en sık görülen komplikasyondur. Hipogliseminin nörojenik semptomları arasında titreme, çarpıntı ve anksiyete, terleme, açlık ve parestezi bulunur (53). Nöroglikopenik semptomlar arasında ise baş dönmesi, halsizlik, uyuşukluk, deliryum, konfüzyon sayılabilir ve daha düşük plazma glukoz konsantrasyonlarında nöbet, koma ve ani ölüme kadar varan durumlar görülebilir (53).

2.Diyabetik Ketoasidoz (DKA): Ciddi bir akut metabolik dekompanseasyondur. Karakteristik olarak tip 1 diyabet ile ilişkilidir. Aynı zamanda tip 2 diyabette ciddi enfeksiyon, travma, kardiyovasküler veya diğer acil durumlar gibi aşırı stres koşulları altında ortaya çıkabilir. Klasik triadı; hiperglisemi (tipik olarak > 250 mg / dL), anyon gapli metabolik asidoz ve ketozistir (54).

3.Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHS): Tip 2 diyabet hastalarında görülen en ciddi akut hiperglisemik acil durumdur. HHS, serum glikoz konsantrasyonlarında aşırı yükselmeler ve ketozis olmadan hiperosmololite ile karakterizedir (55). HHS en sık tip 2 diyabetli yaşlı hastalarda görülür. Enfeksiyonlar (en sık pnömoni ve idrar yolları enfeksiyonu), inme, akut miyokard infarktüsü, travma gibi altta yatan hastalıklar ciddi dehidratasyona yol açarak HHS gelişimini tetikleyebilir (55).

2.1.7.2 Kronik Komplikasyonlar: Kronik komplikasyonlar da kendi içinde 2 başlıkta incelenebilir.

1- Mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nefropati, nöropati (periferik ve otonomik)

2- Makrovasküler komplikasyonlar; aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık.

1.a. Diyabetik retinopati: Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları içinde en sık görülenidir ve yetişkinlerde önlenabilir körlüğün en sık nedenidir (56). Diyabetli kişilerin üçte birinde tanımlanır ve inme, koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden sistemik vasküler komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkilidir (56).

1.b. Diyabetik nefropati: Diyabet dünya çapında kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek hastalığı (ESKD) 'nın önde gelen nedenidir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) yüksek üriner albümin atılımı (albüminüri) ve düşük glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile karakterizedir. KBH genellikle diyabet tanısı konulduktan 10 yıl içinde ortaya çıkar ancak tip 2 diyabette tanı anında bile KBH gelişmiş olabilir (57).

Tablo 2-Albümin Atılım Hızlarının Tanımı

	Spot idrar (Mg/g kreatinin)	24 saatlik idrar (Mg/24 saat)	Sürekli Ölçüm (Mg/dk)
Normal	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri	30-299	30-299	20-199
Makroalbuminüri	≥300	≥300	≥200

1.c. Diyabetik nöropati: En sık periferik nöropati şeklinde görülür ve ancak %50'si semptomatiktir. Periferik nöropati zamanında tanınmazsa ve koruyucu ayak bakımı uygulanmazsa hastalarda diyabetik ayak gelişimine neden olabilir. Bu durum ciddi enfeksiyonlara, ülserlere ve hatta amputasyona yol açabilir. Diyabet periferik nöropati dışında daha az sıklıkta olsa da erektil disfonksiyona ve üriner inkontinansa neden olabilen genitoüriner nöropatiye neden olabilir ya da

ösofagealdismotilite, gastroparezi, diyare, konstipasyon, fekal inkontinans gibi durumlara yol açabilecek gastrointestinal nöropatlere neden olabilir (57).

2.Makrovasküler Komplikasyonlar: Diyabet ateroskleroza hızlandırır, koagülasyon sistemini uyararak tromboza eğilimi artırır ve aynı zamanda sıklıkla hipertansiyon ve hiperlipidemi ile birliktelik gösterir. Bu nedenle aterosklerotik kökenli koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı diyabetli bireylerde daha sık görülür. Diyabet hastalarının, kardiyovasküler hastalık riski, diyabet hastalığı olmayanlara göre iki ile üç kat daha fazladır (5). Koroner arter hastalıkları, angina, miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği gibi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar diyabetli bireyler için morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir (58).

2.2 Tip-2 Diyabetes Mellitusta İnsülin Tedavisi ve Negatif İnsülin Tedavi Algısı

Tip 2 diyabette insülin tedavisi endikasyonları: OAD kullanımına rağmen hastanın HbA1c değerinin hedeflenen HbA1c değerinden %1,5 ve üstü fazla olması, insülin ihtiyacını artıran enfeksiyon hastalıkları gibi diğer hastalıkların araya girmesi, ağır insülin direnci, diyabetik ketoasidoz ya da hiperosmolar hiperglisemik durum, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, akut miyokard infarktüsü, major cerrahi girişim, gebelik veya diyabet komplikasyonlarının ilerlemesi olarak sayılabilir.

İnsülin, diyabetli hastalarda glisemik hedeflere ulaşmak için mevcut en güçlü tedavi seçeneğidir (59). Oral antidiyabetik kullanan ve yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabet hastalarında tedaviye insülin eklenmesi gerekmektedir.

Ancak insülin, diyabet tedavisinde yeteri kadar erken, olması gereken sıklıkta ve agresiflikte kullanılmamaktadır (59). Yapılan çalışmalar insülin önerilen diyabetli hastaların %82 gibi çoğunluğunun insülin kullanmak istemediğini ve %28 inin hekim tarafından reçete edilen insülin tedavisine başlamakta isteksiz olduğunu göstermektedir (60,61). Tip 2 DM hastalarından oluşan 2051 katılımcının incelendiği bir araştırmada hastaların yarısının insülin tedavisine başlamayı geciktirdiği görülmüştür. Bu çalışmada oral antidiyabetik

ajanlarla glisemik kontrol sağlanamamasına ve diyabet komplikasyonları görülmeye başlamasına rağmen insülin tedavisinin ortalama 5 yıl geciktiği ortaya konmuştur (57). Benzer şekilde 3891 oral andiyabetik kullanan tip 2 DM hastasının alındığı bir retrospektif kohort çalışmasında hastaların yarısından fazlasının HbA1c değerinin %8 'in üzerinde olmasına rağmen aynı tedaviye ortalama 3 yıl daha devam ettiği görülmüştür (70).

İnsülin tedavisinin başlatılması genellikle diyabetli bireylerin yapmak zorunda oldukları en zor ve önemli seçimlerden biridir. Çünkü insülin kullanımı genellikle olumsuz algılamalar içerir ve bu durum hastanın tedaviye direncine yol açabilir (62,63,64).

İnsülin tedavisine başlama konusunda ki zorluklar klinisyen kaynaklı, hasta kaynaklı ve sağlık sistemi kaynaklı olarak 3 grupta incelenebilir:

Klinisyen kaynaklı zorluklar: Klinik eylemsizlik olarak adlandırılan; hekimin sorunu tanımasına rağmen tedavi hedeflerine ulaşmak için uygun hedefleri belirleyememesi ve tedavinin yetersiz kalması durumu (65), hipoglisemi korkusu nedeni ile insülin tedavisine geç başlama ve obez hastalarda insülin tedavisi ile ek kilo alma potansiyeli nedeniyle hekimin bu hastalarda insülin tedavisini başlatma ve yoğunlaştırma konusunda isteksiz olabilmesi olarak özetlenebilir (66,67).

Hasta kaynaklı zorluklar: Hastanın insülin tedavisini çok karmaşık olarak algılaması, insülin tedavisine başlamayı hastalıklarını yönetmedeki başarısızlığının bir yansıması olarak algılaması, insülin tedavisinin yaşam tarzını kısıtlayacağı korkusu, insülin tedavisinin zararlı olduğu ya da etkisiz olduğu algısı, enjeksiyon tedavisini becerememe korkusu ve insülin kullanmaya başlarsa diğer kişiler tarafından daha hasta bir birey olarak algılanma korkusu gibi korkular ve negatif algılar tedaviye başlamada hasta kaynaklı zorluklar olarak sayılabilir (68).

Sağlık sistemi kaynaklı zorluklardan ise daha çok sağlık güvencesi olmayan hastalar için bahsedilebilir. Çünkü insülin tedavisi oldukça maliyetli bir tedavidir ve bu nedenle sağlık sigortası olmayan hastalar insülin tedavisinden kaçınabilir.

Psikolojik insülin direnci (Psychological insulin resistance - PIR), diyabetli kişilerin ve/ veya bu kişilere insülini reçete eden hekimin insülin kullanımına karşı psikolojik muhalefeti olarak tanımlanabilir (69). Diyabetli bireylerde PIR' nin gelişmesine neden olan etkenler; hastalığının kötüleştiği inancı, tedavide kişisel başarısız olduğu algısı, insülinin etkili olmadığı algısı, hipoglisemi korkusu, kilo alma korkusu, enjeksiyon korkusu, insülin tedavisini yönetememe korkusu ve güven eksikliği, sosyal yaşamının engelleneceği korkusu olarak sayılabilir (71).

Diyabet ve insülin tedavisi hakkında bilgi eksikliği veya hastalık ve tedavi ile ilgili yanlış inançlar ve kavram yanılgıları PIR'e katkıda bulunur. Örneğin, bazı hastalar diyabet yerine insülinin ciddi sağlık sorunlarına ve amputasyon, kalp krizi, körlük ve hatta ölüm gibi ciddi ve kronik komplikasyonlara neden olduğuna inanmaktadır (63,72,73,74). Hastalar ayrıca insülinin kendilerinden daha şiddetli diyabet hastalarında kullanılması gerektiğini düşünebilirler, tedavide insülin başlanmasıyla “daha hasta hale geldiklerini”, hastalıklarının önemli ölçüde ilerleyerek 11 ciddi hale geldiğini veya hastalıklarının son safhasına geldiklerini algılayabilirler (61,63,72,75).

PIR, kişisel başarısızlık hissinin veya insülin tedavisi ihtiyacı hakkında kendini suçlamanın bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Bu başarısızlık duygusu, diğer diyabet tedavilerinde başarısız oldukları veya hastalıklarını kontrol edemedikleri için insülinin gerekli olduğunu hissetmenin bir sonucu olabilir (75,76). Ayrıca insülin tedavisi hastalar tarafından bir tehdit veya ceza olarak algılanabilir (77,78).

Diyabet hastalarının PIR'e neden olabilecek diğer olumsuz benlik algıları ve düşünceleri şunlardır; insülinin gerekli olmadığını düşünerek insülin tedavisini ertelemek (74), diğer insanların insülin kullanan hastalara farklı davrandığı inancı (75), insülinin bağımlılık yaptığı inancı, insülin tedavisini uygulayabilmek için kendilerini yetersiz hissetmeleri (78).

PIR'e neden olabilen enjeksiyon korkusu da diyabet hastaları arasında yaygındır. Doğru insülin dozunun ayarlanması ve uygun enjeksiyon tekniğinin uygulanması gibi teknik kaygılar, enjeksiyonların ağırlı olacağından korkma,

kendine zarar verme korkusu, kendine enjeksiyon yapma korkusu veya günlük enjeksiyonlardan hoşlanmama gibi durumlar hastalarda enjeksiyon korkusuna neden olur (79,80).

Hastalar ayrıca insülin kullanımına bağlı olabilecek kilo alımı, hipoglisemi ve kardiyovasküler risk gibi potansiyel yan etkiler ve komplikasyonlar hakkında endişe duyabilirler. Zaten aşırı kilolu olan ve kardiyovasküler risk profili zayıf olan hastaların daha fazla kilo alma olasılığı hem hastalar hem de hekimler açısından insülinin başlatılması ve yoğunlaştırılması için bir engel olabilir (81). Polansky W. ve ark. tarafından tip 1 diyabetli kadınlarda yapılan bir çalışmada katılımcıların yaklaşık üçte birinde kasıtlı insülin ihmalı saptanmıştır ve yaklaşık yarısı kilo yönetimi için insülini ihmal ettiğini bildirmiştir (82). Ayrıca tip 2 diyabette artan vücut ağırlığı dolayısıyla artan insülin direnci tedavinin etkinliğini azaltabilir (83), bu durum insülinin kişinin sağlığı için iyi olmadığı inancını daha da güçlendirebilir ve PIR gelişimine katkıda bulunabilir.

Hipoglisemi korkusu da optimal glisemik kontrolün elde edilmesinde önemli bir engel olabilir (84). Yapılan bir çalışmada diyabet hastalarının özellikle çalışma ve okul saatleri sırasında hipoglisemiden kaçınmak için kan şekeri düzeylerini yeterince baskılamadıkları gösterilmiştir (85).

PIR 'e neden olabilen bir diğer durum hastaların sosyal damgalanma korkusudur. Diyabet tedavisi ile ilgili sosyal damgalanma, kronik bir hastalık olarak diyabetin tedavisi ve / veya doğası hakkında diğer insanlar tarafından yanlış anlaşılma korkusu, algısı veya gerçeğidir (86). İnsanlar arasında enjeksiyon tedavileri güçlü bir negatif çağrışım taşır ve genellikle ağır hastalıklarda enjeksiyon tedavisi ihtiyacı olduğu algısı hakimdir (79,86). Halka açık bir yerde şırınga kullanmanın gerekliliği, sosyal utanç duygularına ve sosyal reddedilmeye neden olabilir (76,79). Buna ek olarak, insülin kullanan diyabet hastaları diğer insanları rahatsız etmemek için enjeksiyonlarını gizlemek zorunda olduklarına inanabilir. Bu durum hastaların ev dışında insülin enjeksiyonlarını yapmak için umumi tuvaletler gibi uygunsuz yerler seçmesine ayrıca bazı hastaların enjeksiyonları geciktirmesine ve sosyal aktivitelerden kaçınmasına neden olabilir (86). Sonuç olarak hastalarda sosyal damgalanma algısı yaygınsa diyabet

özyönetim uygulamalarını anlamaları ve bunları pratiğe dönüştürmeleri zor olacaktır (86).

Hastalar ve hekimler insülin tedavisini zamanında başlatma konusunda isteksiz olabilmektedir. Bu durum diyabet hastalarının uzun süreli zayıf glisemik kontrol yapmasına sebep olur ve nihayetinde diyabetin nöropatik, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskini artırır (81).

İnsülin tedavisine yönelik tutumlar, kişisel deneyimler, gözlemler ve diğer insanların söylediklerinden ve hastaların sağlık profesyonelleri ile olan etkileşimlerinden etkilenmektedir.

Hekimlerin tanı anında hastalar tarafından algılanan tutumları, hastaların diyabetin ciddiyetini kavrama ve negatif insülin tedavi algılarını değiştirme açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle; Tip 2 diyabetin ilerleyici bir hastalık olduğu ve tedavide insülin kullanma gerekliliği olabileceği tanı alan hastalara en başından anlatılmalıdır. İnsülin tedavisini hastalara karşı bir tehdit ya da ceza olarak kullanmaktan kaçınılmalıdır ve insülin kullanma gerekliliğinin hastaların kişisel başarısızlığının bir işareti olmadığı anlatılmalıdır. İnsülinin glisemik kontrolü sağlamak ve diyabetin ilerlemesini durdurmak için oral tedavilerden daha etkili olduğu vurgulanmalıdır.

Hekimler, hemşireler ve diğer sağlık çalışanları, hastaların insülin tedavisine karşı önyargılarını aşmak için eğitim ve destek vermelidir ancak bunu yapmak için önce varsa kendi önyargılarını aşmaları gerekmektedir. Bu nedenle hekimler ve diğer sağlık çalışanları psikolojik insülin direnci hakkında daha fazla eğitime ihtiyaç duymaktadır (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma, Ocak 2020 – Aralık 2022 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde takipli 200

Tip 2 DM hastasında yapılmıştır. Araştırma retrospektif olarak hasta dosyalarının dijital ortamda incelenmesiyle yapılmıştır. Çalışmaya 18 yaş üstü gebe olmayan Tip 2 DM hastaları dahil edilmiştir.

3.2. Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25/10/2022 tarih ve 2022/7-60 sayılı onay alındıktan sonra 01 Ocak 2020-31 Aralık 2022 tarihleri arasında, 36 aylık dönemde Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na Tip 2 diyabetes mellitus hastalarından çalışmamız şartlarına uyan hastalardan 100 tane oral antidiyabetik ve 100 tane de insülin kullanan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Herhangi bir nedenle kontrol tetkikleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Veriler; Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşiv kayıtlarından, KARMED sisteminden çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastalar tespit edilerek hasta dosyalarının tek tek incelenmesi ile elde edildi. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve iyi klinik uygulamalar kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- ✓ TEMD'e göre tip 2 DM tanısı olan hastalar.
- ✓ HbA1c değeri %10 ve üzeri olanlar
- ✓ 18 ve üzeri yaş grubunda olanlar
- ✓ İnsülin veya oral antidiyabetik kullananlar
- ✓ Düzenli olarak kontrole gelen hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- ✓ Tip 1 DM hastaları
- ✓ Gebe hastalar

- ✓ Kan glukozunu yükselten ilaç (steroid vs) kullanan hastalar
- ✓ Kontrole gelmeyen hastalar

3.3.Çalışma Yöntemi

Çalışmaya sadece tip 2 DM tanısı ve HbA1c değeri %10'dan büyük olan, tedavi altındaki 200 hasta dahil edildi.

Hastaların cinsiyet, yaş, gibi demografik özellikleri laboratuvar ölçümlerinden HbA1c, kan glukozu, hemoglobin, beyaz küre (WBC), trombosit sayısı(PLT), üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testlerinden AST, ALT seviyeleri aynı laboratuvar da ölçüldü. Diyabet tanısında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma derneğinin (TEMED) 2022 kılavuzu temel alındı (87).

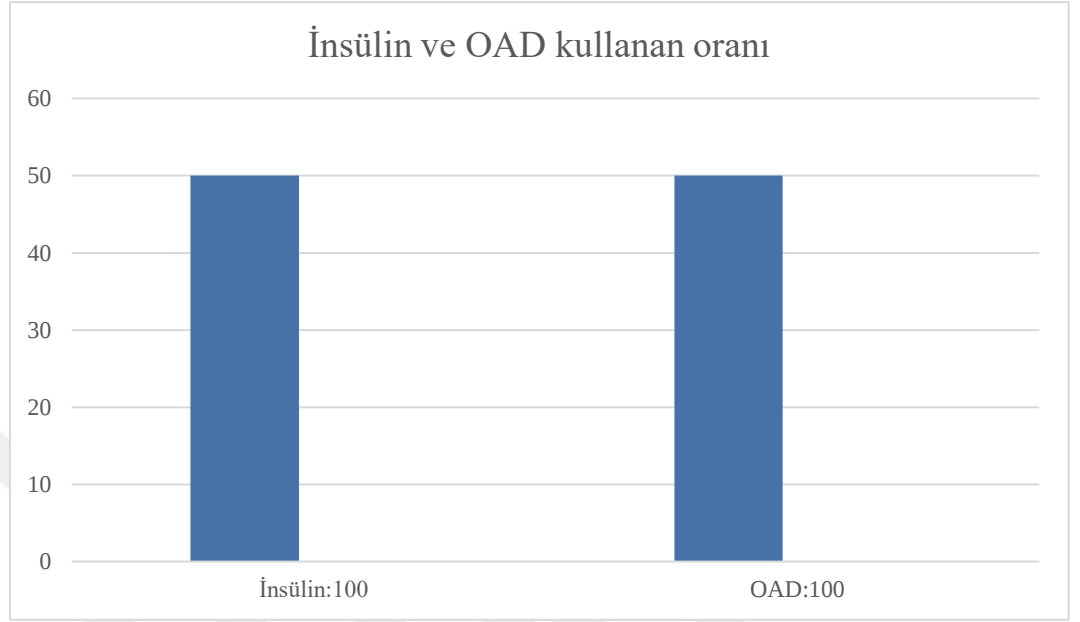
3.4. Verilerin Analizi

Çalışmamız tanımlayıcı ve kesitsel olarak tasarlanan bir çalışmadır. Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 istatistik paket programına kaydedilmiştir. Değişkenlerin dağılımının normalliği Kolmogorov Smirnov testiyle incelenip, varyansların homojenliği Levene testiyle değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde eşleştirilmiş t testi, bağımsız gruplar arasında independent sample t testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Ortalamalar standart sapma ile birlikte verilmiş ($Ort \pm SS$), $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirilmiştir

4.BULGULAR

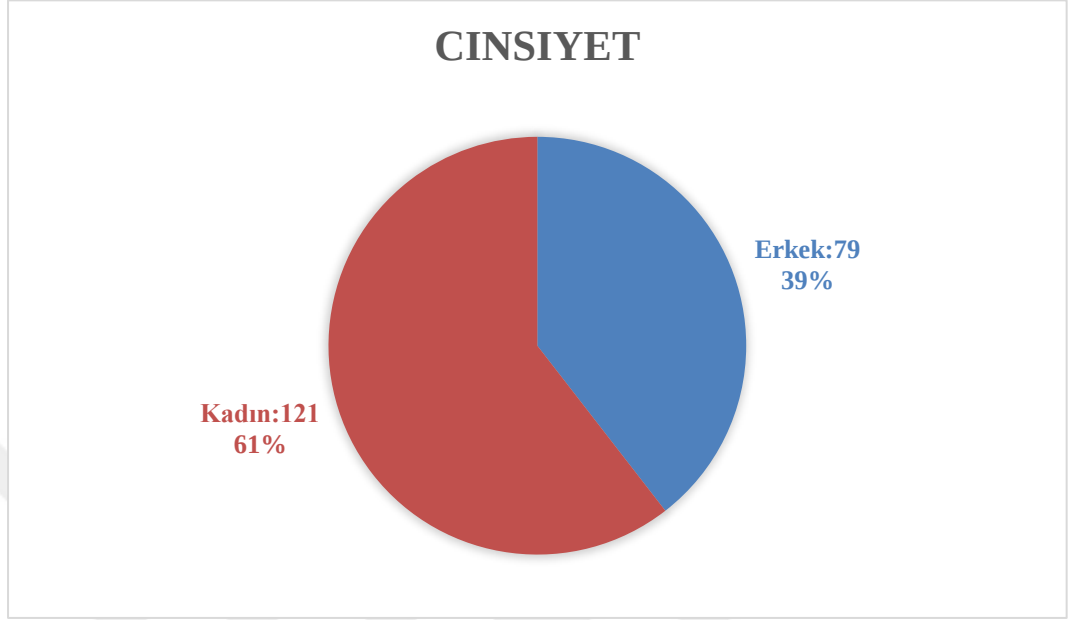
Çalışmaya Tip 2 DM tanısı olan 200 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 57,38 yıl idi. Hastaların 100 tanesi insülin kullanıyordu. İnsülin kullananların 44'ü erkek, 56'sı kadındı. Geriye kalan 100 hasta da oral antidiyabetik (OAD) kullanıyordu. Bunların 35'i erkek, 65'i kadındı. Bunlardan insülin kullanan erkek yaş ortalaması 54,11 yıl, kadın insülin kullanan

yaş ortalaması 56,03 yıl idi. Oral antidiyabetik kullanan erkek yaş ortalaması 56,88, OAD kullanan kadın yaş ortalaması 62,16 yıl idi.



Şekil 1-İnsülin ve OAD kullanım oranı

Grafikte görüldüğü gibi 100 insülin ve 100 de oral antidiyabetik kullanan hasta gösterilmiştir. Toplam 200 hastanın %50'si insülin, %50'si oral antidiyabetik kullanmaktadır.



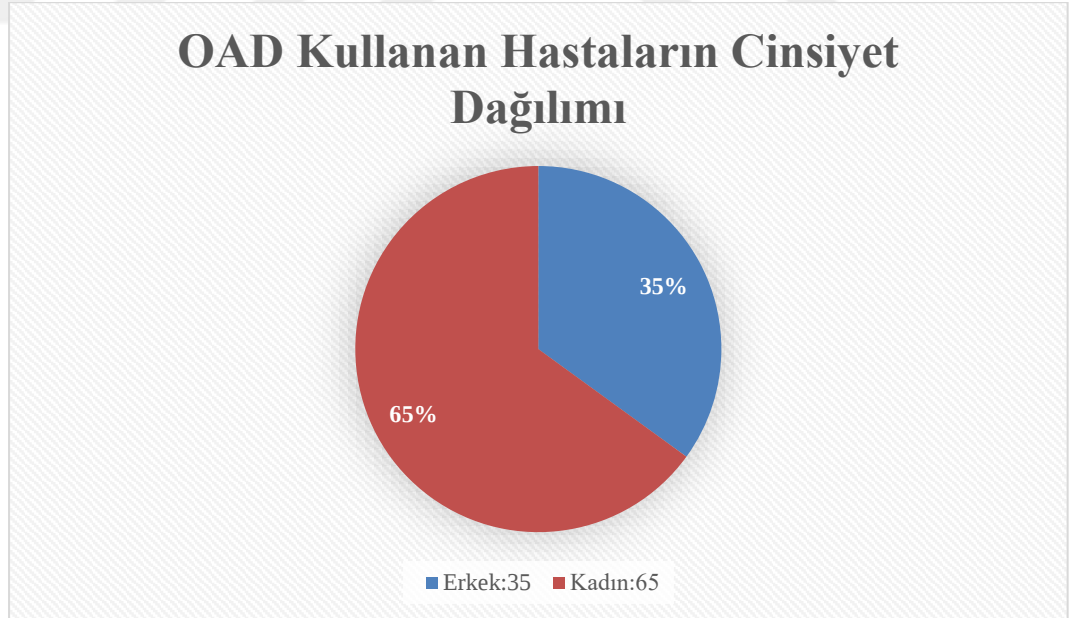
Şekil 2-Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetlerine göre oranını gösteren yukardaki grafikte de görüldüğü gibi 79 erkek hastaya karşılık 121 kadın hasta vardır.



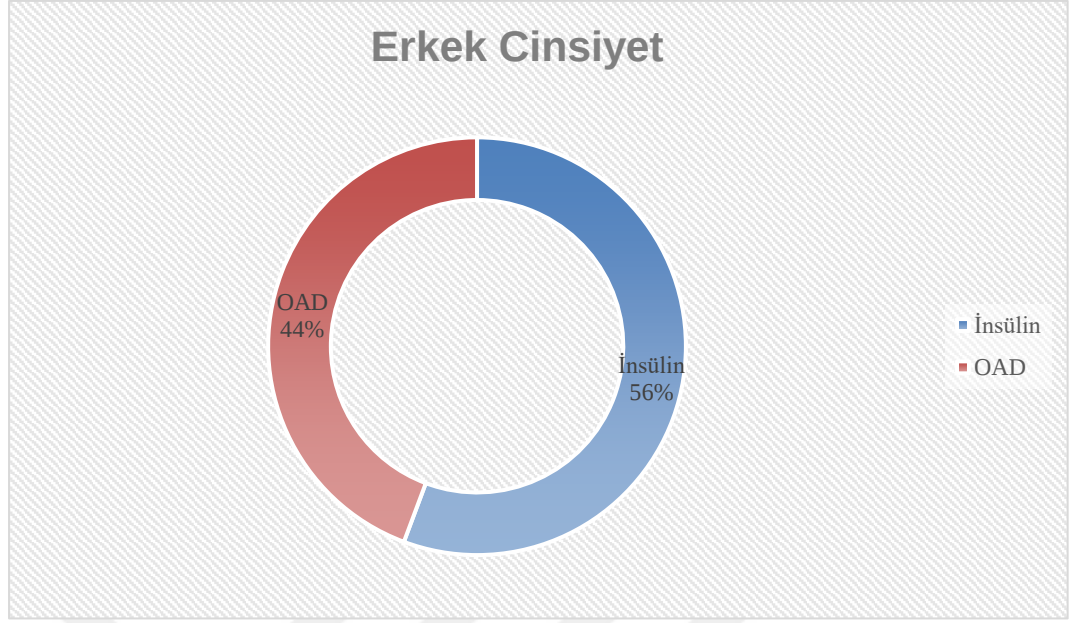
Şekil 3-İnsülin Kullanan Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 100 insülin kullanan hastanın %56'sı kadın, %44'ü erkektir.



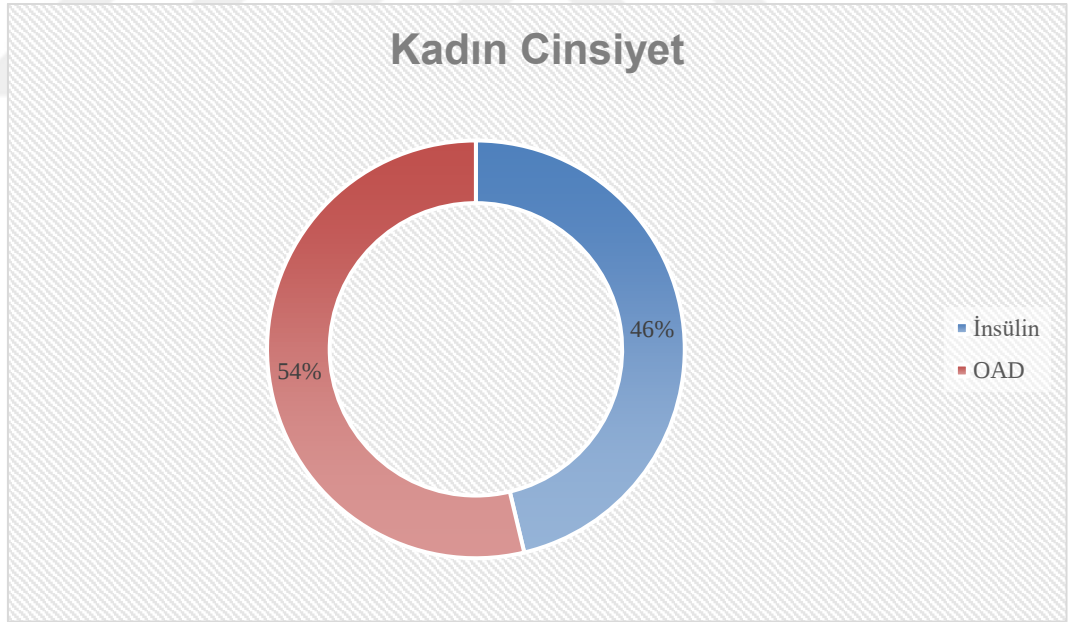
Şekil 4-OAD Kullanan Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Çalışmada oral antidiyabetik kullanan hastaların cinsiyete göre dağılım oranını gösteren grafikte %35 erkek, %65 kadın hasta bulunmaktadır.



Şekil 5-Erkek Cinsiyet

Çalışmaya dahil edilen 79 erkek hastanın 44'ü yani %56'sı insülin kullanırken 35'i yani %44'ü oral antidiyabetik kullanmaktadır.

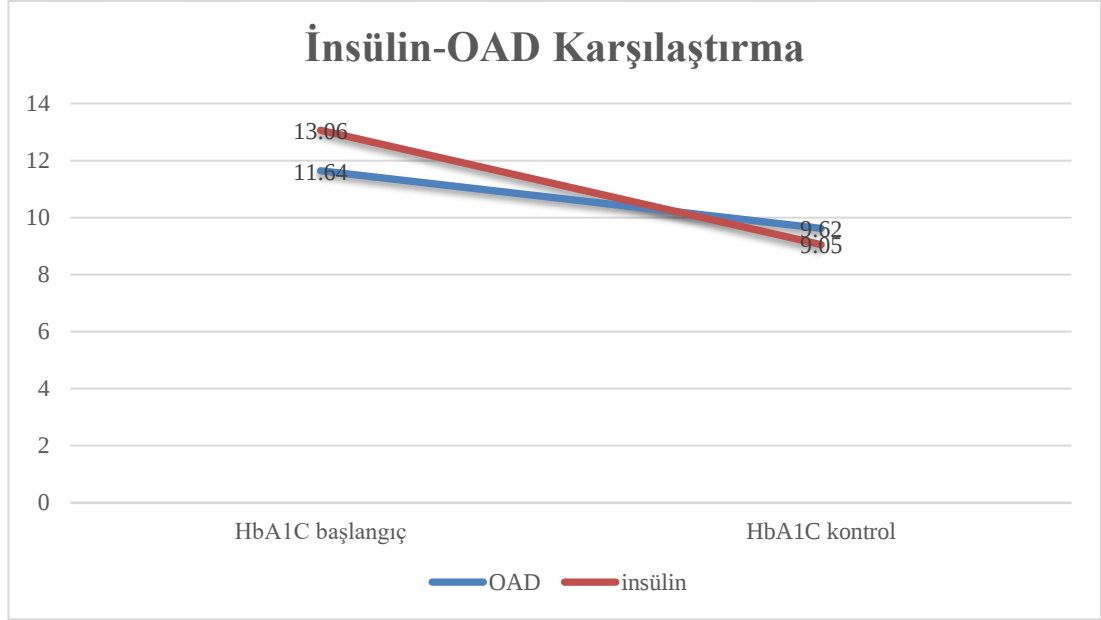


Şekil 6-Kadın Cinsiyet

Çalışmaya dahil edilen 121 kadın hastanın 56'sı yani %46'sı insülin kullanırken 65'i yani %54'ü oral antidiyabetik kullanmaktadır.

Tablo 3-İnsülin ve OAD Kullanımının HbA1c Üzerine Etkisi

	HbA1c	Kontrol HbA1c	P değeri
OAD kullanan	11.64±1.31	9.62±1.85	<0.01
İnsülin kullanan	13.06±2.00	9.05±2.40	<0.01



Şekil 7-İnsülin-OAD Karşılaştırma

Tedavi şekline göre HbA1c değerleri karşılaştırılmıştır. Tabloya göre OAD kullanan hastaların ilk başvuruda HbA1c değerleri ortalaması 11.64±1.31 iken bir sonraki kontrolde HbA1c değerleri ortalaması 9.62±1.85 olmuştur. OAD kullanan grupta 2,02 HbA1c düşüşü olmuştur.

İnsülin kullanan hastalarda ilk başvuru HbA1c değerleri ortalaması 13.06±2.00 iken bir sonraki kontrolde ölçülen HbA1c değerleri ortalaması

9.05±2.40 olarak ölçülmüştür. İnsülin tedavisi altında 4,01’lik bir HbA1c düşüşü olmuştur.

Tablo 4-Kadın ve Erkek Cinsiyet Karşılaştırması

Cinsiyet	HbA1c	Kontrol HbA1c
Kadın	12.39±1.96	9.48±2.12
Erkek	12.29±1.63	9.10±2.21
P değeri Kadın/Erkek	Kadın P=0.03	Erkek P=0.04

Erkek ve kadın cinsiyetler arasında tedaviye yanıtların değerlendirildiği tabloda kadınların başvuru HbA1c değeri ortalaması 12,39 iken tedavi sonrası ise 9,48 olarak ölçülmüştür. İlk başvuru HbA1c değeri sonraki HbA1c değerleri arasındaki fark ise 2,91 olarak ölçülmüştür. Erkeklerde ise ilk başvuruda ölçülen HbA1c 12,39 iken kontrol HbA1c 9,1 olarak ölçülmüştür. Tedavi sonrası HbA1c de HbA1c’de 3,19’luk bir düşüş olmuştur.

Tablo 5-Yaş Gruplarına Göre Karşılaştırma

Yaş Grupları	HbA1c	Kontrol HbA1c
65 Yaş Altı	12.47±1.78	9.23±2.21
65 Yaş ve Üzeri	12.03±1.95	9.60±2.01
P değeri <65, >65	<65 yaş P=0.02	>65 yaş P=0.04

Yaş gruplarına göre olan tabloda DSÖ yaş gruplarına göre orta yaş ve genç grup olan 65 yaş ve altı grupta ilk geliş HbA1c ortalaması 12,47 iken tedavi sonrası 9,23 olmuştur. Tedavi ile orta ve genç yaş grubunda 3,24’lük bir düşüş olmuştur.

DSÖ’ye(Dünya Sağlık Örgütü) göre yaşlı olarak kabul edilen 65 yaş üstü grupta tedavi başında 12,03 olan HbA1c tedavi sonrası 9,60 olmuştur. Tedavi sonrası 2,43’lük bir HbA1c düşüşü olmuştur.

Tablo 6-İnsülin ve OAD Karşılaştırması

	İnsülin	OAD
Glukoz Öncesi	294.66±121.58	271.47±103.37
Glukoz Sonrası	198.29±104.83	209.08±90.41
P değeri	P<0.01	P<0.01

Tedavi öncesi insülin kullanan grupta ortalama kan glukozu 294,66 iken tedavi sonrası 198,29 olmuştur (P<0.001). Tedavi öncesi OAD kullanan grupta kan glukozu ortalaması 271,47 iken tedavi ile 209,08 olmuştur (P<0.001).

Tablo 7-İnsülin ve OAD Kullananlarda Hbg Karşılaştırma

	İnsülin	OAD
HGBÖncesi	13.94± 1.82	13.66±1.94
HGBSonrası	13.93±1.83	13.72±1.85
P değeri	P=0,934	P=0.384

Tedavi öncesi insülin kullanan grupta HGB 13,94 iken tedavi sonrası 13,93 olmuştur (P=0.934). OAD ile takip edilen hasta popülasyonunda ise tedavi öncesi HGB 13,66 iken tedavi sonrası 13,72 olmuştur (P=0.384).

Tablo 8-İnsülin ve OAD Kullananlarda WBC karşılaştırma

	İnsülin	OAD
WBC Öncesi	8.21±2.45	7.74±2.36
WBC Sonrası	8.21±2.47	7.29±1.81
P değeri	P=0.996	P=0.045

İnsülin başlanan hasta grubunda tedavi öncesi WBC ortalaması 8,21 iken tedavi sonrası ölçülen değer 8,20 gelmiştir (P=0.996). İnsülin kullanmayı kabul etmeyen ve tedaviye OAD ile devam eden hastalarda tedavi öncesi WBC ortalaması 7,74 iken tedavi sonrası ilk kontrolde ölçülen WBC ortalaması 7,29 gelmiştir (P=0.045).

Tablo 9-İnsülin ve OAD Kullananlarda PLT Karşılaştırması

	İnsulin	OAD
PLT Öncesi	264.34±66.91	257.97±76.25
PLT Sonrası	269.36±68.82	259.08±69.01
P değeri	P=0.244	P=0.761

İnsülin tedavisi altında tedavi öncesi PLT ortalaması 264,34 iken tedavi sonrası 269,36 olmuştur (P=0.244). OAD alan hastalarda ise PLT tedavi öncesi 257,97 iken tedaviden sonra ölçülen PLT ortalaması 259,08 gelmiştir (P=0.761).

Tablo 10-İnsülin ve OAD Kullananlarda Kreatinin Karşılaştırması

	İnsulin	OAD
Kreatin Öncesi	1.16±1.07	1.31±1.97
Kreatin Sonrası	1.14±1.10	1.22±1.63
P değeri	P=0.875	P=0.638

Çalışmamızda insülin kullanan hastaların tedavi öncesi kreatinin ortalaması 1,16 iken tedavi sonrası 1,14 olmuştur (P=0.875). OAD kullanan hastalarda tedavi öncesi 1,31 olan kreatinin tedavi sonrası 1,22 olmuştur (P=0.638).

Tablo 11-İnsülin ve OAD Kullananlarda Üre Karşılaştırması

	İnsulin	OAD
Üre Öncesi	31.98±18.02	32.67±13.91
Üre Sonrası	32.19±19.00	32.22±15.31
P değeri	P=0.805	P=0.629

Oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalarda üre ortalaması tedavi öncesi 31,98 iken tedavi sonrası sonras ortalama üre ortalaması 32,19 olmuştur (P=0.805). İnsülin kullananlarda ise 32,67 ortalama tedavi öncesi iken tedavi sonrası 32,22 olarak ölçülmüştür (P=0.629).

Tablo 12-İnsülin ve OAD Kullananlarda AST Karşılaştırması

	İnsulin	OAD
AST Öncesi	23.13±13.14	22.46±10.32
AST Sonrası	22.67±12.31	22.40±10.60
P değeri	P=0.586	P=0.931

Karaciğer enzimlerinden AST ortalaması insülin tedavisi öncesi 23,13 iken tedavi sonrası ortalama 22,67 gelmiştir (P=0.586). OAD kullananlarda ise AST tedavi öncesi ortalaması 22,46 iken tedavi sonrası 22,4 gelmiştir (P=0.931).

Tablo 13-İnsülin ve OAD Kullananlarda ALT Karşılaştırması

	İnsulin	OAD
ALT Öncesi	25.01±16.24	23.48±11.33
ALT Sonrası	24.37±14.21	22.80±10.90
P değeri	P=0.514	P=0.426

Karaciğer enzimlerinden ALT ortalaması isülin tedavisi öncesi 25,1 iken tedavi sonrası ortalama 24,37 gelmiştir ($P=0.514$). OAD kullananlarda ise ALT tedavi öncesi ortalaması 23,48 iken tedavi sonrası 22,8 gelmiştir ($P=0.426$).



5.TARTIŞMA

Diabetes mellitus kronik, ciddi komplikasyonlarla seyreden, erişkin morbidite ve mortalitenin günümüzde önde gelen sebeplerinden birisidir. İnsülin sekresyon bozukluğu ya da rezistansı ile giden ve persistan hiperglisemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Anormal glukoz metabolizmasının sonucu olan glikozilasyon ve hiperlipidemiye ek olarak, persistan hiperglisemik bu durum retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile koroner arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlara; bunlar da artmış mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır (89,90). Diyabetli erişkinlerde, bireyselleştirilmiş hedef aralıklarda HbA1C düzeylerinin stabilitesinin korunmasının, mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (87). Tip 2 DM tedavisinde oral ve enjektabl tedavi seçenekleri mevcut olmasına rağmen hedef HbA1c değerine ulaşılan diyabetik hasta oranları tüm toplumlarda genel olarak düşüktür. Bu çalışma, insülin kullanımının HbA1C düzeyini hedef aralıklara getirmede OAD'lere göre daha etkili olduğu gösterilmesi amaçlanmıştır. Bizim çalışmamızda insülin kullanma endikasyonu olan ama kabul etmeyen ve OAD kullanan hastalarda HbA1c düşüşü 2,02 ortalama iken insülin kullananlarda 4,01 ortalama bulunmuştur. Her iki tedavi şeklinde HbA1c'de düşüş olmuştur ancak insülin kullananlarda OAD kullananlara göre daha etkili ve anlamlı bir düşüş olmuştur.

İnsülin kullanan hastaların yaş ortalaması 55,74 iken OAD kullanan hastaların yaş ortalaması 60,18 bulunmuştur. Genç hastaların insülini daha fazla tercih ettikleri görülmektedir. Bunda yaşlı popülasyonun insülin kullanmada başkalarına bağımlı olmasının da etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca genç popülasyonda eğitim düzeyinin daha yüksek olması da etkili olmuş olabilir.

Hedef HbA1c değerlerine ulaşmak için tedavi rejiminde değişiklik yapmak sık bir pratiktir. Tedavi rejiminde değişikliğe gidilmesine rağmen hedef HbA1c değerlerine ulaşma oranı düşük kalmaktadır. Hedef HbA1c değerlerine ulaşamamasındaki temel sorunlardan birisi tip 2 DM tedavisinde endike olduğu

halde hastaların çeşitli nedenlerle insülin tedavisini kabul etmemesidir. Tedavi rejimi karmaşıktıkça tedavi uyumunun düştüğü de bilinmektedir. Oral tedavilere uyum konusu da sıklıkla ihmal edilmektedir. Biz bu çalışmamızda Tip 2 DM tedavisinde insülin endike hastalarda insülin kullanan ve kullanım reddi nedeniyle kullanmayanların glisemik kontrole olan etkilerini araştırdık. GabrielWaari ve arkadaşları yaptıkları 290 kişinin katıldığı kesitsel bir çalışmada insülin kullanan hastalarda HbA1c düşüşü anlamlı bulunmuştur (92). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. HbA1c düşüşü insülin kullanan grupta çok daha etkili bulunmuştur. CY Osborn ve arkadaşlarının yaptığı Tip 2 DM ve düşük sosyoekonomik düzeyli 314 hastanın katıldığı kesitsel bir çalışmada glisemik kontrolü sağlamada sosyoekonomik düzeyden ziyade ilaç uyumunun önemi vurgulanmıştır (93). Bu çalışmada OAD kullanan hastalarda HbA1c düşüşü anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da her ne kadar insülin kadar olmasa da HbA1c düşüşü anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde glisemik regülasyonda ilaç seçiminin önemli ve etkili olduğu ortaya çıkmaktadır. Zira, tedavi uyumunu arttırmada ve etkili bir glisemik regülasyon sağlamada hastaya kendisine uygun tedavi seçeneği veya seçenekleri hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir. İnsülin endike olup da almayan vakalarda hasta ile iş birliğinin insülin tercihini arttıracaklarını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada HbA1c ile beraber açlık glukoz, wbc, hgb, plt, kreatinin, üre, ast, alt düzeylerine de bakılmıştır. Bu 9 parametreden sadece HbA1c ile beraber beklendiği gibi glukoz düşüşü olmuştur. Diğer parametrelerde anlamlı değişiklikler olmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Araştırma popülasyonu Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel dahiliye polikliniğine son 2 yılda Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı ile baş vuran ve en az 2 kez kontrole gelen hastalar, hastane KARMED sistemine kaydedilen insülin kullanan 100 hasta ve OAD kullanan 100 hasta olmak üzere 200 hastadan oluşmuştur.
- 2) Hastaların ortalama yaşı 57,38 yıl, insülin kullananların ortalama yaşı 55,85, OAD kullananların yaş ortalaması ise 60,18 yıl idi. İnsülin kullanan hastalarda yaş ortalaması daha düşük saptandı, OAD kullanan hastalarda yaş ortalaması daha yüksek saptandı. Genç popülasyonun insüline daha sıcak baktığı görülmüştür.
- 3) Araştırma popülasyonunun (n=200) ortalama geliş HbA1c düzeyi %12,35 olup tedavi sonrası kontrolde %9,33 idi. İnsülin kullananlarda başlangıç HbA1c ortalaması 13.06 ± 2.00 iken tedavi sonrası 9.05 ± 2.40 OAD kullanan hastaların geliş HbA1c değeri ortalaması 11.64 ± 1.31 iken tedavi sonrası 9.62 ± 1.85 idi. İnsülin kabul edenlerin geliş HbA1c değeri OAD kullananlardan yüksek saptanmıştır ve tedavi sonrası insülin kullananların ortalama HbA1c değeri anlamlı şekilde daha düşük ölçülmüştür.
- 4) Çalışma popülasyonunda OAD ve insülinin HGB, WBC, PLT, Kreatinin, üre, AST, ALT ve glukoz üzerine olan etkisi de ölçülmüştür. Bu parametrelerden sadece açlık glukoz değeri ortalaması anlamlı olarak düşmüştür. Geliş glukoz ortalaması insülin kullananlarda 294.66 ± 121.58 iken tedavi sonrası 198.29 ± 104.83 , OAD alanlarda geliş glukoz ortalaması 271.47 ± 103.37 iken tedavi sonrası 209.08 ± 90.41 ölçülmüştür. Hem OAD hem de insülin kullananlarda anlamlı bir düşüş olmuştur ancak HbA1c de olduğu gibi insülin kullanan grupta daha iyi bir

düşüş olmuştur. Diğer parametlerin diyabet tedavisinden olumlu ya da olumsuz etkilendiğine dair kanıt çalışmamızda bulunamamıştır.



7.KAYNAKLAR

- 1- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004; 27(5): 1047-53
- 2- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010; 87: 4-14.
- 3-Türk Diyabet Vakfı, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019
- 4- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019
- 5- IDF DIABETES ATLAS, 9th edition 2019
- 6- Global report on diabetes. World Health Organization; 2016.
- 7- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsıdag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-1556.
- 8- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsıdag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-180.
- 9- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010; 33(Suppl 1):S62-S69.
- 10- American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes -2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl1:S120-143.

11-Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Cañizo-Gómez FJ del. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes* [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 27];7(17):354. Available from: /pmc/articles/PMC5027002/

12-Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An update. *Annals of Internal Medicine*. 2002 Jul 2;137(1):25–33.

13-Luna B, Hughes ATD, Feinglos MN. THE USE OF INSULIN SECRETAGOGUES IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES. *Primary Care: Clinics in Office Practice* [Internet]. 1999 Dec 1 [cited 2021 Nov 27];26(4):895–915.

Available from: <http://www.primarycare.theclinics.com/article/S009545430570138X/fulltext>

14-Davies MJ. Insulin Secretagogues.

<http://dx.doi.org/10.1185/030079902125000200> [Internet]. 2008 [cited 2021 Nov 28];18(SUPPL. 1).

Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/030079902125000200>

15-Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. *Current Diabetes Reports* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Nov 28];19(12):1–13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-019-1270-y>

16-Krishnaswami A, Ravi-Kumar S, Lewis JM. Thiazolidinediones: A 2010 Perspective. *The Permanente Journal* [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 28];14(3):64. Available from: /pmc/articles/PMC2937848/

17-Kalra S. Alpha glucosidase inhibitors. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2021 Nov 28];64(4):474–6. Available from:

<https://europepmc.org/article/med/24864650>

18-Laar FA van de. Alpha-glucosidaseinhibitors in theearlytreatment of type 2 diabetes.VascularHealthand Risk Management [Internet]. 2008 Dec [cited 2021 Nov28];4(6):1189. Availablefrom: /pmc/articles/PMC2663450/

19-Godbout A, Chiasson JL. Whoshouldbenefitfromtheuse of alpha-glucosidaseinhibitors? CurrentDiabetesReports 2007 7:5 [Internet]. 2007 Oct 4 [cited 2021 Nov28];7(5):333–9. Availablefrom: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-007-0055-x>

20- Ahrén B. DPP-4 inhibitors. Best Practice&ResearchClinicalEndocrinology&Metabolism. 2007 Dec 1;21(4):517–33.

21-Meier JJ. GLP-1 receptoragonistsforindividualizedtreatment of type 2 diabetesmellitus. Nature ReviewsEndocrinology 2012 8:12 [Internet]. 2012 Sep 4[cite2021Nov28];8(12):728–42. Availablefrom:<https://www.nature.com/articles/nrendo.2012.140>

22- White JR. Apple TreestoSodiumGlucoseCo-TransporterInhibitors: A Review ofSGLT2 Inhibition. ClinicalDiabetes [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2021 Nov30];28(1):5.10. Availablefrom:<https://clinical.diabetesjournals.org/content/28/1/5>

23-Desouza C v., Gupta N, Patel A. CardiometabolicEffects of a New Class of AntidiabeticAgents. ClinicalTherapeutics. 2015 Jun 1;37(6):1178–94.

24-Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 InhibitorsandtheDiabeticKidney. DiabetesCare [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Dec1];39(Supplement 2):S165–71. Availablefrom:

https://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_2/S165

25-Moses RG, Colagiuri S, Pollock C. SGLT2 inhibitors: New medicinesforaddressingunmetneeds in type 2 diabetes.

TheAustralasianMedicalJournal [Internet]. 2014[cited 2021 Dec 1];7(10):405. Availablefrom: /pmc/articles/PMC4221776/

26- Plosker GL. Dapagliflozin. Drugs 2012 72:17 [Internet]. 2013 Jan 10 [cited 2021 Dec12];72(17):2289–312. Availablefrom:

<https://link.springer.com/article/10.2165/11209910-000000000-00000>

27-Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin andCardiovascularOutcomes in Type 2 Diabetes. New EnglandJournal of Medicine

[Internet]. 2019 Jan 24 [cited 2021 Dec 23];380(4):347–57. Availablefrom:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389>

28-Fiochetto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacyandsafety of dapagliflozin, a sodiumglucosecotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetesmellitus. CardiovascularDiabetology[Internet]. 2015 Oct 17 [cited 2022 Jan 2];14(1):1–13. Availablefrom:<https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-015-0297-x>

29-Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2diabeticpatientswithinadequateglycemiccontrolbydietandexercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. DiabetesCare [Internet].2010 Oct [cited 2022 Jan 2];33(10):2217–24. Availablefrom:https://www.researchgate.net/publication/44691142_Dapagliflozin_Monotherapy_in_Type_2_Diabetic_Patients_With_Inadequate_Glycemic_Contr ol_by_Diet_and_Exercise

30-Avogaro A, Giaccari A, Fiochetto P, Genovese S, Purrello F, Giorgino F, et al. A consensusstatementfortheclinicaluse of the renal sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin in patientswithtype 2 diabetesmellitus.<https://doi.org/10.1080/1751243320171322507> [Internet]. 2017

Jul 3 [cited 2022 Jan 2];10(7):763-72. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2017.1322507>

31-Katz PM, Leiter LA. The Role of the Kidney and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Canadian journal of diabetes* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Jan 2];39 Suppl 5(5):S167–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26654860/>

32-LambersHeerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(9):853–62.

33-Katz PM, Leiter LA. The Role of the Kidney and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Canadian journal of diabetes* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Jan 2];39 Suppl 5(5):S167–75. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26654860/>

34-Heerspink HJL, Stefánsson B v., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Oct 8 [cited 2022 Jan 3];383(15):1436–46. Available from:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>

35-Kohan DE, Fioretto P, Johnsson K, Parikh S, Ptaszynska A, Ying L. The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *Journal of Nephrology*. 2016 Jun 1;29(3):391–400.

36-Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013 Sep 1;27(5):479–84.

37- Dapagliflozin: BMS 512148; BMS-512148. *Drugs in R&D* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 3];10(1):47. Available from: [/pmc/articles/PMC3586122/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26654860/)

38- Seman L, Macha S, Nehmiz G, Simons G, Ren B, Pinnetti S, et al. Empagliflozin (BI10773), a Potent and Selective SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2022 Jan 4];2(2):152–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpdd.16>

39- Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Jan 4];15(12):1154–60.

Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12185>

40- Thomas L, Grempler R, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Klein T, et al. Long-term treatment with empagliflozin, a novel, potent and selective SGLT-2 inhibitor, improves glycaemic control and features of metabolic syndrome in diabetic rats. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 Jan 4];14(1):94–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1463-1326.2011.01518.x>

41- Whalen K, Miller S, Onge ES. The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Clinical Therapeutics*. 2015 Jun 1;37(6):1150–66.

42- Triplitt C, Solis-Herrera C, Cersosimo E, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Empagliflozin and linagliptin combination therapy for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1114098> [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2022 Jan 4];16(18):2819–33. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14656566.2015.1114098>

43- Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* [Internet]. 2016 Nov 25 [cited 2022 Jan 4];

4];13(1):17–8.Availablefrom:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720>

44- Çavuşoğlu Y, Altay H, Cahn A, Çelik A, Demir Ş, Kılıçaslan B, et al. Sodiumglucosecotransporter 2 inhibitors in heartfailuretherapy Kalp yetersizliği tedavisinde sodyumglikoz ko-transporter 2 inhibitörleri. *TurkKardiyolDernArs*. 2020;48(3):330–54.

45. Association AD. 15. DiabetesCare in theHospital: Standards of MedicalCare inDiabetes—2020. *DiabetesCare* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jan7];43(Supplement_1):S193–202. Availablefrom: <https://doi.org/10.2337/dc20-S015>

46- Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bpharm HB. Efficacyandsafety of insulinanaloguesforthemanagement of diabetesmellitus: a meta-analysis. *CMAJ* [Internet].2009 Feb 17 [cited 2022 Jan 7];180(4):385–97. Availablefrom:<https://www.cmaj.ca/content/180/4/385>

47-Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. SystematicReviewand Meta-analysis of Short-ActingInsulinAnalogues in PatientsWithDiabetesMellitus. *Archives of InternalMedicine* [Internet]. 2005 Jun 27 [cited 2022 Jan7];165(12):1337–44. Availablefrom:

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486628>

48-Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. NegativeBinomialMetaRegression Analysis of CombinedGlycosylated Hemoglobin andHypoglycemiaOutcomesAcrossElevenPhase III and IV Studies of InsulinGlargineComparedwithNeutral Protamine HagedornInsulin in Type 1 andType 2 DiabetesMellitus. *ClinicalTherapeutics*. 2007 Aug 1;29(8):1607–19.

49- Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematicreviewandeconomicevaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *HealthTechnologyAssessment* (Winchester, England) [Internet].

2004 Jan 1 [cited 2022 Jan 7];8(45):iii,1–57. Available from: <http://www.hta.ac.uk/execsumm/summ845.htm>

50-Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. Humalog Mix25 Study Group. Diabetes Care [Internet]. 1999 Aug 1 [cited 2022 Jan 7];22(8):1258–61. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/articlepdf/22/8/1258/526094/10480767.pdf>

51-Bott S, Tusek C, Heinemann L, Friberg HH, Heise T. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of biphasic insulin aspart 70 (BIAsp 70) are significantly different from those of biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30). Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes [Internet]. 2005 Oct 19 [cited 2022 Jan 7];113(9):545–50. Available from: <http://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2005-872852>

52- Seaquist, E. R., Anderson, J., Childs, B., Cryer, P., Dagogo-Jack, S., Fish, L., ... Vigersky, R. (2013). Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Diabetes Care, 36(5), 1384–1395.

53- Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, et al. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. Diabetes Care 1991; 14:949.

54- Schnure, J. J., & Leahy, J. L. (2013). Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State. Critical Care Secrets, 359–368.

- 55- Pasquel, F. J., & Umpierrez, G. E. (2014). Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care*, 37(11), 3124–3131.
- 56- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010;376:124-36.
- 44- American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S135–S151
- 57- American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S111–S134
- 58- Meece, J. (2006). Dispelling myths and removing barriers about insulin in type 2 diabetes. *The Diabetes Educator*, 32, 9S–18S.
- 59- Petrak F, Herpertz S, Stridde E, Pfützner A. Psychological insulin resistance in type 2 diabetes patients regarding oral antidiabetic treatment, subcutaneous insulin injections, or inhaled insulin. *Diabetes Technol Ther* 2013;15(8):702-11.
- 60- Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care* 2005;28 (10):2543-5.
- 61- Fitzgerald, J. T., Gruppen, L. D., Anderson, R. M., Funnell, M. M., Jacobson, S. J., Grunberger, G., et al. (2000). The influence of treatment modality and ethnicity on attitudes in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23, 313–318.
- 62- Hunt, L. M., Valenzuela, M. A., & Pugh, J. A. (1997). NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy. The basis of patient reluctance. *Diabetes Care*, 20(3), 292–298

- 63- Zambanini, A., Newson, R. B., Maisey, M., & Feher, M. D. (1999). Injection-related anxiety in insulin-treated diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 46(3), 239–246.
- 64- Strain, W. D., Blüher, M., & Paldanius, P. (2014). Clinical Inertia in Individualising Care for Diabetes: Is There Time to do More in Type 2 Diabetes? *Diabetes Therapy*, 5(2), 347–354. doi:10.1007/s13300-014-0077-8
- 65- Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135(9):825–834.
- 66- el-Kebbi IM, Ziemer DC, Gallina DL, Dunbar V, Phillips LS. Diabetes in urban African-Americans. XV. Identification of barriers to provider adherence to management protocols. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1617–1620
- 67- Sorli C, Heile MK. Identifying and meeting the challenges of insulin therapy in type 2 diabetes. *J Multidiscip Healthc* 2014;2(7):267-82
- 68- Brod M, Kongsø JH, Lessard S, Christensen TL. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Qual Life Res* 2009;18(1):23-32
- 69- G.A. Nichols, Y.H. Koo, S.N. Shah, Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control: delay of insulin therapy, *J. Gen. Intern. Med.* 22 (2007) 453–458.
- 70- Peyrot M, Rubin RR, Khunti K. Addressing barriers to initiation of insulin in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes* 2010;4 Suppl 1:S11-18.
- 71- Brunton, S. A., Davis, S. N., & Renda, S. M. (2006). Overcoming psychological barriers to insulin use in type 2 diabetes. *Clinical Cornerstone*, 8(Suppl 2), S19–S26.

- 72- Haque, M., Emerson, S. H., Dennison, C. R., Navsa, M., & Levitt, N. S. (2005). Barrier to initiating insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in public sector primary health care centres in Cape Town. *South African Medical Journal*, 95(10), 798–802.
- 73- Peragallo-Dittko, V. (2007). Removing barriers to insulin therapy. *The Diabetes Educator*, 33, 60S–65S.
- 74- Rubin, R. R., & Peyrot, M. (2001). Psychological issues and treatments for people with diabetes. *Journal of Clinical Psychology*, 57, 457–478.
- 75- Bogatean, M. P., & Hâncu, N. (2004). People with type 2 diabetes facing the reality of starting insulin therapy: Factors involved in psychological insulin resistance. *Practical Diabetes International*, 21(7), 247–252.
- 76- Morris, J. E., Povey, R. C., & Street, C. G. (2005). Experiences of people with type 2 diabetes who have changed from oral medication to self-administered insulin injections. *Practical Diabetes International*, 22(7), 239–243.
- 77- Funnell, M. M., Kruger, D. F., & Spencer, M. (2004). Self-management support for insulin therapy in type 2 diabetes. *The Diabetes Educator*, 30, 274–280.
- 78- Leslie, C. A., Satin-Rapaport, W., Matheson, D., Stone, R., & Enfield, G. (1994). Psychological insulin resistance: A missed diagnosis? *Diabetes Spectrum*, 7, 52–57.
- 79- Kruger, D. F. (2007). The other “insulin resistance”: Overcoming barriers to insulin use and encouraging diabetes self-management. *The Diabetes Educator*, 33, 80S–81S.
- 80- Korytkowski, M. (2002). When oral agents fail: Practical barriers to starting insulin. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 26(Suppl3), S18–S24.

- 81- Polonsky, W. H., Anderson, B. J., Lohrer, P. A., Aponte, J. E., Jacobson, A. M., & Cole, C. F. (1994). Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care*, 17, 1178–1185.
- 82- Albu, J., & Raja-Khan, N. (2003). The management of the obese diabetic patient. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 30(2), 465–491.
- 83- Saleh, M., & Grunberger, G. (2001). Hypoglycemia: An excuse for poor glycemic control? *Clinical Diabetes*, 19(4), 161–167.
- 84- Shiu, A. T., & Wong, R. Y. (2002). Fears and worries associated with hypoglycaemia and diabetes complications: Perceptions and experience of Hong Kong Chinese clients. *Journal of Advanced Nursing*, 39(2), 155–163.
- 85- Shiu, A. T., Kwan, J. J., & Wong, R. Y. (2003). Social stigma as a barrier to diabetes self-management: Implications for multi-level interventions. *Journal of Clinical Nursing*, 12(1), 149–150.
- 86- Hayes, R. P., Bowman, L., Monahan, P. O., Marrero, D. G., & McHorney, C. A. (2006). Understanding diabetes medications from the perspective of patients with type 2 diabetes: Prerequisite to medication concordance. *The Diabetes Educator*, 32(3), 404–414.
87. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, 15. baskı, Ankara, 2022.
88. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Sülfonilürelerin kardiyovasküler güvenliği: randomize klinik çalışmaların bir meta-analizi. *Diabetes Obes Metab* 2013 ; 15: 938-53
89. Amerikan Diyabet Derneği. 7. Glisemik tedaviye yaklaşımlar. *Diabetes Bakımı* . 2016 ;39 Ek 1:S52-9. [PMID: [26696682](#)] doi: [10.2337/dc16-S010](#)

90. Kasım A, Humphrey LL.M., tatlı DE, Starkey M, Şekelle P; AmericanCollege of Physicians Klinik Yönergeler Komitesi. Tip 2 diabetesmellitusun oral farmakolojik tedavisi: AmericanCollege of Physicians'tan bir klinik uygulama kılavuzu. Anne InternMed . 2012 ;156:218-

31. [PMID: [22312141](#)]. doi: [10.7326/0003-4819-156-3-201202070-00011](#)

91. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Chu Y, Iyoha E, Segal JB, Bolen S. DiabetesMedications as Monotherapyor Metformin-Based Combination TherapyforType 2 Diabetes: A SystematicReviewand Meta-analysis. Ann InternMed. 2016 Jun 7;164(11):740-51. doi: 10.7326/M15-2650. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27088241.

92. Waari G, Mutai J, Gikunju J. Medicationadherenceandfactorsassociatedwithpooradherenceamongtype 2 diabetesmellituspaitents on follow-up at KenyattaNationalHospital, Kenya. PanAfrMed J. 2018 Jan 29;29:82. doi: 10.11604/pamj.2018.29.82.12639. PMID: 29875963; PMCID: PMC5987072.

93. Bermúdez-Millán A, Pérez-Escamilla R, Segura-Pérez S, Damio G, Chhabra J, Osborn CY, Wagner J. PsychologicalDistressMediatestheAssociationbetweenFoodInsecurityandSuboptimalSleepQuality in LatinoswithType 2 DiabetesMellitus. J Nutr. 2016 Oct;146(10):2051-2057. doi: 10.3945/jn.116.231365. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27489004; PMCID: PMC5037870.

8. ETİK KURUL ONAYI

