T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNSÜLİN NAİF TİP 2 DİYABET HASTALARINDA İNSÜLİN TEDAVİSİNİN İNFLAMATUAR PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ahmet Sezen

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNSÜLİN NAİF TİP 2 DİYABET HASTALARINDA İNSÜLİN TEDAVİSİNİN İNFLAMATUAR PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ahmet Sezen

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadem Arslan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince ve tez dönemim boyunca yönlendirmeleri ve yapıcı önerileri için Doç. Dr. Kadem Arslan'a

Asistanlık yıllarımızın başından sonuna kadar bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren Prof. Dr. Beyza Macunluoğlu Atakan'a;

Uzmanlık eğitimi süresince her aşamada yardım ve emeklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Baş'a;

Bu süreci birlikte geçirmekten her zaman mutluluk duyduğum başta Dr. Ahmet Kanyılmaz, Dr. Emir Değer, Dr. Fatih Kocabaş, Dr. Bedir Berkuk Yüksel olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca beni koşulsuz sevgi ve destekleriyle ayakta tutan ve her zaman yanımda olan, canım aileme;

Hayatımın her anında olduğu gibi, tez sürecemin her aşamasında da bana sınırsız anlayış, koşulsuz sabır ve sarsılmaz inanç gösteren hayattaki en büyük şansım ve yol arkadaşım sevgili eşim Livanur Sezen'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ahmet Sezen

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TİP 2 DİABETES MELLİTUS 3
2.1.1. Tip 2 Diyabet Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikler 3
2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı 4
2.1.3. Tip 2 Diyabette Rutin Laboratuvar Takipleri 5
2.1.4. Tip 2 Diyabette Glisemik Hedefler 6
2.1.5. Tip 2 Diyabet Tedavisi 6
2.1.5.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri 6
2.1.5.2. İnsülin Dışı Farmakolojik Tedaviler 7
2.1.5.3. İnsülin Tedavisi 11
2.1.6. Tip 2 Diyabetin Komplikasyonları 16
2.1.6.1. Akut Komplikasyonlar 16
2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar 19
2.2. TİP 2 DİYABET VE İNFLAMASYON 21
3.GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. ÇALIŞMA GRUBU 23
3.1.1. Dahil edilme kriterleri 23
3.1.2. Hariç tutma kriterleri 23
3.2. KULLANILAN ÖLÇÜMLER VE YÖNTEMLER 24
3.3. ETİK KURUL İZNİ 24
3.4. İSTATISTIKSEL ANALİIZ 24
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 42
5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 46
6. SONUÇLAR 47

7. KAYNAKLAR 49

KISALTMALAR

AKO : Albümin kreatinin oranı
ACE-i : Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü
ADVANCE : The Action in Diabetes and Vasculer Disease
APG : Açlık plazma glikozu
ARB : Anjiyotensin reseptör blokeri
BGT : Bozulmuş Glikoz Toleransı
DKA : Diyabetik ketoasidoz
DM : Diabetes mellitus
DPPD 4 : Dipeptidil Peptidaz-4 enzimi
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
eGFR : Tahmini glomerular filtrasyon hızı
EKG : Elektrokardiyografi
FDA : Gıda ve İlaç İdaresi
GIP : Ggastrik inhibitör polipeptit
GLP-1 : Glukagon benzeri peptit 1
GLP-1 RA : Glukagon Benzeri Peptit 1 Reseptör Agonistleri
HHD : Hiperozmolar hiperglisemik durum
IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu
KBH : Kronik böbrek hastalığı
LA : Laktik asidoz
MEN : Multipl endokrin neoplazi
MLO : Monosit Lenfosit Oranı
NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı
OAD : Oral antidiyabetik
PAİ : Pan-İmmün-İnflamatuar İndeks
PPAR : Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör
SGLT-2 : Sodyum Glikoz Ko-transporter-2
Sİİ : Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks
TLO : Trombosit Lenfosit Oranı
TURDEP : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
TZD : Tiazolidindionlar

VKİ : Vücut kitle indeksi

UKPDS : United Kıngdom Prospective Diabetes Study

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.....5
Tablo 2: İnsülin türleri ve etki süreleri 13
Tablo 3: Hastaların antropometrik ve sosyodemografik özellikleri 25
Tablo 4: Hastaların kullandıkları antidiyabetik ilaçların dağılımı 26
Tablo 5: Hastaların komorbidite durumları ve en sık komorbid hastalıkları 26
Tablo 6: Hastaların biyokimyasal parametreleri 27
Tablo 7: Hastaların hemogram parametreleri 28
Tablo 8: Hastaların insülin tedavisi öncesi inflamatuar parametreleri.....28
Tablo 9: Hastaların cinsiyete göre antropometrik ve sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması 29
Tablo 10: Hastaların cinsiyete göre kullandıkları antidiyabetik ilaç tedavilerinin karşılaştırılması 30
Tablo 11: Hastaların cinsiyete göre komorbid hastalıklarının karşılaştırılması.....30
Tablo 12: Hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 31
Tablo 13: Hastaların cinsiyete göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması 32
Tablo 14: Hastaların cinsiyete göre inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması.....32
Tablo 15: Hastalara başlanan insülin tedavisinin antropometrik ve sosyodemografik özelliklere göre karşılaştırılması 33
Tablo 16: Hastalara başlanan insülin tedavisinin kullandıkları oral antidiyabetik ilaç tedavilerine göre karşılaştırılması.....34
Tablo 17: Hastalara başlanan insülin tedavisinin komorbid hastalıklara göre karşılaştırılması.....35
Tablo 18: Hastalara başlanan insülin tedavisinin biyokimyasal parametrelere göre karşılaştırılması 35
Tablo 19: Hastalara başlanan insülin tedavisinin hemogram parametrelerine göre karşılaştırılması 36

Tablo 20: Hastalara başlanan insülin tedavisinin inflamatuar parametrelere göre karşılaştırılması 37
Tablo 21: İnsülin tedavisi öncesi ve sonrası 6. ayda hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması 38
Tablo 22: İnsülin tedavisi öncesi ve sonrası 6. ayda hastaların hemogram parametrelerinin karşılaştırılması 39
Tablo 23: İnsülin tedavisi öncesi ve sonrası 6. ayda hastaların inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması 39
Tablo 24: Nötrofil-Lenfosit Oranı, Monosit-Lenfosit Oranı ve Trombosit-Lenfosit Oranı ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar analizi 40
Tablo 25: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks ve Pan-İmmün-İnflamatuar İndeks ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar analizi.....41

ÖZET

Amaç: İlk kez insülin tedavisi başlanan tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarında insülin tedavisi başlangıcındaki ve insülin tedavisi sonrası 6. ayda yapılan kan tetkiklerindeki inflamatuar parametreleri kullanarak, insülin tedavisinin tip 2 diyabetiklerde inflamatuar parametreler üzerine olası etkilerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca insülin naif tip 2 diyabetiklerde, insülin tedavisine geçişte hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 01/09/2021 - 01/10/2024 tarihleri arasında Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve ilk kez insülin tedavisi başlanan 18 yaş üstü tip 2 diyabet hastaları üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Hastaların; demografik özellikleri, tıbbi hikayeleri, antropometrik ölçümleri, insülin tedavisi başlangıcı ve 6. ay kontrol vizitindeki kan tetkiki sonuçları incelenerek kaydedilmiştir. Hastaların hemogram tetkikinden insülin tedavisi başlandığında ve insülin tedavisi sonrası 6.ayda Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Platelet/Lenfosit Oranı (PLO), Monosit/Lenfosit Oranı (MLO) hesaplanarak kaydedilmiştir. İnsülin tedavisi başladığı an ve 6. ay vizit değerleri arasında, inflamatuar paremetreler, glisemik ve metabolik değerler açısından karşılaştırmalar yapılmıştır. Yine hastaların açlık kan glikozu ve Hba1c değerleri ile inflamatuar parametreler arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya %45,8'i (n=55) kadın ve %54,2'si (n=65) erkek olmak üzere ilk kez insülin tedavisi başlanan toplam 120 tip 2 diyabetli hasta dahil edilmiştir. Tüm hasta grubunun yaş ortalaması 53,13±11,07 yıldı, kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. Tüm hasta grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 30,21±5,91 kg/m² olarak bulundu. Kadın hastaların ortalama VKİ'si erkek hastalara göre anlamlı daha yüksekti (p=0,004). Hasta grubunun %73,3'ünde en az bir komorbid hastalık mevcuttu ve en sık komorbid hastalıklar; hiperlipidemi (%55) ve hipertansiyondu (%42,5). Tüm hasta grubunun %30,8'i yeni tanı tip 2 diyabet hastasıydı, önceden tip 2 DM tanılı hastalarda ortalama diyabet süresi 7,46±4,35 yıldı. Tüm hasta grubunda ortalama HbA1C

düzeyi %11,31±1,55 olarak saptandı. Tüm hasta grubunda %63,3'üne bazal insülin, %36,7'sine bazal-bolus insülin tedavisi başlanmıştı. Bazal-bolus insülin tedavisi başlanan hastaların ortalama HbA1C ve açlık kan şekeri düzeyleri, yalnızca bazal insülin başlanan gruptan anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$). Tüm hasta grubunda, insülin tedavisi öncesi ve insülin tedavisi sonrası 6.ay inflamatuar parametreleri incelendiğinde; nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, sistemik immün inflamatuar indeks ve pan-immün-inflamatuar indeks değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. İnflamatuar parametreler ile glisemik biyokimyasal testler arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde; NLO, TLO, SII ve PIV ile anlamlı ilişki saptanmadı, MLO ile açlık kan glikozu arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,022$).

Sonuç: İlk kez insülin tedavisi başlanan tip 2 diyabet hastalarında, insülin tedavisinin başlangıcı ve sonrası 6. aydaki NLO, MLO, PLO, SII ve PAI gibi inflamatuar parametreler üzerinde anlamlı değişiklik oluşturmadığını saptadık. İnsülinin anti-inflamatuar etkisini, glisemik regülasyonu sağlarken hipergliseminin olumsuz etkilerini azaltarak ve rutinde ölçemediğimiz moleküler düzeylerde gösteriyor olması muhtemeldir. İleri inflamatuar testlerin kullanıldığı, çok merkezli ve daha kapsamlı çalışmalarda daha farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, İnsülin Tedavisi, Monosit Lenfosit Oranı, Nötrofil Lenfosit Oranı, Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks, Pan İmmün-İnflamatuar İndeks, Tip 2 diyabet

ABSTRACT

Objective: It is aimed to investigate the potential effects of insulin therapy on inflammatory parameters in type 2 diabetes mellitus (DM) patients starting insulin therapy for the first time, using blood tests taken at the beginning of insulin therapy and at 6 months post-insulin therapy. We also aimed to evaluate the clinical and laboratory characteristics of insulin-naive type 2 diabetic patients during the transition to insulin therapy.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted on type 2 diabetic patients over the age of 18 who were treated at the Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital's Internal Medicine Outpatient Clinic between 01/09/2021-01/10/2024 and were receiving insulin therapy for the first time. The patients' demographic characteristics, medical history, anthropometric measurements, and blood test results at the beginning of insulin therapy and at the 6-month follow-up visit were reviewed and recorded. The patients' Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR), and Monocyte/Lymphocyte Ratio (MLR) were calculated and recorded from their hemograms at the start of insulin therapy and at the 6-month follow-up visit. Comparisons were made between the values at the start of insulin treatment and the 6th month visit in terms of inflammatory parameters, glycemic and metabolic values. Comparisons were also made between patients' fasting blood glucose and HbA1c values and inflammatory parameters. Statistical analyses were performed on the obtained data.

Results: A total of 120 patients (45.8% (n=55) female and 54.2% (n=65) male) with type 2 diabetes who were receiving insulin treatment for the first time were included in the study.The mean age of the all patient group was 53.13±11.07 years, and there was no significant difference between the mean ages of female and male patients. The mean body mass index (BMI) of all patient group was 30.21±5.91 kg/m². The mean BMI of female patients was significantly higher than males (p=0.004). 73.3% of the patients group had at least one comorbid disease, and the most common comorbid diseases were hyperlipidemia (55%) and hypertension

(42.5%). 30.8% of the the patients were newly diagnosed type 2 diabetic patients, and the mean duration of diabetes in patients previously diagnosed with type 2 DM was 7.46±4.35 years. The mean HbA1C level in all patient group was found to be 11.31±1.55%. In the whole group, 63.3% had been started on basal insulin and 36.7% on basal-bolus insulin therapy. The mean HbA1C and fasting blood glucose levels of patients who were started on basal-bolus insulin therapy were significantly higher than the group who were started on basal insulin alone ($p<0.001$, $p<0.001$). When inflammatory parameters were examined in all patient group before and 6 months after insulin therapy, no significant changes were observed in the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index, and pan-immuno-inflammatory index values. When the relationships between inflammatory parameters and glycemic biochemical tests were evaluated, no significant correlation was found with NLR, PLR, SII, and PIV, while a positive significant correlation was found between MLR and fasting blood glucose ($p=0.022$).

Conclusion: We found that in type 2 diabetic patients receiving insulin therapy for the first time, there was no significant change in inflammatory parameters such as NLR, MLR, PLR, SII, and PAI at the beginning and 6 months after insulin therapy. It is likely that insulin exerts its anti-inflammatory effect by reducing the adverse effects of hyperglycemia while maintaining glycemic regulation, at molecular levels that we cannot routinely measure. We believe that more comprehensive, multicenter studies using advanced inflammatory tests may yield different results.

Keywords: Inflammation, Insulin Therapy, Monocyte Lymphocyte Ratio, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Systemic Immuno-Inflammatory Index, Pan Immuno-Inflammatory Index, Type 2 Diabetes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diabetes mellitus (DM), dünya genelinde sıklığı artmakta olan ve kronik komplikasyonlarının sık görülmesi sebebiyle mali yükün de giderek arttığı çok önemli bir halk sağlığı problemidir. Tip 2 DM, pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonunda bozukluk ve/veya hedef hücrelerde insülin direnci gelişmesiyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Tip 2 diyabet; obezite, beslenme bozuklukları ve hareketsiz yaşam tarzı ile birlikte karmaşık bir genetik ve çevre etkileşiminden kaynaklanan bir hastalıktır (1).

Tip 2 diyabet patogenezinde düşük dereceli inflamasyonun önemi son yıllarda yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Tip 2 diyabet gelişen kişilerde genellikle hastalığın başlangıcından önce bile inflamasyon belirtilerinin olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, inflamasyon belirteçleriyle lipid ve karbonhidrat metabolizmasındaki anormallikler arasında, ateroskleroz ve obezite arasında sağlam bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Yağ dokusunun obezitede artan ve insülin direnci ile bağlantılı olan pro-inflamatuar mediyatörleri ifade eden aktif bir endokrin işlevi olduğu saptanmıştır. (2).

Tip 2 diyabetiklerde hiperglisemi, vücudun inflamatuar savunma mekanizmasını harekete geçirerek çok sayıda inflamatuar mediyatör ve sitokinin salınmasına ve sonunda organ hasarına yol açar. Diyabette hiperglisemi, oksidatif stres ve inflamasyon birbiriyle ilişkilidir. Vücuttaki tek glikoz düşürücü hormon olan insülin, metabolik düzenlemesi yoluyla hipergliseminin zararlı etkilerini hafifletir ve aynı zamanda inflamatuar medyatörleri doğrudan modüle eder ve bağışıklık hücreleri üzerinde etki ederek immün yeterliliği artırır. Bu anlamda hiperglisemi pro-inflamatuar, insülin ise anti-inflamatuar olarak nitelendirilebilir (3).

Tip 2 diyabet tedavisinde, diyet alışkanlıkları ve fiziksel egzersiz her hastada tedavinin ilk basamağıdır. Tip 2 diyabet tanısı konulan hastalar oral antidiyabetikler ve/veya insülinlerle tedavi edilirler. Her diyabet hastasının tedavi planı ve glisemik hedefleri bireysel olarak ele alınır ve kılavuzlarda belirlenen hedeflere ulaşmak için önerilen tedavi rejimleri uygulanmalıdır. Tip 2 diyabetin progresif doğası gereği oral antidiyabetik ilaçlar zamanla yetersiz kalması veya zamanla gelişen komplikasyonlar, komorbiditeler nedeniyle insülin tedavisi başlanması gerekebilir (4).

Periferik kan mononükleer hücreleri, bağışıklık sisteminin kritik bir bileşenidir ve esas olarak lenfositler ve monositlerden oluşur. İnsülinin mononükleer hücreler üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda, mononükleer hücrelerdeki proinflamatuar transkripsiyon faktörlerini ve bunlar tarafından düzenlenen sonraki inflamatuar medyatörleri baskılayarak mononükleer hücreler aracılı inflamasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (5,6).

Çalışmamızda; tip 2 diabetes mellitus tanısı ile ilk kez insülin başlanan hastalarda; insülin tedavisi başlanmadan önceki ve insülin tedavisi sonrası 6. ay NLO, PLO, MLO, Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks (Sİİ) ve Pan İmmün-İnflamatuar İndeks (PAİ) gibi inflamatuar parametreleri ölçerek, insülin tedavisi ve inflamatuar parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Ayrıca insülin naif tip 2 diyabet hastalarında, insüline geçişte klinik tabloların, insülinin metabolik paremetreler üzerine etkisinin ve metabolik paremetrelerdeki değişimle inflamatuar paremetrelerin ilişkisinin de değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Tip 2 diabetes mellitus (DM), pankreas β hücrelerinde insülin sekresyonunda bozukluk ve/veya hedef hücrelerde insülin direnci gelişmesiyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Tip 2 diyabet, obezite, beslenme bozuklukları ve hareketsiz yaşam tarzı ile birlikte karmaşık bir genetik ve çevre etkileşiminden kaynaklanan, yaşamı tehdit eden birçok komplikasyon ve komorbiditenin indüklenmesinde primer katkı sağlayan, açlık ve tokluk hipergliseminin görüldüğü yaygın kronik bir hastalıktır (1).

2.1.1. Tip 2 Diyabet Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikler

Tip 2 DM en sık görülen diyabet türüdür ve tüm diyabetli vakalarının %90-95'ini oluşturmaktadır (7). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlası 2025 verilerine göre; yetişkin nüfusun (20-79 yaş) %11,1'inin veya 9'da 1'inin (Yaklaşık **589 milyon kişi**) diyabetle yaşadığını ve 10'da 4'ünden fazlasının bu rahatsızlığın farkında olmadığını bildirmektedir. 2050 yılı projeksiyonlarına göre ise, her 8 yetişkinden 1'inin, yani yaklaşık 853 milyon kişinin diyabet hastası olacağı yani diyabet sıklığında %46'lık bir artış beklendiği öngörülmektedir (8). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki Tip 2 diyabet prevalansındaki hızlı artışın ülkemizde de benzer şekilde arttığı belirlenmişti. Ülkemizde 1997-1998 yılları arasında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) sonuçlarına göre, erişkinlerde Tip 2 diyabet prevalansı %7.2 (tahminen 2.85 milyon) ve Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) prevalansı %6.7 (tahminen 2.6 milyon) bulunmuşken; 2010 yılında gerçekleştirilen TURDEP 2 sonuçlarına göre diyabet sıklığının kaygı verici biçimde artış göstererek %13.7'ye ulaştığı saptanmıştır (9).

Tip 2 diyabetin gelişiminde çevresel faktörlerle birlikte genetik faktörlerin de etkisinin olduğu bilinmektedir. Aile taramalarında ve ikizlerle yapılan çalışmalarda, genetik geçişin olduğu gösterilmiş ve ailesinde (özellikle 1. derece akrabada) diyabet olan kişilerde diyabet gelişme riskinin önemli oranda arttığı saptanmıştır (10).

Tip 2 diyabet genellikle 30 yaşın üzerinde görülür ve hastalar genellikle obez veya fazla kiloludurlar. Obezite sıklığındaki artışa bağlı özellikle son yaklaşık 10-15 yıl içinde genç erişkinlikte hatta adolesan çağda görülen Tip 2 DM olguları artış

göstermektedir. Ailede kalıtsal yükün artmasıyla sonraki nesilde DM riskinde artış meydana gelirve DM daha genç yaşta oluşmaya başlar.

Global hastalık yükünün yanında, DM'nin metabolik bir sorun olması ve komplikasyonlar nedeniyle DM'den olumsuz etki gören dokular ve organların çeşitliliği, sağlık sistemlerine artan bir maliyet getirmektedir. Bu durum, diyabetin toplum olarak sağlık hizmet sunumunun ve kaynakların en fazla kullanıldığı hastalıklardan biri olmasına sebep olmaktadır. Türk Diyabet Cemiyeti, Türkiye'de DM'nin düzgün öğretilmemesi ve gerekli eğitimin verilmemesi nedeniyle DM kaynaklı organ kayıpları, görme kaybı, koroner by-pass operasyonları, hemodiyaliz tedavileri için ödeme sisteminin çok yüksek ödemeler yaptığını rapor etmiştir (5,11).

Tip 2 diyabet hastalığı genellikle sinsi başlar, hastaların büyük bir kısmı tanı anında asemptomatiktir. Sıklıkla görülen belirtiler; çok yemek yeme (polifaji), çok su içme (polidipsi) ve sık idrara çıkmadır (poliüri). Bazı hastalar ise, ağız kuruluğu, kilo alma, kilo verme, kaşıntı, noktüri, görme problemleri, el-ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayaklarda yanma, yineleyen fungal enfeksiyonlar ya da yara iyileşmesi gecikmesi sebebiyle başvurabilirler. Vücut kitle indeksine (VKİ) göre obez veya aşırı kilolu olduğu tespit edilmeyenlerde de vücutta yağlanma oranında artma (özellikle abdominal bölgede yerleşen yağlanmada artış) görülmektedir (7).

2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı

Şüpheli veya diyabetle ilişkili semptomların varlığında; 8-10 saat açlık sonrası ölçülen plazma glikoz düzeyinin 126 mg/dl veya üzerinde olması, 75 gram glikozla yapılan oral glikoz tolerans testinin 2. saatinde plazma glikoz düzeyinin 200 mg/ dl veya üzerinde olması, rastgele plazma glikoz düzeyinin 200 mg/ dl veya üzerinde olması ve eşlik eden diyabet semptomlarının olması, Hba1C düzeyinin %6,5 veya daha yüksek değerde (48 mmol/mol veya daha yüksek değerde) olması diabetes mellitus tanısı koydurur. Diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (12).

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG	Ara Hiperglisemi
APG (≥8 sa. açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/ dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL		
OGTT 2.sa. PG (75 g glikoz)	≥200 mg/dL	<140 mg/dl	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL		
OGTT 1.sa. PG (75 g glikoz)	≥209 mg/dL					≥155 mg/dL
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları					
HbA1c	≥%6.5 (≥48 mmol/ mol)				%5.7-6.4 (39-47 mmol/ mol)	

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glikozu, 2.sa. PG: 2. saat plazma glikozu, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin HbA1c, BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu

2.1.3. Tip 2 Diyabette Rutin Laboratuvar Takipleri

Diyabet hastalarında bakılması gereken laboratuvar testleri ve tetkik sıklığı sıklığı şöyle belirtilebilir:

i. HbA1c: 3-6 ayda bir ölçümü yapılmalıdır.

ii. Lipid profili (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid): Hedef seviyede ise yılda 1, hiperlipidemi tedavisi alıyor ise 6 ay-1 yıl ara ile ölçüm yapılmalıdır.

iii. Spot idrarda albumin kreatinin oranı (AKO): Tip 1 diyabet hastalarında tanı aldıktan 5 yıl sonra veya puberte zamanında, Tip 2 diyabet hastalarında tanı aldığında ve sonra en geç yılda bir bakılmalıdır.

iv. Böbrek fonksiyon testleri - serum kreatinin ve glomerular filtrasyon hızı (eGFR): Yılda 1 kez serum kreatinin ve eGFR ölçülmelidir.

v. Karaciğer enzimleri yılda bir bakılmalıdır.

vi. Erişkinde elektrokardiyografi (EKG): 40 yaşın üstünde veya diyabet süresi 15 yılın üstünde olan ve 30 yaş üstünde olan, mikro veya makrovasküler hedef organ hasarı saptanan, 1 ya da daha çok

kardiyovasküler hastalık risk faktörü (sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü, kronik böbrek hastalığı (KBH) , obezite) bulunan kişilerde 1 ila 2 yılda bir EKG çekimi yapılmalıdır.

vii. Tam idrar tetkiki: Her kontrolde bakılmalıdır.

viii. Metformin kullanımı olan ve pernisiyöz anemi riski taşıylan her hastada B12 vitamini seviyesi bakılmalıdır.

ix. Serum potasyumu ölçümü: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACE-i), anjiotensin reseptör blokeri (ARB) veya diüretik kullanımı olan hastalara yılda 1 kez, KBH tanısı olan bireylerde ise imkan varsa daha sık, her vizitte bakılmalıdır (13).

2.1.4. Tip 2 Diyabette Glisemik Hedefler

Tip 2 diyabet tedavisinde glisemik hedefler hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Tip 2 diyabet tanılı yetişkinlerde açlık kan şekeri hedefleri 80-130 mg/dl ve tokluk plazma glikozu hedefi <160 mg/dl' dir. HbA1C için ise hedef ≤%7 (53 mmol/mol) olmasıdır. Beklenen yaşam süresi kısa, uzun süreli diyabet öyküsü, yineleyen ağır hipoglisemi atakları, mikro/makrovasküler hastalığı olanlarda daha esnek glisemik kontrol hedefleri belirlenebilir. Bu gibi durumlarda HbA1c düzeyi hedefi %8.5'a kadar çekilebilir. Gebelik planlayan diyabetli hastalarda hedef HbA1C <%6,0 olarak belirlenmeli, bu hedef sağlanamazsa <%6,5 seviyesi sağlamaya çalışılmalıdır (12).

2.1.5. Tip 2 Diyabet Tedavisi

2.1.5.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Diyet alışkanlıkları ve fiziksel egzersiz, tip 2 diyabet tanısı konulan her hastada tedavinin ilk basamağı olmalıdır. Her diyabet hastasına bireysel olarak ek hastalıkları, yaşam tarzı gibi faktörleri göz önünde bulundurarak uygun şekilde beslenme ve egzersiz planlanmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisi açısından beslenme uzmanına yönlendirilmelidir. Tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel egzersiz eğitimi, kan şekeri regülasyonunu ve kilo kontrolünü kolaylaştırır (14). Fiziksel olarak daha aktif bir yaşama sahip yetişkinlerin; bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci ve tip 2 DM geliştirme risklerinin daha düşük olduğu bilinmektedir (15).

Tıbbi beslenme eğitimi, dengeli ve doğru beslenme alışkanlıkları DM'nin engellenmesi, seyri ve tedavisi için çok önemli bir unsurdur. Beslenme eğitiminde ve beslenme planı yapılırken plazma glikozu, lipid düzeyleri, kan basıncı ve vücut ağırlığı seviyelerinin hedef aralıkta olması amaçlanmalı ve sunulan öneriler hastaların beslenme alışkanlıklarına, yaşam tarzlarına uygun ve sürdürülebilir olmalıdır (16). Hastalara beslenme önerisinde bulunurken, günlük alınan karbonhidrat miktarının 130 gramın altına düşmemesi, karbonhidrat tüketilirken düşük glisemik indeksli karbonhidrat tercih edilmesi önerilirken, doymuş yağlar ve lif içeriği fakir olan besinler sınırlandırılmalıdır. Tam tahıllı ürünler, taze sebze ve meyve, baklagiller, kuruyemiş içeren ve tam yağlı süt ürünlerinin kısıtlı tüketildiği diyet programlarının diyabet insidansını önemli ölçüde azalttığı ve diyabetli bireylerde daha iyi glisemik kontrol sağlanmasına katkıda bulunduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda kalori kısıtlaması olmayan Akdeniz diyetinin düşük yağ içerikli diyete göre diyabetin önlenmesinde daha etkili olduğu, düşük karbonhidratlı diyetlerin ise olumlu etkilerinin uzun dönemde sürdürülemediği görülmüştür (17).

2.1.5.2. İnsülin Dışı Farmakolojik Tedaviler

2.1.5.2.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar

2.1.5.2.1.1. Biguanidler (Metformin)

Metformin, hücrede 5'adenozin monofosfatı aktifleyen protein kinaz enzimini indirekt olarak aktive eder ve kısmen de mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz enziminin fonksiyonunu engeller. Böylece insülin duyarlılığını artırır, karaciğerde artmış olan hepatik glukoneogenezi baskılar ve glikoz alımını artırır. Barsaktan glikoz absorpsiyonunu azaltır (18). Metformin, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I (mitochondrial respiratory chain complex I)'in geçici inhibisyonuyla sınırlı seviyede trigliserid ve serum LDL kolesterol düşüşü gösterir. Ayrıca iştahı kısmen baskılar ve böylece kilo vermeye de yardımcı olabilir ama son yıllarda kilo etkisi nötr kabul edilmektedir (19).

Metformin kullanımına bağlı gaz, şişkinlik abdominal kramp, ishal, ağızda metalik tat gibi genellikle kalıcı olmayan gastrointestinal sistem bulguları ve uzun süreli kullanımda vakaların yaklaşık %16'sında vitamin B12 eksikliği, renal yetmezlik, ileri yaş gibi risk faktörü olan hastalarda laktik asidoz gibi yan etkiler

görülebilir. Hipoglisemi riski düşük ve kardiyovasküler hastalık riskinde azalma kaydettiği belirtilmiştir (19). GFR < 30 ml/dk ise, metformin kontrendikedir. GFR 30-45 ml/dk arasındaysa metformin tercih edilmemeli, metformin kullanan hastalarda GFR bu aralığa düşerse metforminin dozu düşürülmelidir. Karaciğer yetmezliği, laktik asidoz anamnezi, ciddi hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm, kardiyovasküler şok, akut myokard enfarktüsü, ketonemi ve ketonüri, tedaviye dirençli evre 4 kalp yetersizliği, kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), periferik damar hastalığı, major cerrahi girişim ve >80 yaş olmak metformin kullanımı için kontrendike olan durumlardır (20).

2.1.5.2.2. Sülfonilüreler

Sülfonilüreler, beta hücresi plazma membranında bulunan potasyum bağımlı ATP kanallarını, glikozdan bağımsız şekilde, sırasıyla uzun ve kısa süreli kapatıp pankreas beta hücrelerinden endojen insülin sekresyonunu artırarak etki eden sekretagog grubu ilaçlarlardır. Sülfonilüreler plazma glikoz konsantrasyonlarını yaklaşık olarak %20 oranında düşürürken, HbA1c seviyelerini %1-2 oranında düşürebilir (21). UKPDS (United Kıngdom Prospective Diyabetes Study) ve ADVANCE (The Action in Diabetes and Vasculer Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) çalışmalarında sülfonilüre grubunun mikrovasküler komplikasyonları azalttığı gözlenmiştir (22,23). Bununla birlikte hipoglisemi, kilo artışı, hepatotoksisite ve hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi gibi) görülebilecek yan etkilerdir. Bu ilaçlar, Tip 1 DM, sekonder DM (pankreas hastalıkları vb. sebepler), hiperglisemik acil durumlar, gebelik, majör cerrahi müdahale, ağır infeksiyon, dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliği gibi durumlarda kontrendikedir (20).

2.1.5.2.3. Tiazolidindionlar (Glitazonlar)

Tiazolidindionlar (TZD); adipositlerde, kalp kaslarında ve karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak çalışan peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör-γ (PPAR-γ) aktivatörleridir. Nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-γ'yı aktive edip insülin etkisini ve böylece periferik dokulara glikoz girişini artırırarak işlev görürler. Hepatik glikoz yapımını ise biraz azaltırlar. Sonuç olarak periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı ve yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu arttırırlar (20,24). Hba1c'yi düşürücü

etkileri yüksektir ve hipoglisemi riski yoktur, HDL kolesterolü yükseltip trigliserid düzeylerini düşürücü etkileri vardır. Ödem, sıvı retansiyonu, konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşmeye nden olabilirler. PROactive (The recent prospective pioglitazone clinical trial in macrovasküler events) çalışmasında pioglitazonun sekonder kardiyovasküler olay ve inme riskini azalttığı gösterilmiştir (25). Postmenopozal dönemdeki kadın hastalarda ve ileri yaş erkek hastalarda kemik kırığı riski artışı ve kemik kütlesinde azalmaya neden olabilecekleri bildirilmektedir (19). Gebelikte, maküla ödemi riski bulunanlarda, mesane kanseri tanılı hastalarda, adolesanlar ve çocuklarda, alanin-amino transferaz seviyeleri normal üst sınırın 2,5 katından daha yüksek olan hastalarda ve New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre konjestif kalp yetersizliği açısından sınıf I-IV' te olan hastalarda tiazolidindion grubu ilaçların kullanımı kontrendikedir. Kronik ileri böbrek yetersizliğinde ise kontrendike değildir ama ödem riski sebebiyle tercih edilmemelidir (26).

2.1.5.2.1.3.4. Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

Alfa glikozidaz inhibitörleri, barsakta alfa glikozidazı yarışmalı olarak inhibe eder, polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltarak karbonhidratların sindirimini yavaşlatır, emilimi geciktirirerek etki gösterirler (20,26). Şişkinlik, gaz, hazımsızlık, ishal gibi hasta uyumunu bozan gastrointestinal yan etkilere sahiptir ve inflamatuvar barsak hastalığı, kronik gastrointestinal sistem ülserasyonu, malabsorpsiyon durumları, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz gibi durumlarda ve gebelik, laktasyon durumları ile yetişkin olmayan diyabetlilerde alfa glikozidaz inhibitörü kullanımı kontrendikedir. STOP-NIDDM (Stop to prevent Non-Insülin Dependent Diabetes Mellitus) çalışmasında ise akarboz kullanımının kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir (26).

2.1.5.2.5. Dipeptidil Peptidaz-4 (DPPD 4) İnhibitörleri

DPP4 inhibitörleri, glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptit (GIP) gibi inkretin hormonlarının yemek sonrası yıkımını, DPP-4 enzimini inhibe ederek geciktirirler. Endojen GLP-1 ve GİP düzeylerini yükseltirler ve insülin sekresyonunu glikoza bağımlı şekilde artırırlar. Prandiyal glikoz seviyesini düşürürler ve glukagon sekresyonunu azaltırlar ve sonuçta glisemik kontrolün sağlanmasına yardımcı olurlar (27). DPP-4 inhibitörleri, kilo açısından nötr etkilidirler ve hipoglisemi yapmamaları avantajlarıdır. DPP-4 inhibitörleri, üst

solunum yolu enfeksiyonu benzeri semptomlar, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, eklem ağrısı, baş ağrısı, nadiren pankreatit, büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, artrit, şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz ve/veya lipaz düzeylerinde artış gibi yan etkilere neden olabilirler. DPP-4 inhibitörleri, karaciğer, kalp ve ileri evre böbrek yetmezliği, gebelik ve emzirme durumlarında, pankreatit öyküsü olan kişilerde kullanılmamalıdırlar (20,26).

2.1.5.2.6. Sodyum Glikoz Ko-transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri

SGLT2 inhibitörleri (Gliflozinler), proksimal renal tübüllerde SGLT-2'yi inhibe ederek, glikoz reabsorbsiyonunu engeller ve renal glikoz eliminasyonunu hızlandırırarak kan glikoz konsantrasyonunu azaltırlar (28). İnsülinden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden diyabetin herhangi bir evresinde kullanılabilirler ve hipoglisemi beklenmez. HbA1c düzeylerinde yaklaşık olarak %0,5-1 oranında düşme, ortalama 2 kg kadar kilo kaybı sağlarlar. Hastalarda 2-4 mmHg kadar kan basıncı düşüşü sağlayabilirler ve serum ürik asit seviyesini düşürmesi, albuminürinin gerilemesi beklenen etkileri arasındadır (29). Özellikle kadınlarda idrar yolu enfeksiyonları, genital mikotik infeksiyonlar sık görülen yan etkilerdir. Riskli vakalarda ürosepsis ve piyelonefrit açısından dikkatli olunmalıdır. SGLT2 inhibitörlerinin poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon gibi yan etkileri olabileceğinden yaşlı ve diüretik kullanan hastalara reçete ederken daha dikkatli olunmalıdır (20). SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda öglisemik veya hafif hiperglisemik diyabetik ketoasidoz gelişebileceği unutulmamalı, kuşkulu vakalarda ketoasidoz araştırılmalıdır. Tedavi başlangıcında geçici olarak LDL kolesterol ve serum kreatinin seviyelerinde bir miktar artışa sebep olabilirler (20).

2.1.5.2.7. Glukagon Benzeri Peptit 1 (GLP-1) Reseptör Agonistleri

GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreasın beta hücrelerinden glikoza bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırırlar, alfa hücrelerinde glukagon salınmasını azaltırlar ve hepatik glikoz üretimini baskılarlar. Bu gruptaki ilaçlar, mide boşalma süresini uzatırlar ve tokluk hissini artırırlar. Endotel disfonksiyonlarını düzeltirler, lipid profillerini iyileştirir ve kan basıncını düşürürler (30). İnsülinin salınmasını glikoza bağlı olarak artırdıklarından hipoglisemi riski azdır. Ayrıca GLP1-RA'lar sistolik kan basıncını düşürür ve kilo kaybı da sağlarlar ve obezite tedavisinde de kullanılırlar. Yaydın formu günümüzde

subkutan injeksiyon şeklinde kullanımı olsa da oral formları da geliştirlmiştir. GLP-1 analogları ile yapılan çalışmalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli hastalarda olumlu kardiyak neticeler görülmüştür (31). GLP-1 RA'lar, genellikle bulantı-kusma, ishal veya daha az olarak da kabızlık, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkilere sahiptir. Kalp hızında minimal artma, pankreatit, pankreas malignitesi ve safra taşı oluşumu görülebilen diğer yan etkilerdir. Şiddetli karın ağrısı, bulantı kusma, amilaz ve lipazda artma ve radyolojik bulgular varlığı ile karakterize bir tabloyla akut pankreatit şüphesi var ie ilaç hemen kesilmelidir. Liraglutide ile yapılan çalışmalar, tiroid glandında C hücre hiperplazisi göstermiş ve bu nedenle GLP-1 RA'lar medüller tiroid kanseri açısından ek izleme kapsamına alınmıştır. Şüpheli olgularda kalsitonin ölçülmesi ve gerekirse ileri inceleme yapılması önerilmektedir (20). GLP-1A grubu ilaçlar; pankreatit öyküsü, gastroparezi, kolelitiazis veya safra yolu hastalığı veya ileri derecede gastroözefageal reflü gibi aşikâr gastrointestinal hastalık varlığında, ailede veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu, ailede pankreas kanseri öyküsü olması halinde ve gebelik, emzirme durumlarında kullanılmamalıdır (20, 26).

2.1.5.3. İnsülin Tedavisi

Tip 1 diyabetli hastalarda, Tip 2 diyabetin ileri evrelerinde oral antidiyabetiklerin kullanılamadığı veya kontrendike olduğu durumlarda, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperozmolar hiperglisemik koma gibi diyabetik acillerde, bazı MODY vakalarında insülin tedavisi kullanılır (31). İnsulinler, etki sürelerine göre gruplandırıldığında; Kısa etkili (reguler) insan insülin, hızlı etkili (analog) insülinler, orta etkili (NPH) insan insülini, uzun etkili analog insülinler, karışım insülinler olarak sınıflandırılabilir (26). (Tablo 2)

2.1.5.3.1. Kısa Etkili (Regüler) İnsan İnsülini

Etkisi 30-40 dakikada başlar ve 90-120 dakikada zirveye ulaşır. Etki süresi 6 ila 8 saattir. Yemekten önce yapılırlar ve hipoglisemiden kaçınmak için uygulamadan sonraki 30 dakika içinde yemek yemek gerekir.

2.1.5.3.2. Hızlı Etkili Analog İnsülinler (Lispro ve Aspart)

Postprandial kan şekerinin düzenlenmesi amacıyla kullanılırlar. 5-15 dakikada etkilerini göstermeye başlar ve 30 dakikada zirveye ulaşır. Etki süresi 3-5 saattir.

2.1.5.3.3. Orta Etkili (NPH) İnsan İnsülin

1-4 saatte etkileri başlar ve 4-8 saatte zirveye ulaşır. Genellikle günde 2 kez yapılır ve gün boyunca kan şekeri düzeylerinin korunmasına yardımcı olur. Yemek öğününden bağımsız olarak yapılır ama uygulamadan 1-2 saat sonra ara öğün alınması önerilir.

2.1.5.3.4. Karışım İnsülinler

a) Hızlı+Orta Etkili Karışım İnsülinler: Açlık, tokluk kan şeker, seviyelerinin düşürülmesi için uygulanır. Günde 2 veya 3 kez yapılabilirler.

b) Kısa+Orta Etkili Karışım İnsülinler: Açlık, tokluk kan şeker, seviyesinin düzenlenmesi için kullanılırlar. Yemekten 30 dakika önce yapılır.

2.1.5.3.5. Uzun Etkili ve Çok Uzun İnsülin Analogları

İnsülin Glarjin U100 ve Detemir uzun etkili insülin analoglarıdır. 1-2 saat içinde etki etmeye başlar. 12-24 saat arasında bir plato etkisi sağlarlar. Dozlama genellikle yemeklerden sonra gece yapılır. Açlık kan şekeri seviyesi üzerine etkileri baskındır. Genellikle günde bir defa, bazen iki defa da yapılabilirler (4). İnsülin Glarjin U300 ve Degludec ise çok uzun etkili insülin analoğu olarak geliştirilen, etki süreleri 24 saatten daha uzun olan analog insülinlerdir (26).

Tablo 2: İnsülin türleri ve etki süreleri

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
PRANDİYAL (ÖĞÜN ÜZERİNE ETKİLİ) İNSÜLİNLER			
ÇOK HIZLI ETKİLİ			
Çok Hızlı Etkili Aspart**	16-20 dk	1.5-2.2sa.	5
Çok Hızlı Etkili Lispro**	20 dk	2-2.9 sa.	5
HIZLI ETKİLİ			
Lispro U100 & U200	15-30 dk	30 - 90 dk	3 - 5 sa.
Biyobenzer İnsülin Lispro U100**	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 sa.
Glulisin	15 - 30 dk	30 - 60 dk	4
Aspart	15 dk	1 - 3 sa.	3 - 5 sa.
Regüler İnhaler İnsülin**	12 dk	30 - 50 dk	3
Regüler U100	30 - 60 dk	2 - 4 sa.	5 - 8 sa.
BAZAL ETKİLİ İNSÜLİNLER			
ORTA ETKİLİ			
Regüler U500**	30 dk	2 - 4 sa.	<24 sa.
NPH	1 - 2 sa.	4 - 10 sa.	>14 sa.
UZUN ETKİLİ			
Detemir	3 - 4 sa.	6 - 8	20 - 24
Glargin U100/Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 sa.
ÇOK UZUN ETKİLİ			
Glargin U300	90 dk	Piksiz	24-36 sa.
Degludec U100 & U200**	30 - 60 dk	Piksiz	<42 sa.
NPH/Reg 70/30	30 dk	2 - 4 sa.	14 - 24
NPA/Asp 70/30	6 - 12 dk	1 - 4 sa.	18 - 24
NPL/Lis 75/25	15 - 30 dk	30 - 150 dk	14 - 24
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15 - 30 dk	30 - 180 dk	14 - 24
NPA/Asp 30/70**	10 - 20 dk	1.6 - 3.2 sa.	14 - 24
Deg/Asp 70/30***	14 - 72 dk	2 - 3 sa.	>24 sa.

* Etki başlangıcı, pik etki ve etki süresi hastaya özgü nedenlerle değişim gösterebilir. Pik etki ve etki süresi bağımlı olup yüksek dozlarda etki süresi uzar. Bu tablodaki bilgiler KÜB (kısa ürün bilgisi) metinlerinden alınmış, KÜB'de aranan bilgi yoksa literatürden yararlanılmıştır. Veriler kıyaslamalı çalışmalara ait olmadığı için grupların etki profillerinde tutarsızlık var gibi görünebilir. **Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır. ***Diğer dual insülinlerden farklı olarak içeriğindeki bazal insülinin etki süresi daha uzundur ve kısa/hızlı etkili insülin ile bu insülinin protaminle etkisinin uzatılmış halinin karışımını değil, iki ayrı insülin preparatının karışımını içermektedir. NPH: Nötral protamin Hagedorn, Reg: Regüler, NPA: Nötral protamin aspart, Asp: Aspart, NPL: Nötral protamin lispro, Lis: Lispro, Deg: Degludec.

2.1.5.3.6. İnsülin Uygulama Yöntemleri, Enjeksiyon Tekniği

İnsülin uygulaması, subkutan veya ıntravenöz yoldan olabilir. Uygulama yolu, genellikle hastanın klinik durumu, aciliyeti ve hastanın hospitalize olup-olmamasına bağlıdır. İntravenöz insülin, hastane ortamında özellikle kan şekeri seviyelerinin acil müdahale edilerek yakından izlenmesi gerektiği diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum gibi acil tedavi gerektiren durumlarda kullanılır. Subkutan insülin uygulaması hastaların evde kendi kendilerine uygulayabileceği ve yaygın kullanılan bir yoldur (32).

Birçok çalışmada, insülin kullanan hastalarda doğru enjeksiyon tekniğinin, glisemik hedefe ulaşmada verilen insülinin tipi ve dozu kadar önemli olduğu gösterilmiştir. İnsülin saklama koşulları da insülinin etkinliğini etkiler (33). Enjeksiyon için uygun bölge seçimi, uygulama cihazları ve uygulama tekniğinin yanlış olması durumunda, insülin absorpsiyon parametreleri değişerek maksimum glikoz yüküyle pik insülin etkisi arasındaki ilişki bozulur. Böylece glisemik dalgalanmalar, açıklanamayan hipoglisemi, hiperglisemi ve uzun vadede diyabetle ilişkili komplikasyonlar görülebilir (34).

İnsülin hazırlanmadan önce sıcaklık, son kullanma tarihi, şişede olası hasar ve insülinin olası bozulması açısından incelenmelidir. İdeal olarak insülin, enjeksiyondan önce oda sıcaklığında olmalıdır. Her uygulamadan önce eller su ve sabun ile yıkanmalı, durulanmalı ve kurutulmalıdır. Kalemin üstündeki tarihi kontrol edilmelidir, tarihi geçen insülinler uygulanmamalıdır. Her uygulama öncesinde kalemin iğnesinden insülin akışının kontrol edilmesi gereklidir. Enjeksiyon sırasında 20 üniteden az dozlar için 10 saniye, 20 üniteden fazla doz için 20 saniye sayılmalıdır. Enjeksiyon yapıldıktan sonra, iğne vücuttan çekilinceye dek pistona basılmaya devam edilmelidir. İğne ucundan veya deriden sızıntı görülürse bekleme süresi uzatılmalıdır. Kalem iğnesi kalem üzerinde bırakılmamalıdır (35).

Subkutan enjeksiyon, ilacı doğrudan cilt altı dokuya iletmeyi amaçlar. Daha önceki yıllarda kısa iğnelerin yeterince derine nüfus edemediği düşünülüyordu. Uzun bir iğne ucunun çok derine nüfuz edebileceği ve enjeksiyonun intramüsküler enjeksiyonla sonuçlanabileceği sebebiyle, 4-6 mm' den daha uzun iğneler adölesan ve erişkinlerde önerilmemektedir (36). 4-6 mm iğneler, derinin kıvrılmasına gerek olmadan cilde dik olacak şekilde, 90 derece açıyla uygulanabilir.

Enjeksiyon yerinin özel solüsyonlar ile dezenfekte edilmesi gerekli değildir. Fakat enjeksiyon yapılacak vücut bölgesi temiz olmalıdır. Elbiseler üzerinden asla

enjeksiyon yapılmamalıdır (37). İnsülin kalemleri yalnızca tek hastada kullanım için onaylanmıştır ve Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), yeni bir iğne kullanılsa bile kalem kartuşlarındaki olası biyolojik kontaminasyon nedeniyle hastaların risk altında olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle insülin kalemi kartuşları asla hastalar arasında paylaştırılmamalıdır (38).

İnsülin enjeksiyonu için en sık kullanılan yerler karın, üst kollar, uyluk ve kalçalardır. İnsülin yapılan bölgeler her enjeksiyondan önce hasta tarafından iltihaplanma, yaralar veya lipohipertrofi açısından incelenmelidir ve en az 6 ayda bir sağlık uzmanları tarafından kontrol edilmelidir. Enjeksiyon yerleri sistematik olarak değiştirilmeli, aynı bölge uzun süre kullanılmamalıdır. Enjeksiyon bölgelerinin rotasyon yapılarak kullanılması insülin emilimini optimize ettiğinden ve lipodistrofi riskini azalttığından önemlidir (39). Göbeğin 2,5 cm yukarısına ve altına çizilen yatay bir çizginin etrafındaki boşluk ve göbekten 5 cm uzağa çizilen yanaldan dikeye doğru çizgiler subkutan insülin için kullanılabilir. Kol üzerinde, enjeksiyon bölgesi, omuz ve dirsek eklemi arasındaki kolun üst yan orta üçte birini içerir. Uyluk üzerinde tercih edilen bölge, uyluğun orta üçte birlik kısmının ön ve dış yönü, anterior superior iliak omurga ve diz eklemi arasındadır (35). Karın bölgesi için enjeksiyon alanı çeyreklere bölünmeli ve uyluk kol yarımlara bölünmelidir. Bir kadran veya yarım 1 hafta boyunca kullanılmalı ve ardından sonraki hafta saat yönünde veya saat yönünün tersine başka bir çeyrek veya yarım daireye geçilmelidir. Yeni enjeksiyon bölgesi, önceki bölgeden en az 1-2 cm uzakta olmalıdır (40).

Enjeksiyon-yemek zamanı aralığı, insülin etkinliğini etkileyebilir. Bu nedenle, öğüne göre enjeksiyon zamanlaması glisemik seviyelerin kontrolünde kritik öneme sahiptir. Kısa etkili insülinler yemekten 30 dakika önce uygulanmalıdır. Hızlı etkili insülin analogları yemekten önce veya hemen sonra enjekte edilebilir. NPH gibi orta etkili insülinler ile detemir ve glargin gibi uzun etkili insülinler yemek saatleriyle ilişkilendirilmemeli ve her gün aynı saatte enjekte edilmelidir. Ultra uzun etkili insülin degludek, günde birkez günün herhangi bir saatinde enjekte edilebilir (41).

2.1.5.3.7. İnsülin Tedavisinin Yan Etkileri

İnsülin tedavisinde en çekinilen ve en yaygın yan etki hipoglisemidir. İnsülin tedavisinin diğer olumsuz etkileri, kilo alımı ve özellikle hipokalemiye neden olan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında hipokalemi meydana gelebilmesidir. Bu yan

etkiler bazal insülinlerin metformin, inkretin mimetikleri veya dipeptidil-peptidaz-IV inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılmasıyla en aza indirilebilir. Subkutan uygulama sonrasında enjeksiyon yerinde ağrı, lipodistrofi uygulamaya bağlı görülen en sık yan etkilerdir (42).

Lipodistrofi insidansı ile iğnenin yeniden kullanımı arasında açık bir korelasyon vardır, özellikle aynı iğnenin beş defadan fazla kullanılmasıyla önemli bir risk artışı mevcuttur. Ayrıca iğnelerin tekrar kullanılması enjeksiyon bölgesinde daha fazla ağrıya neden olur. İğneleri yeniden kullanan hastaların % 70' inde lipohipertrofi görülürken, lipohipertrofili hastaların % 61' inde lipohipertrofinin ana nedeninin iğnenin yeniden kullanılması olduğu görülmüştür (43). Lipohipertrofi, iltihaplanma, ödem, aktif enfeksiyon veya yakın zamanda iyileşmiş enfeksiyon alanına, keloid ve skar dokusuna enjeksiyon yapılmamalıdır. Lipohipertrofi içine enjeksiyon yapılması; lipohipertrofinin büyümesine, kan şekeri dalgalanmalarına, hipoglisemilere veya hiperglisemilere, yüksek doz insülin kullanımına ve kilo kontrolünün zorlaşmasına neden olabilir (40). Enjeksiyon bölgelerindeki emilim oranlarının sırası karın > kol > uyluk > kalça şeklindedir. İntramuskuler enjeksiyon riski ve dolayısıyla hipoglisemi, glisemik dalgalanmalar karın bölgesindeki enjeksiyonlarda kol ve bacaklara göre daha az görülür (44). Sıcak ortam, enjeksiyon bölgesine masaj yapılması, ıntramusküler enjeksiyon ve egzersiz insülin emilimini hızlandırarak hipoglisemiye neden olabilirken, soğuk ve lipodistrofik bölgeye enjeksiyon yapılması insülin emilimi azaltarak hiperglisemiye neden olabilir (36).

2.1.6. Tip 2 Diyabetin Komplikasyonları

2.1.6.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemidir. Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum, insülin yetersizliği ve ciddi hiperglisemi sonucunda meydana gelen 2 ciddi metabolik komplikasyondur. DKA'da mutlak insülin eksikliği, HHD'de ise daha çok dehidratasyon ön plandadır. DKA'da mutlak insülin eksikliği sebebiyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri oluşur. HHD'de ise, az miktarda insülin bulunması keton cisimlerinin oluşumunu engeller (41).

2.1.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz, kan şekeri yüksekliği (kan şekeri>250 mg/dl), metabolik asidoz (arteriyel pH<7.3 ve serum bikarbonat <18 mEq/L) ve ketoz üçlüsü ile karakterize bir tablodur. Ayrıca yakın zamanda insülin kullanmış olan, düşük kalori alımı, aşırı alkol alımı, kronik karaciğer hastalığı veya glikojen depolama bozuklukları olan hastalar ve gebelerde kan şekeri 200 mg/dl nin altındayken ve SGLT-2 inhibitörü kullanan diyabetiklerde öglisemik DKA tablosu görülebilir (41). İnfeksiyonlar, tedaviye ve diyete uyumsuzluk, alkol kullanımı, serebrovasküler olaylar, pankreatit, miyokard infarktüsü, travma, yanık, karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar (kortikosteroidler vb), tiroid fonksiyon bozuklukları, feokromositoma, akromegali gibi endokrin hastalıklar diyabetik ketoasidoz gelişimi için hazırlayıcı faktörlerdir. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastalarda halsizlik, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri, karın ağrısı, taşikardi, dehidratasyon bulgularının varlığı, hipotansiyon, takipne, kussmaul solunumu, ağızda keton kokusu, letarji, zihinsel küntleşme, komaya varan derecelerde şuur değişiklikleri görülebilir (41).

DKA tedavisi, toplam sıvı açığının 24-36 saatte replasmanını içeren sıvı elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, hipergliseminin sürekli intravenöz insülin tedavisi ile normoglisemik duruma getirilmesi ve eşlik eden hastalık durumlarının tedavisiyle sağlanır.

2.1.6.1.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

Hiperosmolar hiperglisemik durum tanısı koymak için kan glikoz düzeyinin >600 mg/dl ve ozmolaritenin ≥320 mOsm/kg olması gerekir. Diyabetik ketoasidozdan farklı olarak hastalarda az da olsa insülin rezervi vardır, lipoliz baskılanır, plazma veya idrarda keton bileşikleri saptanmaz. Genel olarak daha yaşlı kişilerde görülür. Vakaların %25-35'i DM tanısı almamış olan tip 2 diyabetiklerdir. Yaşı 70'ten büyük olan ve bakım evinde yaşayan hastalarda mortalite daha yüksektir (41). İnfeksiyonlar, miyokard infarktüsü, merkezi sinir sistemi hastalıkları (serebrovasküler olay vb), gastrointestinal problemler, böbrek yetmezliği, endokrin sistemin hastalıkları (hipertiroidi, akromegali gibi), karbonhidrat toleransını bozan bazı ilaçlar (kortikosteroid vb), bakımsızlık, tedavinin yetersiz olması ya da uygulama hataları hiperosmolar hiperglisemik durum gelişmesi için hazırlayıcı faktörlerdir (41,42). HHD'de yaşlanmayla susama hissinin azalması, böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulması ve kusma sonucu sıvı kaybı

geliştiğinden su ve elektrolit kayıpları DKA'ya göre çok daha ön plandadır. Hastaların yaklaşık 8-10 litre sıvı açığı vardır (41). Hiperozmolar hiperglisemik durumda tedavi altta yatan hastalığın tedavisiyle birlikte temelde DKA'daki gibi sıvı açığının kapatılması, elektrolit anomalilerinin düzeltilmesi ve insülin infüzyonudur. Verilecek sıvı hastanın serum osmolaritesi, kan basıncı durumu ve plazma glikoz seviyesi göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Replasman hızı hastanın böbrek fonksiyonları, kardiyak fonksiyonları gözetilerek ayarlanmalıdır. Hastaların elektrolit ve plazma glikoz değerleri yakın izlenmelidir. HHD' de tromboembolik komplikasyonları engellemek için, kontrendikasyon yok ise klasik heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin verilebilir (41).

2.1.6.1.3. Hipoglisemi

Diyabette acil komplikasyonlar içinde daha hızlı yaklaşımda bulunulması gereken ve en çok hayati önemi olan durum hipoglisemidir. Diyet uyumsuzluğu ve verilen tedavinin fazlalığının bir neticesi olarak meydana gelebilir. Hipoglisemi tanısı, diyabetik olmayan bireylerde plazma glikoz düzeyinin <50 mg/dl ve diyabetiklerde <70 mg/dl olması durumunda titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, uyuşma, baş dönmesi, baş ağrısı, konsantre olamama, konuşmada güçlük, halsizlik, konfüzyon gibi düşük kan şekeriyle uyumlu adrenerjik ve nöroglikopenik semptomların varlığı ve kan glikoz düzeyini yükselten tedavi sonucunda semptomların düzelmesiyle konulur (43). Hipoglisemi tespit edildiğinde; şuuru açık ve oral alabilen hastalara 15-20 g glikoz (tercihen 3-4 glikoz tablet/jel, 4-5 kesme şeker veya 150-200 ml meyve suyu ya da limonata) oral olarak verilmelidir. Çiğneme/yutma fonksiyonları bozulmuş, bilinci kapalı hastalarda zaman kaybetmeden intravenöz 75-100 ml %20 ya da 150-200 ml %10 dekstroz uygulanmalı ve kan glikoz düzeyi yakın takip edilmelidir (44).

2.1.6.1.4. Laktik Asidoz

Laktik asidoz, kan ph <7.30 ve kan laktat düzeyi >5 mmol/l olduğu, laktat konsantrasyonunu arttıran hallerde ortaya çıkan anyon açıklı bir asidoz tablosudur. Diyabete bağlı nadiren görülür ama özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral hastalık gibi) sağlık problemleri sebebiyle dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan, mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur (40). Dekompanse konjestif kalp yetersizliği veya iskemik kalp

hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ciddi infeksiyonlar, şok, ciddi dehidratasyon gibi doku hipoksisini arttıran durumlar, ciddi karaciğer yetmezliği, özellikle 80 yaş üstünde renal fonksiyonların azalması ve kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda metformin kullanımı sonucunda da laktik asidoz görülebilir. Metformin, biguanid sınıfındaki diğer ilaçlarla birlikte plazma konsantrasyonuna bağlı bir şekilde ve ağırlıklı olarak karaciğerde mitokondriyal solunumu inhibe ederek plazma laktat düzeylerini artırır. Metformine bağlı laktik asidoz görülme sıklığı oldukça düşüktür (45). Laktik asidoz tedavisi esas olarak altta yatan faktörün ortadan kaldırılmasına dayanır. Hastalarda hemodinamik stabilizasyon sağlanmalı ve oksijen desteği verilmelidir. Gerekli hallerde ise alkali tedavi verilebilir ve tedavide hedef 48 saatte laktik asit seviyesini ≤ 3 mmol/l' ye düşürmektir (46).

2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar

2.1.6.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

a) Kardivasküler Hastalık: Kardiyovasküler hastalık, diyabet tanısı olan bireylerde, özellikle tip 2 diyabette, morbidite ve mortalitenin primer sebebidir (47). Ateroskleroz, arterlerde plak oluşumuyla karakterize, diyabetlilerde yaygın bir kardiyovasküler komplikasyondur. Yüksek kan şekeri, ileri glikozilasyon son ürünlerinin üretimi yoluyla endotel disfonksiyonuna ve vasküler düz kas hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. Ayrıca arter duvarında yağlı çizgilerin oluşumuna neden olur (48).

b) Serebrovasküler Hastalık: Diyabetli hastalarda mortalite ve morbiditeye neden olan sık ve önemli sebeplerin arasındadır. Diyabetiklerde, diyabeti olmayan kişilere göre yaklaşık 2 kat daha çok inme riski mevcuttur. Ayrıca serebrovasküler hastalıklar, diyabetik hastalarda daha kötü prognoza sahiptir (49).

c) Periferik Arter Hastalığı: Diyabet hastalarında periferik arter hastalığı riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. PAH; koronerler, aort ve intrakranial arterler haricindeki tüm arteriel sistemde olabilir. Özellikle alt ekstremitelerde tutuluma diyabette sık karşılaşılır ve gangren, ülser gibi ciddi morbiditeler oluşturan komplikasyonlara neden olur. Bu komplikasyonlar nedeniyle ileri dönemlerde alt ekstremitelerde ampüütasyon riski artar. Periferik arter hastalığı oluşumunda, nöropati ve buna sekonder farkedilmeme kaynaklı meydana gelen sık travmalar,

ilaveten diyabetin neden olduğu makro ve mikrovasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonu neticesinde ortaya çıkan vasküler hasara da yol açar (50).

Diyabetik ayak, diyabetli hastalarda nöropatinin ve periferik arteryel hastalığın birlikte neden olduğu, sık görülen diyabet komplikasyonlardandır. Kan şekeri regülasyonunun sağlanamadığı ve ayak bakımı iyi yapılmayan hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve ülserasyonlar ortaya çıkmakta ve bu durumda gerekirse ampütasyona da gidilebilmektedir. Diyabetik ayakta tedavi süreci uzun ve zorlu bir süreçtir (51).

2.1.6.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

a) Diyabetik Nefropati: Diabetes mellitus, Batı Avrupa ve ABD 'de son evre böbrek yetmezliğine yol olan çok önemli bir risk faktörüdür (52). Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle sürekli diyaliz ihtiyacı olan bütün hastaların yaklaşık %40 'ında altta yatan etyolojik neden diyabettir. Diyabette kronik böbrek yetmezliği, ateroskleroz ve diğer faktörlerin sebep olduğu glomerüler hasardan meydana gelmektedir. Ayrıca diyabet böbreklerde şiddetli interstisyel inflamasyona da sebep olur (53).

Diyabette kan şekeri düzeyleri kontrol altında olsa bile böbrek hastalığı ortaya çıkabilir. Bunun sebebi; altta yatan lipotoksisite, oksidatif stres ve hiperglisemi gibi diğer faktörlerin oluşturduğu olumsuz etkilerdir. Metabolik etkinin sebep olduğu mekanizmalar kesin olarak belirlenememiştir ama yüksek kan şekeri dönemlerinde oluşan epigenetik, genetik, hücresel ve doku düzeyindeki etkileşimlerden kaynakladığı düşünülmektedir (54). Diyabetik böbrek hastalığında, böbrekteki podosit hücrelerinin fonksiyonları değişmektedir. Ekstraselüler matris bileşenlerinin birikmesi neticesinde glomerüler bazal membranda kalınlaşma meydana gelir. Bu değişiklikler tübüler interstisyel fibrozis, glomerüler skleroz, albüminüri ve GFR azalmasına sebep olur (55). Böbrekte fibrogenezde görev alan faktörlerden biri de TGF-β1'dir. Ekstraselüler matriste birikimi hızlandırır, parçalanmasını önler, hücre farklılaşmasını hızlandırır ve tüm bu etkilerin sonucunda fibroz oluşmasına neden olur. Hiperglisemi ve insülin direnci TGF-β1'in salgılanmasını artırarak böbrekteki etkilerini artırır. Ayrıca JAK-STAT yolağındaki anormal sinyal artışı da TGF-β1'in aktivasyonuna neden olur ve fibroz şiddetlenir (56). Aktif TGF-β1'i hedef alan tedaviler şimdilik sınırlı etkinlik oluşturmuş olsa da gelecek yıllardaki tedaviler için umut vermektedir (56). Yaygın olarak kullanılan oral

antidiyabetik ilaçlardan SGLT2 inhibitörleri, kan glikoz düzeylerini düşürerek diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilir (57). SGLT2 inhibitörlerinin renal koruyucu etkileri arasında anti inflamatuar etkiler, oksidatif stresin azaltılması, kan basıncının düşürülmesi ve böbrek fibrozisinin inhibisyonu gibi mekanizmalar bulunmaktadır (58).

b) Diyabetik Retinopati: Diyabetik hastaların yaklaşık %20 'sinde diyabet tanısı konulduğunda ve yaklaşık %40-45 'inde hastalık sırasında diyabetik retinopati tanısı konulur. Retinopati oluşumunda retinada bulunan 2 ana hücre tipinin fonksiyon bozukluğu söz konusudur. Retinal mikro damar sisteminde kan damarları oluşturmaktan sorumlu endotel hücreleri ve endotel hücrelerinin aktivitelerini destekleyen ve düzenleyen perisitler bu ana hücre gruplarıdır (59). Hiperglisemi, oksidatif stres, retinanın kan damarlarındaki endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların bozulmasına neden olur. Endotel hücrelerini destekleyen ve düzenleyen perisitler ayrılır ve apoptoz gelişir. Perisitlerin bu erken kaybı, diyabetik retinopatide önemli bir etmendir. Perisitlerin ayrılması ve apoptozu, kan-retina bariyerinin geçirgenliğinin artmasına sebep olur, zararlı maddelerin retinaya sızmasına ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (59).

c) Diyabetik Nöropati: Diyabetin hem otonom hem de periferik sinir sisteminde etki oluşturan bir komplikasyonudur. Daha çok ellerdeki ve alt ekstremitelerdeki duyusal sinir uçlarını etkiler ve ağrı, yanma hissi, karıncalanma ve uyuşma gibi bir çok semptoma sebep olur. İlerleyen zamanlarda, alt ekstremitelerdeki motor sinir uçlarını da etkiler. Ek olarak, diyabetik nöropati uyluk veya pelvik bölge gibi bölgelerde proksimalden distale doğru ilerleyerek proksimal olarak da başlayabilir (60).

2.2. TİP 2 DİYABET VE İNFLAMASYON

Tip 2 diyabet geliştirme riski taşıyan bireylerde başlangıçta insülin direnci oluşur ama bu durum beta hücrelerden insülin salgılanmasındaki artışla kompanse edilir. Ancak hastalık ilerledikçe pankreas beta hücre rezervi artan insülin ihtiyacını karşılamak için yetersiz kalır ve beta hücreleri yeterli insülin üretemez ve diyabet oluşur. Son zamanlarda artan kanıtlar tip 2 diyabet patogenezinde düşük dereceli inflamasyonun önemini savunmaktadır. Tip 2 diyabet gelişen kişilerde genellikle hastalığın başlangıcından önce bile inflamasyon belirtilerinin olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, inflamasyon belirteçleriyle lipid ve karbonhidrat

metabolizmasındaki anormallikler arasında, ateroskleroz ve obezite arasında sağlam bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Yağ dokusunun obezitede artan ve insülin direnci ile bağlantılı olan pro-inflamatuar mediyatörleri ifade eden aktif bir endokrin işlevi olduğu saptanmıştır. (61).

İnsülin direnci ve diyabetin başlangıcı, kronik düşük dereceli inflamasyonun varlığıyla ilişkilidir. Beta hücre disfonksiyonu ve insülin sinyallemesinin bozulması gibi diğer patofizyolojik mekanizmalarda inflamasyon etki oluşturabilir. Diyabetle inflamasyon arasındaki ilişki net olarak açıklanasa da TNF-α ve NF-κB gibi sitokinler, insülin reseptörü substrat-1 serin fosforilasyonunu uyararak insülin sinyallemesinde bozulmaya neden olan Janus kinaz yollarını indükleyebildiği gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda TNF-α, C-reaktif protein, monosit kemotaktik protein, IL-6, IL-1β, IL-18, E-selectin, Interferon-γ ve PAI-1 gibi dolaşım medyatörlerinin seviyelerinin yükseldiği kanıtlanmıştır (2).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma, 01/09/2021 - 01/10/2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve ilk kez insülin başlanan 18 yaş üstü tip 2 diyabet hastaları üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır.

3.1.1. Dahil edilme kriterleri

1. Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklar Polikliniğinde tip 2 DM tanısıyla ilk defa insülin tedavisi başlanmış olmak
2. 18 yaş üzeri olmak
3. Çalışma için gerekli bilgi ve verilere ulaşılmış olmak

3.1.2. Hariç tutma kriterleri

1. Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıklar Polikliniğinde tedavi edilmeyen hastalar
2. 18 yaş altında olmak
3. Tip 2 diyabet dışındaki diyabet tipleri tanısı olmak
4. Daha önceden insülin tedavisi başlanmış olup, tedaviye devam ediyor olmak
5. Gebelik
6. Malignite tanısı olmak
7. Bilinen inflamatuar hastalık tanısı olan hastalar (Romatolojik, gastrointestinal vb.)
8. Aktif enfeksiyon, ateşli hastalık tanısı olmak
9. Hemogram parametrelerini etkileyebilecek immünsüpresif ilaç, steroid vb. kullanımı olmak
10. Hemogram parametrelerini etkileyebilecek bilinen hematolojik, gastrointestinal, endokrinolojik vb. hastalık tanısı olmak
11. Çalışma için gerekli bilgi ve verilere ulaşılamamak

3.2. KULLANILAN ÖLÇÜMLER VE YÖNTEMLER

Hastaların; yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, tıbbi hikayeleri, diyabet yaşı, kullandığı ilaçlar, antropometrik ölçümleri, kan tetkiki sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların poliklinik vizitlerinde bakılmış olan hemogram tetkikinden insülin tedavisi başlandığında ve insülin tedavisi sonrası 6.ay Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platele/Lenfosit Oranı, Monosit/Lenfosit Oranı hesaplanarak kaydedilmiştir.

İnsülin tedavisi başladığı an ve 6. ay vizit değerleri arasında, inflamatuar paremetreler, glisemik ve metabolik değerler açısından karşılaştırmalar yapılmıştır. Yine hastaların açlık kan glikozu ve Hba1c değerleri ile inflamatuar parametreler arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapıldı.

3.3. ETIK KURUL İZNİ

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr.İlhanVarank Eğitim ve Araştırma Hastanesi linik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.11.2024 tarih ve 347 sayısı ile onay alınmıştır (Bkz. Ek 1).

3.4. İSTATISTIKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS 25.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası fark, frekans, yüzde) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Independent T testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel (kategorik) verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi ve uygun durumlarda Fisher's Exact testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma, 01/09/2021 - 01/10/2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve ilk kez insülin başlanan 18 yaş üstü, 120 Tip 2 diyabet hastası dahil edilerek gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya %45,8'i (n=55) kadın ve %54,2'si (n=65) erkek olmak üzere toplam 120 hasta alınmıştır. Tüm hasta grubunun yaş ortalaması 53,13 ± 11,07 (29–79) yıldı. Boy ortalaması 167,33 ± 10,06 cm, kilo ortalaması 84,55 ± 17,41 kg ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 30,21 ± 5,91 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların %30,8'i (n=37) yeni tanı diyabet hastasıdır; önceden tip 2 DM tanılı hastalarda diyabet süresi ortanca 6 [4–10] yıl, diyabet tanısının konduğu yaş ise 47,79 ± 10,52 yıl olarak belirlenmiştir. Katılımcıların %5'i (n=6) okuryazar değilken, %95'i (n=114) okuryazardır. Mesleki duruma göre, %37,5'i (n=45) çalışmıyor, %44,2'si (n=53) ücretli olarak çalışıyor ve %18,3'ü (n=22) emekliydi. (Tablo 3)

Tablo 3: Hastaların antropometrik ve sosyodemografik özellikleri

	Hastalar (n=120)	
Yaş (yıl)	53,13 ± 11,07 (29-79) [a]	
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (n,%)	55 (%45,8) / 65 (%54,2)	
Boy (santimetre)	167,33 ± 10,06 [b]	
Kilo (kg)	84,55 ± 17,41 [b]	
VKİ (kg/m²)	30,21 ± 5,91 [b]	
Yeni tanı DM	37 (%30,8)	
DM tanısı konulduğu yaş (yıl)	47,79±10,52 [b]	
Diyabet süresi (yıl)		
Önceden Tip 2 DM tanısı olanlar	6 [4-10] [c]	7,46±4,35[b]
Tüm hasta grubu	4 [0-8] [c]	5,16 ± 5,02[b]
Eğitim durumu		
Okuryazar değil	6 (%5)	
Okuryazar	114 (%95)	
Meslek		
Çalışmıyor	45 (%37,5)	
Ücretli çalışan	53 (%44,2)	
Emekli	22 (%18,3)	

a: Ortalama±Standart Sapma (minimum-maksimum), b: Ortalama±Standart Sapma, c: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]. VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Katılımcıların antidiyabetik tedavi kullanımları incelendiğinde, hastaların kullandığı antidiyabetik ilaç sayısının ortanca değeri 2 [0–3] olarak bulunmuştur. Hastalarda en sık kullanılan ilacın %57,5 oranıyla (n=69) metformin olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla %45 (n=54) ile DPP-4 inhibitörleri, %35 (n=42) ile SGLT2 inhibitörleri, %18,3 (n=22) ile sülfonilüreler ve %8,3 (n=10) ile pioglitazon takip etmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4: Hastaların kullandıkları antidiyabetik ilaçların dağılımı

	Hastalar (n=120)
Kullanılan ilaç sayısı	2 [0-3] [a]
Metformin	69 (%57,5)
DPP4 inhibitörü	54 (%45)
SGLT2 inhibitörü	42 (%35)
Sülfonilüre	22 (%18,3)
Pioglitazon	10 (%8,3)

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark].

Çalışmaya dâhil edilen 120 hastanın 88'inde (%73,3) en az bir komorbid hastalık mevcuttu. En sık gözlenen komorbiditeler hiperlipidemi (%55), hipertansiyon (%42,5) ve koroner arter hastalığı (%13,3) idi. Ayrıca, hastaların %10,8'inde hipotiroidi ve %5,8'inde kronik böbrek hastalığı saptandı. (Tablo 5)

Tablo 5: Hastaların komorbidite durumları ve en sık komorbid hastalıkları

	Hastalar (n=120)
Komorbid hastalık varlığı	88 (%73,3)
Hiperlipidemi	66 (%55)
Hipertansiyon	51 (%42,5)
Koroner arter hastalığı	16 (%13,3)
Hipotiroidi	13 (%10,8)
Kronik Böbrek Hastalığı	7 (%5,8)

Çalışmaya dâhil edilen hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde, ortalama glikoz düzeyi 272,97±97,92 mg/dL, HbA1c düzeyi ise %11,31±1,55 olarak saptandı. Lipid profiline bakıldığında, HDL-kolesterol medyanı 38,20 [33,10–44,57]

mg/dL, LDL-kolesterol ortalaması 115,73±39,28 mg/dL, total kolesterol ortalaması ise 200,51±45,17 mg/dL idi. Trigliserid düzeyi ise 198,50 [148,87–294,40] mg/dL olarak bulundu. (Tablo 6)

Böbrek fonksiyon testlerinde, üre medyanı 30 [24–38] mg/dL, kreatinin medyanı ise 0,78 [0,65–0,93] mg/dL idi. Karaciğer enzimlerinden ALT düzeyi 20,60 [14,02–35,92] IU/L, AST düzeyi ise 18 [13,50–23,75] IU/L olarak belirlendi. (Tablo 6)

Tablo 6: Hastaların biyokimyasal parametreleri

	Hastalar (n=120)
Glikoz (mg/dl)	272,97±97,92 [a]
HbA1c (%)	
Tüm grup	11,31±1,55 [a]
Yeni tanı Tip 2 DM	11,66±1,56[a]
Önceden tanılı Tip 2 DM	11,16±1,53[a]
Üre (mg/dl)	30 [24-38] [b]
Kreatinin (mg/dl)	0,78 [0,65-0,93] [b]
ALT (IU/L)	20,60 [14,02-35,92] [b]
AST (IU/L)	18 [13,50-23,75] [b]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	38,20 [33,10-44,57] [b]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	115,73±39,28 [a]
Total Kolesterol (mg/dl)	200,51±45,17 [a]
Trigliserid (mg/dl)	198,50 [148,87-294,40] [b]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Çalışma kapsamında değerlendirilen 120 hastanın hemogram parametrelerine ait bulgular Tablo 5'te sunulmuştur. Lökosit düzeyi medyan 8,05 [7,09–9,72] $\times 10^3/\mu L$, nötrofil düzeyi ise 4,74 [4,09–5,71] $\times 10^3/\mu L$ olarak saptanmıştır. Lenfosit ortalaması 2,75±0,93 $\times$ $10^3/\mu L$, monosit ortalaması ise 0,48±0,14 $\times$ $10^3/\mu L$ idi. (Tablo 7)

Hemoglobin düzeyi 14,41±1,70 g/dL, hematokrit değeri ise % 43,02±4,35 olarak belirlenmiştir. Trombosit sayısı ise medyan 245,50 [210–316,25] $\times 10^3/\mu L$ düzeyindeydi. Ayrıca, RDW ortanca değeri %13,30 [12,80–14,10] olarak saptanmıştır. (Tablo 7)

Tablo 7: Hastaların hemogram parametreleri

	Hastalar (n=120)
Lökosit (10^3/µL)	8,05 [7,09-9,72] [a]
Nötrofil (10^3/µL)	4,74 [4,09-5,71] [a]
Lenfosit (10^3/µL)	2,75±0,93 [b]
Monosit (10^3/µL)	0,48±0,14 [b]
Hemoglobin (gr/dl)	14,41±1,70 [b]
Hematokrit (%)	43,02±4,35 [b]
Trombosit (10^3/µL)	245,50 [210-316,25] [a]
RDW (%)	13,30 [12,80-14,10] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma. RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

Hastaların inflamatuar parametreleri incelendiğinde, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) medyanı 1,76 [1,38–2,41], monosit/lenfosit oranı (MLR) medyanı 0,17 [0,13–0,22] ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) medyanı ise 97,73 [74,63–120,81] olarak hesaplandı. Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks (SII) medyanı 447,04 [348,16–619,60], Pan-İmmün-İnflamatuar İndeks (PIV) medyanı ise 205,34 [166,77–285,60] düzeyindeydi. (Tablo 8)

Tablo 8: Hastaların insülin tedavisi öncesi inflamatuar parametreleri

	Hastalar (n=120)
Nötrofil Lenfosit Oranı	1,76 [1,38-2,41] [a]
Monosit Lenfosit Oranı	0,17 [0,13-0,22] [a]
Trombosit Lenfosit Oranı	97,73 [74,63-120,81] [a]
Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks	447,04 [348,16-619,60] [a]
Pan-İmmün-İnflamatuar İndeks	205,34 [166,77-285,60] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Çalışmada yer alan 120 hastanın cinsiyete göre antropometrik ve sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında, kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,897). Erkek hastaların boy (174,66 ± 6,41 cm) ve kilo (88,03 ± 15,23 kg) ortalamaları kadın hastalara göre (158,67 ± 5,78 cm; 80,44 ± 19,01 kg) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (**p<0,001, p=0,017**). VKİ açısından değerlendirildiğinde ise kadın hastaların

ortalama VKİ'si (31,87 ± 6,95 kg/m²) erkek hastalardan (28,81 ± 4,47 kg/m²) anlamlı düzeyde yüksekti (**p=0,004**). (Tablo 9)

Yeni tanı diyabet oranları açısından, kadın hastaların %23,6'sı (n=13), erkek hastaların %36,9'u (n=24) yeni tanı DM olarak saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,116). (Tablo 9)

Önceden Tip 2 DM tanısı olanlar hastalarda diyabet süresi bakımından, kadın hastalarda ortanca süre 7,50 [4,75–12,2] yıl iken, erkek hastalarda 5 [3,50–9] yıl olarak bulunmuş ve bu fark anlamlıdır (**p=0,035**). (Tablo 9)

Sosyodemografik değişkenler incelendiğinde, eğitim durumu açısından kadın hastaların %10,9'u okuryazar değilken, erkek hastaların tamamı okuryazardı; bu fark anlamlıydı (**p=0,008**). Mesleki durum bakımından da gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu (p<0,001). Kadın hastaların büyük çoğunluğu çalışmıyor iken (%72,7), erkek hastaların çoğunluğu ücretli çalışandı (%64,6). Ayrıca, emekli olan hasta oranı erkeklerde (%27,7) kadınlardan (%7,3) yüksekti. (Tablo 9)

Tablo 9: Hastaların cinsiyete göre antropometrik ve sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kadın Hastalar (n=55)	Erkek Hastalar (n=65)	p
Yaş (yıl)	52,98 ± 10,69 [a]	53,25 ± 11,49 [a]	0,897 [c]
Boy (santimetre)	158,67 ± 5,78 [a]	174,66 ± 6,41 [a]	<0,001 [c,*]
Kilo (kg)	80,44 ± 19,01 [a]	88,03 ± 15,23 [a]	0,017 [c,*]
VKİ (kg/m^2)	31,87 ± 6,95 [a]	28,81 ± 4,47 [a]	0,004 [c,*]
Yeni tanı DM	13 (%23,6)	24 (%36,9)	0,116 [d]
Diyabet süresi (yıl) (Önceden Tip 2 DM tanısı olanlar)	7,50 [4,75-12,2] [b]	5 [3,50-9] [b]	0,035 [e,*]
Eğitim durumu			
Okuryazar değil	6 (%10,9)	0 (%0)	0,008 [f,*]
Okuryazar	49 (%89,1)	65 (%100)	
Meslek			<0,001 [d,*]
Çalışmıyor	40 (%72,7) [k]	5 (%7,7)	
Ücretli çalışan	11 (%20)	42 (%64,6) [l]	
Emekli	4 (%7,3)	18 (%27,7) [m]	

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Independent T Testi, d: Chi-Square Test, e: Mann-Whitney U Test, f: Fisher's Exact Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). k,l,m: Gruplar arasındaki anlamlı farkı belirten harfler. VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Kadın ve erkek hastalar arasında kullanılan antidiyabetik ilaç sayısı ve türleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Metformin kullanımı kadınlarda %61,8, erkeklerde %53,8 oranında olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,379). DPP-4 inhibitörü kullanımı kadınlarda %50,9, erkeklerde %40 (p=0,231); SGLT-2 inhibitörü kullanımı ise sırasıyla %30,9 ve %38,5 oranındaydı (p=0,387). Sülfonilüre kullananların oranı kadınlarda %21,8, erkeklerde %15,4 (p=0,364); pioglitazon kullanımı ise her iki grupta da benzer oranlardaydı (kadınlarda %9,1, erkeklerde %7,7; p=1,000). (Tablo 10)

Tablo 10: Hastaların cinsiyete göre kullandıkları antidiyabetik ilaç tedavilerinin karşılaştırılması

	Kadın Hastalar (n=55)	**Erkek Hastalar (n=65)**	**p**
Kullanılan ilaç sayısı	2 [0-3] [a]	1 [0-3] [a]	0,445 [b]
Metformin	34 (%61,8)	35 (%53,8)	0,379 [c]
DPP4 inhibitörü	28 (%50,9)	26 (%40)	0,231 [c]
SGLT2 inhibitörü	17 (%30,9)	25 (%38,5)	0,387 [c]
Sülfonilüre	12 (%21,8)	10 (%15,4)	0,364 [c]
Pioglitazon	5 (%9,1)	5 (%7,7)	1,000 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test, c: Chi-Square Test, d: Fisher's Exact Test.

Kadın ve erkek hastalar arasında komorbid hastalık varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Kadın hastaların %76,4'ünde, erkek hastaların ise %70,8'inde en az bir komorbid hastalık mevcuttu (p=0,490). Hiperlipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı sıklıkları cinsiyetler arasında benzerdi (sırasıyla p=0,927, p=0,547, p=0,472 ve p=1,000). Bununla birlikte, hipotiroidi sıklığı kadın hastalarda (%20) erkek hastalara (%3,1) göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (**p=0,003**). (Tablo 11)

Tablo 11: Hastaların cinsiyete göre komorbid hastalıklarının karşılaştırılması

	Kadın Hastalar (n=55)	**Erkek Hastalar (n=65)**	**p**
Komorbid Hastalık varlığı	42 (%76,4)	46 (%70,8)	0,490 [a]
Hiperlipidemi	30 (%54,5)	36 (%55,4)	0,927 [a]
Hipertansiyon	25 (%45,5)	26 (%40)	0,547 [a]
Koroner arter hastalığı	6 (%10,9)	10 (%15,4)	0,472 [a]
Hipotiroidi	11 (%20)	2 (%3,1)	**0,003 [a,*]**
Kronik Böbrek Hastalığı	3 (%5,5)	4 (%6,2)	1,000 [b]

a: Chi-Square Test, b: Fisher's Exact Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Kadın ve erkek hastaların biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında, glikoz ve HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Ancak, erkek hastaların üre ve kreatinin düzeyleri kadın hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla **p=0,011** ve **p<0,001**). (Tablo 12)

Karaciğer enzimleri (ALT ve AST) açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0,05). (Tablo 12)

Lipid parametreleri değerlendirildiğinde, HDL-kolesterol düzeyi kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (**p=0,005**). Buna karşılık, LDL-kolesterol düzeyi erkeklerde kadınlara göre anlamlı düzeyde daha düşüktü (**p=0,015**). Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri açısından ise anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05). (Tablo 12)

Tablo 12: Hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın Hastalar (n=55)	**Erkek Hastalar (n=65)**	**p**
Glikoz (mg/dl)	268,15±106,90 [a]	277,04±90,27 [a]	0,622 [c]
HbA1c (%)	11,20±1,55 [a]	11,40±1,55 [a]	0,480 [c]
Üre (mg/dl)	27 [23-37] [b]	33 [27-41] [b]	**0,011 [d,*]**
Kreatinin (mg/dl)	0,67 [0,59-0,81] [b]	0,85 [0,74-0,99] [b]	**<0,001 [d,*]**
ALT (IU/L)	19 [14,30-32] [b]	22,40 [13,90-36,75] [b]	0,886 [d]
AST (IU/L)	17,60 [12,80-23] [b]	19,50 [14,35-24] [b]	0,443 [d]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	40 [35,90-47,10] [b]	36 [30,05-41,25] [b]	**0,005 [d,*]**
LDL-Kolesterol (mg/dl)	125,12±38,94 [a]	107,78±38,07 [a]	**0,015 [c,*]**
Total Kolesterol (mg/dl)	206,41±44,61 [a]	195,51±45,38 [a]	0,189 [c]
Trigliserid (mg/dl)	188 [144,60-244] [b]	214,60 [150,50-304] [b]	0,159 [d]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Independent T Test, d: Mann-Whitney U Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Kadın ve erkek hastalar arasında lökosit, nötrofil, lenfosit ve monosit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Erkek hastaların hemoglobin ve hematokrit değerleri, kadın hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti (**p<0,001, p<0,001**). Kadın hastalarda trombosit sayısı ve RDW değeri, erkek hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**p<0,001, p=0,019**). (Tablo 13)

Tablo 13: Hastaların cinsiyete göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın Hastalar (n=55)	**Erkek Hastalar (n=65)**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	8,00 [6,82-9,73] [a]	8,25 [7,11-9,59] [a]	0,941 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	4,69 [3,81-5,59] [a]	4,75 [4,17-5,74] [a]	0,608 [c]
Lenfosit (10^3/µL)	2,86±0,93 [b]	2,65±0,93 [b]	0,229 [d]
Monosit (10^3/µL)	0,47±0,16 [b]	0,49±0,12 [b]	0,392 [d]
Hemoglobin (gr/dl)	13,37±1,56 [b]	15,30±1,27 [b]	**<0,001 [d,*]**
Hematokrit (%)	40,45±3,88 [b]	45,20±3,46 [b]	**<0,001 [d,*]**
Trombosit (10^3/µL)	309 [243-352] [a]	220 [190-271] [a]	**<0,001 [c,*]**
RDW (%)	13,50 [13-14,50] [a]	13,20 [12,70-13,80] [a]	**0,019 [c,*]**

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği.

Kadın ve erkek hastaların inflamatuar parametreleri karşılaştırıldığında, nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve Pan-İmmün İnflamatuar İndeks (PIV) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Ancak bazı inflamatuar indekslerde cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Monosit/lenfosit oranı (MLO) erkek hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı (**p=0,016).** Buna karşın, trombosit/lenfosit oranı (TLO) kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**p=0,002**). Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks (SII) değeri de kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**p=0,030**). (Tablo 14)

Tablo 14: Hastaların cinsiyete göre inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın Hastalar (n=55)	**Erkek Hastalar (n=65)**	**p**
NLO	1,68 [1,39-2,14] [a]	1,93 [1,37-2,48] [a]	0,248 [b]
MLO	0,15 [0,12-0,21] [a]	0,18 [0,15-0,22] [a]	**0,016 [b,*]**
TLO	114,00 [86,11-130,18] [a]	87,20 [67,50-114,17] [a]	**0,002 [b,*]**
SII	497,63 [369,09-722,35] [a]	401,78 [321,61-547,36] [a]	**0,030 [b,*]**
PIV	208,68 [175,59-314,01] [a]	202,76 [164,17-280,66] [a]	0,383 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, PIV: Pan-İmmün-İnflamatuar İndeks.

Çalışmada bazal insülin tedavisi alan hasta oranı %63,3 (n=76), bazal-bolus insülin tedavisi alan hasta oranı ise %36,7 (n=44) olarak belirlenmiştir. (Tablo 13) Hastaların başlanan insülin tedavisine göre antropometrik ve sosyodemografik

özellikleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (52,50 ± 10,98 yıl vs. 54,20 ± 11,30 yıl; p=0,419). Cinsiyet dağılımı da benzer olup, kadın ve erkek oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,949). Boy, kilo ve vücut kitle indeksi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,327; p=0,847; p=0,756). Yeni tanı diyabet oranı bazal insülin tedavisi alanlarda %22,4, bazal-bolus tedavi alanlarda %45,5 olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,008**). Diyabet süresi, bazal insülin tedavisi alan hastalarda medyan 7 [4–10] yıl, bazal-bolus tedavi alanlarda 6 [4–10] yıl olarak belirlenmiş olup, gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,525). Eğitim durumu açısından gruplar benzer olup, okur-yazar olmayan hasta oranı düşük düzeyde kalmış ve gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,668). Mesleki durum da benzer şekilde iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,902). Her iki grupta da en yüksek oran ücretli çalışanlardan oluşmuştur.(Tablo 15)

Tablo 15: Hastalara başlanan insülin tedavisinin antropometrik ve sosyodemografik özelliklere göre karşılaştırılması

	Bazal insülin tedavisi başlanan grup (n=76, %63,3)	**Bazal-Bolus insülin tedavisi başlanan grup (n=44, %36,7)**	**p**
Yaş (yıl)	52,50 ± 10,98 [a]	54,20 ± 11,30 [a]	0,419 [c]
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (n,%)	35 (%46,1) / 41 (%53,9)	20 (%45,5) / 24 (%54,5)	0,949 [d]
Boy (santimetre)	166,64 ± 9,96 [a]	168,52 ± 10,24 [a]	0,327 [c]
Kilo (kg)	84,32 ± 16,33 [a]	84,95 ± 19,32 [a]	0,847 [c]
VKİ (kg/m^2)	30,34 ± 5,28 [a]	29,99 ± 6,94 [a]	0,756 [c]
Yeni tanı Tip 2 DM **Bilinen Tip 2 DM'i olanlar**	17 (%22,4) 59 (%77,6)	20 (%45,5) 24 (%54,5)	**0,008 [d,*]**
Diyabet süresi (yıl) (Bilinen Tip 2 DM'i ı olanlar)	7 [4-10] [b]	6 [4-10] [b]	0,525 [e]
Eğitim durumu			
Okur-yazar değil	3 (%3,9)	3 (%6,8)	0,668 [f]
Okur-yazar	73 (%96,1)	41 (%93,2)	
Meslek			0,902 [c]
Çalışmıyor	29 (%38,2)	16 (%36,4)	
Ücretli çalışan	34 (%44,7)	19 (%43,2)	
Emekli	13 (%17,1)	9 (%20,5)	

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Independent T Testi, d: Chi-Square Test, e: Mann-Whitney U Test, f: Fisher's Exact Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Hastaların başlanan insülin tedavi türlerine göre kullandıkları antidiyabetik ilaçlar karşılaştırıldığında, kullanılan ilaç sayısı bazal insülin tedavisi alan hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (2 [1–3] vs. 1 [0–2]; **p=0,005**). Metformin kullanımı bazal insülin grubunda %67,1 (n=51), bazal-bolus grubunda ise %40,9 (n=18) oranında olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,005**). SGLT2 inhibitörleri de bazal insülin grubunda (%43,4; n=33), bazal-bolus grubuna (%20,5; n=9) kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla kullanılmıştır (**p=0,011**). Buna karşılık, DPP-4 inhibitörleri kullanımı bazal grupta %51,3 (n=39), bazal-bolus grubunda %34,1 (n=15) oranında olup bu fark istatistiksel sınırda bulunmuştur (p=0,067). Sülfonilüre (%21,1 vs. %13,6; p=0,312) ve pioglitazon (%7,9 vs. %9,1; p=1,000) kullanımı açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 16)

Tablo 16: Hastalara başlanan insülin tedavisinin kullandıkları oral antidiyabetik ilaç tedavilerine göre karşılaştırılması

	Bazal insülin tedavisi başlanan grup (n=76)	**Bazal-Bolus insülin tedavisi başlanan grup (n=44)**	**p**
Kullanılan ilaç sayısı	2 [1-3] [a]	1 [0-2] [a]	**0,005** [b,*]
Metformin	51 (%67,1)	18 (%40,9)	**0,005** [c,*]
DPP4 inhibitörü	39 (%51,3)	15 (%34,1)	0,067 [c]
SGLT2 inhibitörü	33 (%43,4)	9 (%20,5)	**0,011** [c,*]
Sülfonilüre	16 (%21,1)	6 (%13,6)	0,312 [a]
Pioglitazon	6 (%7,9)	4 (%9,1)	1,000 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test, c: Chi-Square Test, d: Fisher's Exact Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastaların başlanan insülin tedavi türüne göre komorbid hastalıkları incelendiğinde, bazal insülin tedavisi alan hastalarda komorbid hastalık varlığı, bazal-bolus tedavi grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (%81,6 vs. %59,1; **p=0,007**). Hiperlipidemi (%56,6 vs. %52,3; p=0,648), hipertansiyon (%48,7 vs. %31,8; p=0,072), koroner arter hastalığı (%17,1 vs. %6,8; p=0,110) ve kronik böbrek hastalığı (%3,9 vs. %9,1; p=0,259) sıklıkları iki tedavi grubu arasında anlamlı fark göstermemiştir. Bununla birlikte, hipotiroidi sıklığı bazal insülin tedavisi alan hastalarda (%15,8) bazal-bolus tedavi alan hastalara (%2,3) göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (**p=0,030**). (Tablo 17)

Tablo 17: Hastalara başlanan insülin tedavisinin komorbid hastalıklara göre karşılaştırılması

	Bazal insülin tedavisi başlanan grup (n=76)	Bazal-Bolus insülin tedavisi başlanan grup (n=44)	p
Komorbid hastalık varlığı	62 (%81,6)	26 (%59,1)	**0,007** [a,*]
Hiperlipidemi	43 (%56,6)	23 (%52,3)	0,648 [a]
Hipertansiyon	37 (%48,7)	14 (%31,8)	0,072 [a]
Koroner arter hastalığı	13 (%17,1)	3 (%6,8)	0,110 [a]
Hipotiroidi	12 (%15,8)	1 (%2,3)	**0,030** [b,*]
Kronik Böbrek Hastalığı	3 (%3,9)	4 (%9,1)	0,259 [b]

a: Chi-Square Test, b: Fisher's Exact Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Hastaların başlanan insülin tedavisine göre biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında, glikoz ve HbA1c değerlerinde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı (**p<0,001**, **p<0,001**). Bazal-Bolus insülin tedavisi alan hastalarda glikoz ve HbA1c değerleri, yalnızca bazal insülin tedavisi alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Buna karşın üre, kreatinin, ALT, AST, HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05). (Tablo 18)

Tablo 18: Hastalara başlanan insülin tedavisinin biyokimyasal parametrelere göre karşılaştırılması

	Bazal insülin tedavisi başlanan grup (n=76)	Bazal-Bolus insülin tedavisi başlanan grup (n=44)	p
Glikoz (mg/dl)	248,53±87,31 [a]	315,18±101,78 [a]	**<0,001** [c,*]
HbA1c (%)	10,70±1,42 [a]	12,36±1,17 [a]	**<0,001** [c,*]
Üre (mg/dl)	30 [26-38] [b]	29,50 [23-38,50] [b]	0,703 [d]
Kreatinin (mg/dl)	0,75 [0,66-0,92] [b]	0,80 [0,63-0,96] [b]	0,833 [d]
ALT (IU/L)	21,55 [14,05-36,37] [b]	19,50 [13,87-31,50] [b]	0,597 [d]
AST (IU/L)	18 [14,75-24] [b]	16,85 [12,25-22,82] [b]	0,214 [d]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	38,45 [34,12-45,25] [b]	37,55 [31,75-43,52] [b]	0,462 [d]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	112,13±37,33 [a]	121,96±42,15 [a]	0,188 [c]
Total Kolesterol (mg/dl)	197,90±42,27 [a]	205,11±49,98 [a]	0,409 [c]
Trigliserid (mg/dl)	203,95 [152-303,25] [b]	177,50 [126,80-251,55] [b]	0,231 [d]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Independent T Test, d: Mann-Whitney U Test.

Hastaların başlanan insülin tedavisine göre hemogram parametreleri karşılaştırıldığında, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve RDW değerleri açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 19)

Tablo 19: Hastalara başlanan insülin tedavisinin hemogram parametrelerine göre karşılaştırılması

	Bazal insülin tedavisi başlanan grup (n=76)	**Bazal-Bolus insülin tedavisi başlanan grup (n=44)**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	**7,74 [7,14-9,91] [a]**	**8,51 [7,08-9,39] [a]**	**0,933 [c]**
Nötrofil (10^3/µL)	**4,71 [3,90-5,75] [a]**	**4,89 [4,19-5,55] [a]**	**0,729 [c]**
Lenfosit (10^3/µL)	**2,81±0,93 [b]**	**2,64±0,92 [b]**	**0,360 [d]**
Monosit (10^3/µL)	**0,48±0,16 [b]**	**0,49±0,11 [b]**	**0,650 [d]**
Hemoglobin (gr/dl)	**14,44±1,74 [b]**	**14,36±1,67 [b]**	**0,800 [d]**
Hematokrit (%)	**43,21±4,54 [b]**	**42,69±4,03 [b]**	**0,531 [d]**
Trombosit (10^3/µL)	**252,50 [212,50-316,75] [a]**	**241 [205,25-316,25] [a]**	**0,759 [c]**
RDW (%)	**13,35 [12,80-14,10] [a]**	**13,20 [12,82-13,97] [a]**	**0,529 [c]**

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T Test. RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği.

Hastaların başlanan insülin tedavisine göre inflamatuar parametreleri karşılaştırıldığında, monosit/lenfosit oranı (MLO) açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,049). Bazal-Bolus insülin tedavisi alan hastalarda MLO değeri, yalnızca bazal insülin tedavisi alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO), Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks (SII) ve Pan-İmmün-İnflamatuar İndeks (PIV) açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05). (Tablo 20)

Tablo 20: Hastalara başlanan insülin tedavisinin inflamatuar parametrelere göre karşılaştırılması

	Bazal insülin tedavisi başlanan grup (n=76)	**Bazal-Bolus insülin tedavisi başlanan grup (n=44)**	**p**
NLO	1,78 [1,37-2,26] [a]	1,76 [1,46-2,55] [a]	0,546 [b]
MLO	0,16 [0,12-0,21] [a]	0,18 [0,14-0,23] [a]	**0,049 [b,*]**
TLO	95,37 [74,71-119,09] [a]	111,53 [72,78-128,08] [a]	0,225 [b]
SII	426,85 [345,15-612,25] [a]	485,95 [355,24-650,54] [a]	0,286 [b]
PIV	198,92 [149,89-274,52] [a]	212,98 [174,03-318,87] [a]	0,170 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, PIV: Pan-İmmün-İnflamatuar İndeks.

Hastaların insülin tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında, glisemik kontrol ve lipid profili açısından anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Ortalama glikoz düzeyi tedavi öncesi 272,97±97,92 mg/dL iken, tedavi sonrası 164,62±71,20 mg/dL'ye düşmüş; HbA1c düzeyi ise %11,31±1,55'ten %8,22±1,71'e gerilemiştir (**p<0,001**, **p<0,001**). (Tablo 21).

Üre düzeyinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir (**p=0,001**), ancak kreatinin düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (p>0,05). (Tablo 21).

ALT düzeyinde, medyan değer değişmese de üst sınırın anlamlı şekilde azalmasıyla birlikte, genel dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (**p=0,016**). AST düzeyi ise tedavi öncesi ve sonrası benzer kalmış, anlamlı fark göstermemiştir. (p>0,05) (Tablo 21)

Lipid profili incelendiğinde, HDL-kolesterol düzeyinde anlamlı bir artış (**p=0,011**), LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde ise anlamlı azalmalar saptanmıştır (**p=0,003, p<0,001, p<0,001**). (Tablo 21)

Tablo 21: İnsülin tedavisi öncesi ve sonrası 6. ayda hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	İnsülin tedavisi öncesi	**İnsülin tedavisi sonrası 6.ay**	**p**
Glikoz (mg/dl)	272,97±97,92 [a]	164,62±71,20 [a]	**<0,001 [c,*]**
HbA1c (%)	11,31±1,55 [a]	8,22±1,71 [a]	**<0,001 [c,*]**
Üre (mg/dl)	30 [24-38] [b]	33,50 [26-40,30] [b]	**0,001 [d,*]**
Kreatinin (mg/dl)	0,78 [0,65-0,93] [b]	0,81 [0,65-0,96] [b]	**0,116 [d]**
ALT (IU/L)	20,60 [14,02-35,92] [b]	21 [14,02-27,15] [b, ł]	**0,016 [d,*]**
AST (IU/L)	18 [13,50-23,75] [b]	18 [13-25,07] [b]	0,280 [d]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	38,20 [33,10-44,57] [b,ł]	39,95 [34,40-47] [b]	**0,011 [d,*]**
LDL-Kolesterol (mg/dl)	115,73±39,28 [a]	104,57±36,99 [a]	**0,003 [c,*]**
Total Kolesterol (mg/dl)	200,51±45,17 [a]	182,61±45,17 [a]	**<0,001 [c,*]**
Trigliserid (mg/dl)	198,50 [148,87-294,40] [b]	178,30 [149-205] [b]	**<0,001 [d,*]**

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Paired Sample Test, d: Wilcoxon Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). ł: Düşük olan değeri belirtmek için kullanılmıştır.

İnsülin tedavisi öncesi ve sonrası hemogram parametreleri karşılaştırıldığında, genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmediği görülmüştür (Tablo 20). Lökosit, nötrofil, lenfosit ve monosit düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası benzer olup, aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Ayrıca, hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeyinde de anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (p>0,05). Buna karşın, RDW değeri insülin tedavisi sonrasında anlamlı olarak artış göstermiştir. RDW medyan değeri tedavi öncesi %13,30 [12,80–14,10] iken, tedavi sonrası %13,50 [13,10–14,40] olarak bulunmuş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (**p<0,001**) (Tablo 22).

Tablo 22: İnsülin tedavisi öncesi ve sonrası 6. ayda hastaların hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	İnsülin tedavisi öncesi	**İnsülin tedavisi sonrası 6.ay**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	8,05 [7,09-9,72] [a]	8,33 [6,99-9,74] [a]	0,279 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	4,74 [4,09-5,71] [a]	5,00 [3,96-5,93] [a]	0,179 [c]
Lenfosit (10^3/µL)	2,75±0,93 [b]	2,69±0,85 [b]	0,315 [d]
Monosit (10^3/µL)	0,48±0,14 [b]	0,50±0,15 [b]	0,162 [d]
Hemoglobin (gr/dl)	14,41±1,70 [b]	14,33±1,78 [b]	0,509 [d]
Hematokrit (%)	43,02±4,35 [b]	42,86±4,69 [b]	0,638 [d]
Trombosit (10^3/µL)	245,50 [210-316,25] [a]	248 [197,25-299] [a]	0,096 [c]
RDW	13,30 [12,80-14,10] [a]	13,50 [13,10-14,40] [a]	**<0,001 [c,*]**

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Wilcoxon Test, d: Paired Sample Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği.

İnsülin tedavisi sonrası hastaların inflamatuar parametrelerinde genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) insülin tedavisi öncesinde 1,76 [1,38–2,41], sonrasında 1,85 [1,43–2,48] olarak bulunmuş; bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde, trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve sistemik immün inflamatuar indeks (SII) değerleri tedavi öncesi ve sonrası benzer kalmıştır (p>0,05). Pan-immün-inflamatuar indeks (PIV) değerinde gözlenen artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Bununla birlikte, yalnızca monosit/lenfosit oranı (MLO) değerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir. MLO medyan değeri insülin tedavisi öncesi 0,17 [0,13–0,22] iken, tedavi sonrası 0,18 [0,14–0,24] olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0,004**). (Tablo 23)

Tablo 23: İnsülin tedavisi öncesi ve sonrası 6. ayda hastaların inflamatuar parametrelerinin karşılaştırılması

	İnsülin tedavisi öncesi	**İnsülin tedavisi sonrası 6.ay**	**p**
NLO	1,76 [1,38-2,41] [a]	1,85 [1,43-2,48] [a]	0,240 [b]
MLO	0,17 [0,13-0,22] [a]	0,18 [0,14-0,24] [a]	**0,004 [b,*]**
TLO	97,73 [74,63-120,81] [a]	97,57 [74,39-120,89] [a]	0,393 [b]
SII	447,04 [348,16-619,60] [a]	463,17 [351,07-620,17] [a]	0,890 [b]
PIV	205,34 [166,77-285,60] [a]	229,75 [153,42-330,92] [a]	0,120 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Wilcoxon Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı, SII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, PIV: Pan-İmmün-İnflamatuar İndeks.

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO), Monosit-Lenfosit Oranı (MLO) ve Trombosit-Lenfosit Oranı (TLO) ile metabolik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler Tablo 22'de incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre, NLO ile incelenen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). MLO ile glikoz arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (**p=0,022**), ancak diğer parametrelerle MLO arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. TLO ise HDL-Kolesterol ile pozitif yönde anlamlı bir korelasyon göstermiştir (**p=0,031**) ve Trigliserid ile negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p=0,001**). Diğer biyokimyasal parametreler ile TLO arasındaki ilişkiler anlamlı değildir. (Tablo 24)

Tablo 24: Nötrofil-Lenfosit Oranı, Monosit-Lenfosit Oranı ve Trombosit-Lenfosit Oranı ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar analizi

Parametre	NLO		MLO		TLO	
	r	p	r	p	r	p
Glikoz	0,022	0,809	**0,208**	**0,022 ***	-0,072	0,437
HbA1c	0,009	0,919	0,042	0,648	-0,121	0,188
Üre	0,130	0,157	0,056	0,542	-0,122	0,184
Kreatinin	0,008	0,931	0,124	0,179	-0,178	0,052
ALT	-0,150	0,102	-0,036	0,700	-0,092	0,319
AST	-0,151	0,101	0,006	0,946	-0,171	0,062
HDL-Kolesterol	0,022	0,809	-0,071	0,444	**0,197**	**0,031***
LDL-Kolesterol	-0,078	0,397	-0,171	0,062	0,093	0,311
Total Kolesterol	-0,106	0,248	-0,172	0,060	-0,019	0,837
Trigliserid	-0,164	0,073	-0,103	0,263	**-0,289**	**0,001 ***

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit Lenfosit Oranı. r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman korelasyon. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks (SII) ve Pan-İmmün-İnflamatuar İndeks (PIV) ile metabolik ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler Tablo 23'te değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, SII ile AST (**p=0,008**) ve Trigliserid (**p=0,014**) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır. Diğer parametrelerle SII arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. PIV ile yapılan korelasyon analizinde ise AST ile negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (**p=0,041**), diğer parametrelerle PIV arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.(Tablo 25)

Tablo 25: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks ve Pan-İmmün-İnflamatuar İndeks ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar analizi

Parametre	SII		PIV	
	r	p	r	p
Glikoz	-0,025	0,788	0,114	0,215
HbA1c	-0,021	0,817	0,093	0,313
Üre	-0,002	0,981	-0,010	0,913
Kreatinin	-0,155	0,092	-0,101	0,271
ALT	-0,167	0,068	-0,145	0,115
AST	-0,240	0,008	-0,187	0,041
HDL-Kolesterol	0,140	0,128	0,055	0,548
LDL-Kolesterol	0,154	0,094	0,155	0,091
Total Kolesterol	0,085	0,356	0,112	0,223
Trigliserid	-0,224	0,014	-0,153	0,096

SII: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, PIV: Pan-İmmün-İnflamatuar İndeks. r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman korelasyon. * İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Tip 2 diabetes mellitus, yaygınlığı giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Tip 2 DM, pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonunda bozukluk ve/veya insülin direnci gelişmesiyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin progresif doğası gereği oral antidiyabetik ilaçlar zamanla yetersiz kalması veya zamanla gelişen komplikasyonlar, komorbiditeler nedeniyle insülin tedavisi başlanması gerekebilir. Periferik kan mononükleer hücreleri, bağışıklık sisteminin kritik bir bileşenidir. İnsülinin mononükleer hücreler üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda, mononükleer hücreler aracılı inflamasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda ilk kez insülin tedavisi başlanan Tip 2 diyabet hastalarında insülin tedavisi başlangıcındaki ve sonrası 6.aydaki kontrol vizitlerinde yapılan kan tetkiklerinden elde edilen sonuçlardan hesaplanan Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO), Monosit Lenfosit Oranı (MLO), Trombosit Lenfosit Oranı (TLO), Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks (Sİİ) ve Pan İmmün-İnflamatuar İndeks (PAİ) gibi inflamatuar parametreleri kullanarak, insülin tedavisinin Tip 2 diyabetiklerde inflamasyon üzerine olası etkilerini araştırdık.

Çalışmaya %45,8'i (n=55) kadın ve %54,2'si (n=65) erkek olmak üzere, ilk kez insülin tedavisi başlanan toplam 120 tip 2 diyabetik hasta alınmıştır. Tüm hasta grubunun yaş ortalaması 53,13±11,07 yıldı, kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. Yavuz DG ve ark.!nın insülin tedavisine başlanan 807 insülin kullanmamış tip 2 diyabet hastası üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %47,6!sı erkek ve yaş ortalaması 55,5±13,0 yıl bulunmuştur (62). Karabayraktar, T. ve ark'nın ilk kez insülin tedavisi başlanan 425 tip 2 diyabetik hastayı inceledikleri çalışmalarında hastaların yaş ortalaması 57,7±11,6 yıl ve %50,8'i erkek olarak saptanmıştır (63). Tsai ST. ve ark.'nın ilk kez insülin başlanan ve insülin rejimi olarak yalnızca uzun etkili insülin başlanan 2679 tip 2 diyabetik hastayı inceledikleri 11 Asya ülkesini içeren çalışmalarında, hastaların 49,8'i erkek ve yaş ortalaması 56,4 ± 11,2 yıl saptanmıştır (64). Ülkemizde yapılan TURDEP-2 çalışmasında diyabetin genel sıklığı erkeklerde kadınlardan hafifçe daha düşük bulunmuş olup, kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (5). Çalışmamızda ve literatürde yapılmış olan çalışmalarda tip 2 diyabetiklerde ilk kez

insüline geçişte cinsiyetler arasındaki oranlar yakın olmakla birlikte popülasyona, ırka, obezite gibi komorbid durumlara bağlı farklılık göstermesi beklenen bir durumdur. İlk kez insülin başlanan tip 2 diyabetli hastaların yaş ortalamalarının hem çalışmamızda hem ülkemiz ve globalde yapılan çalışmalarda benzer ve 50 yaş üzeri olması dikkat çekicidir. Bu durum tip 2 diyabetin ortalama tanı yaşı ve ortalama progresyon süresinin benzerliğini destekleyebilir.

Çalışmamızda ilk kez insülin tedavisi başlanan tip 2 diyabet hastalarımızın vücut kitle indeksi ortalaması 30,21±5,91 kg/m² olarak bulundu, yani hasta popülasyonumuz obez olarak saptandı. Kadın hastaların ortalama VKİ'si erkek hastalara göre anlamlı daha yüksekti (p=0,004). T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde kadınların %20,9'unun ve erkeklerin %13,7'sinin obez olduğu görülmektedir (65). Tsai ST. ve ark.'nın çalışmasında ilk kez insülin başlanan hastaların ortalama VKİ 26,1 ± 4,7 saptanmış (64). Rosenstock J. ve ark.'nın daha önce insülin kullanmamış tip 2 diyabet hastalarında haftalık insülin tedavileri ile ilk kez insülin başladıkları hastaları inceledikleri çalışmalarında hastaların ortalama VKİ 31,3±4,6 bulunmuştur (66). İlk kez insülin başlanan tip 2 diyabetli hasta gruplarının VKİ'ne göre farklılık olması makuldur. Yine etnik kökene, sosyo-kültürel yapıya, ek hastalıklara, cinsiyete, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarına göre bu durum değişiklik gösterebilir. Bizim çalışmamızın VKİ'ne göre obez olması hem diyabet-obezite birlikteliği açısından hem de ülkemizin Avrupa'da obezite prevelansı en yüksek ülke olması açısından dikkat çekicidir.

İlk kez insülin başlanan tip 2 diyabetli tüm hasta grubumuzun %30,8'i yeni tanı tip 2 diyabet hastasıydı, önceden tip 2 DM tanılı hastalarda ortalama diyabet süresi 7,46±4,35 yıl ve tüm hasta grubunun ortalama diyabet süresi 5,16±5,02 yıldı. Yavuz DG ve ark.!nın çalışmasında ortalama diyabet süresi 8,7±6,6 yıl, Tsai ST. ve ark'nın çalışmasında 9,3 ± 6,5 yıl ve Rosenstock J. ve ark.'nın çalışmasında ise 9,7±7,4 yıl olarak bulunmuştur (62,64,65). Çalışmamızda tüm hasta grubunda ortalama açlık plazma glikozu (APG) düzeyi 272,97±97,92 mg/dL, ortalama HbA1C düzeyi ise %11,31±1,55 olarak saptandı. Yavuz DG ve ark.!nın çalışmasında hastaların ortalama APG düzeyi 150.0 ± 62.0 mg/dl ve ortalama HbA1C düzeyi %11,2 ± 1,5, Tsai ST. ve ark'nın çalışmasında ortalama APG düzeyi 210,81 ± 63,06 mg/dl ve ortalama HbA1C düzeyi %9,8 ± 1,6 ve Rosenstock J. ve ark.'nın çalışmasında ise ortalama APG düzeyi 181 ± 42 mg/dl ve ortalama HbA1C düzeyi %8,02 ± 0,68 olarak bulunmuştur (62,64,65). Çalışmamızda ilk kez insülin başlanan

tip 2 diyabetiklerde diyabet yaşı literatüre göre daha düşük bulunduğu görünmektedir. Ancak hastaların glisemik göstergelerinden APG ve HbA1C düzeyleri literatürdeki çalışmalara göre daha yüksektir. Bu durum diyabet yaşı daha düşük olan hasta grubumuzun kan şekeri regülasyonunun daha kötü olduğunu ifade etmektedir. Bu değişkenlik, hasta grubumuzun tanı, tedavi ve takipler konusundaki uyumsuzluğundan kaynaklanabileceği gibi, sosyo-kültürel düzey, yeni tanı diyabet oranları, tanı ve tedaviye erişmedeki gecikme, klinik atalet ve hastalık progresyonuna etki edebilecek genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanabilir.

Katılımcıların oral antidiyabetik ilaç kullanımları incelendiğinde, kullanılan ortanca oral antidiyabetik ilaç sayısı **2 [0–3]** olarak bulunmuştur. Hastalarda en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla; metformin (%57,5), DPP-4 inhibitörleri (%45), SGLT2 inhibitörleri %35, sülfonilüreler (%18,3) ve pioglitazon (%8,3) olarak saptanmıştır. İnsülin tedavisi başlanan veya tip 2 diyabetiklerde genel OAD kullanım oranları üzerine güncel çalışmalar bulunmamakla birlikte, ilaçların keşfi ve kılavuzlardaki önerilere göre OAD kullanımları çalışmanın yapıldığı yıla göre de değişmektedir. Metforminin tip 2 DM tedavisinde halen ilk tercih ve en sık kullanılan OAD olduğunu bilmekteyiz. Son yıllarda diyabet tedavisi dışında kardiyovasküler ve renal ek yararları gösterilen SGLT-2 inhibitörlerinin kullanım oranlarının da giderek artması beklenmektedir ancak DPP-4 inhibitörlerinin daha uzun süredir piyasada olması, daha yüksek bir oranda kullanılıyor olmasını açıklayabilir. Sülfonilüreler, pioglitazon ise son yıllarda bireyselleştiirlmiş DM tedavisinde güncel kılavuzlarda tedavi algoritmalarında daha geri planda kalmaya başlamıştır (13,26).

Çalışmaya dâhil edilen 120 tip 2 diyabetli hastanın %73,3'ünde en az bir komorbid hastalık nedeniyle ilaç kullanımı mevcuttu ve en sık komorbid hastalıklar, hiperlipidemi (%55) ve hipertansiyondu (%42,5). Hashempour Z. ve ark.'nın 2025 yılında yayınladıkları diyabette dislipideminin dünya genelindeki yaygınlığını inceledikleri kapsamlı bir meta-analizde, diyabetiklerde dislipidemi sıklığı %60-65,6 olarak bildirilmiştir (67). Literatürde tip 2 diyabetiklerde HT sıklığı %50-80 olarak bildirilmektedir (68). TEMD Hipertansiyon Çalışması'nda ülkemizde tip 2 DM'li hastalarda hipertansiyon sıklığı %67,5 bulunmuştur (69). Çalışmamızda tip 2 diyabetli hasta grubumuzda hiperlipidemi ve hipertansiyon sıklığı literatürde göre düşük saptanmıştır. Ancak hasta grubunun lipid profiline bakıldığında; ortalama LDL:115,73±39,28 mg/dL, ortalama Total kolesterol:200,51±45,17 mg/dL, medyan Trigliserid:198,50 [148,87–294,40] mg/dL ve medyan HDL:38,20 [33,10–44,57]

mg/dL olarak bulundu. Diyabetik hastalarda dislipidemi, kardiyovasküler risklere göre sınıflandırılmaktadır ve çalışma popülasyonumuzun ortalama lipid değerlerinin optimal hedef değerlerden yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızın retrospektif ve hasta dosyasına dayanarak komorbid hastalıkları saptamış olmamız, HT açısından kan basıncı ölçümlerne dayanmaması, yeni tanı DM hastalarımız olması, hiperlipideminin güncel kılavuzlardaki değerlere göre optimize edilmiş verilerle göre sunulmamış olması bunun nedenleri olarak düşünülmektedir.

Tip 2 DM nedeniyle ilk kez insülin başlanan hasta grubumuzda başlanan insülin tedavi rejimlerini incelediğimizde, bazal insülin tedavisi başlanan hasta oranı % 63,3, bazal-bolus insülin tedavisi başlanan hasta oranı ise %36,7 olarak bulunmuştur. Bazal-bolus insülin tedavisi başlanan hastaların ortalama HbA1C ve APG düzeyleri, yalnızca bazal insülin başlanan gruptan anlamlı daha yüksekti. Kılavuzlarda insülin tedavisinde geçişte ilk önerilen insülinler bazal insülin tedavisidir, bazal insülinle regüle edilemeyen, tokluk kan şekerleri yüksek olan veya daha kötü glisemik kontrole sahip kişilerde bazal-bolus insülin tedavisi uygulanır (26). Bu nedenle hasta grubumuzda yalnızca bazal insülin rejimi başlanma oranları daha yüksektir.

Çalışmamızda hastaların insülin tedavisi öncesi ve insülin tedavisi sonrası 6.ay inflamatuar parametreleri incelendiğinde; nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, sistemik immün inflamatuar indeks ve pan-immün-inflamatuar indeks değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. İnsülin tedavisi öncesi ve insülin tedavisi sonrası 6.ay hemogram parametreleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişim izlenmedi. Medyan monosit lenfosit oranı değerinin ise, insülin tedavisi sonrası 6. ayda anlamlı olarak arttığı bulundu ($p=0,004$). Bu inflamatuar parametreler ile glisemik biyokimyasal testler arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde; NLO, TLO, SII ve PIV ile anlamlı ilişki saptanmadı, MLO ile açlık plazma glikozu arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($p=0,022$). Periferik kan mononükleer hücreleri, bağışıklık sisteminin kritik bir bileşenidir ve esas olarak lenfositler ve monositlerden oluşur. İnsülinin mononükleer hücreler üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda, mononükleer hücrelerdeki proinflamatuar transkripsiyon faktörlerini ve bunlar tarafından düzenlenen sonraki inflamatuar medyatörleri baskılayarak mononükleer hücreler aracılı inflamasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (70). Yine bazı fare deneyi çalışmaları insülinin pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek, anti-inflamatuar etkiler

gösterdiğini ortaya koymuştur (71,72). Literatürde her ne kadar tip 2 DM hastalarında insülinin rutin testlerden türetilen inflamatuar parametreler üzerine etkisini kanıtlayan kesin veriler olmasa da genel olarak insülinin glikoz homestazını sağlarken anti-inflamatuar etkisi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda insülin tedavisi sonrası 6. aydaki hemogram parametrelerinden türetilen inflamatuar parametrelerde insülin tedavisinin anlamlı değişiklik oluşturmadığını saptadık. İnsülinin anti-inflamatuar etkisini, glisemik regülasyonu sağlarken hipergliseminin olumsuz etkilerini azaltarak ve rutinde ölçemediğimiz moleküler düzeylerde gösteriyor olması çok muhtemeldir. İnsülinin bu etkisi hemogram sonuçlarından türetilen inflamatuar parametrelere yansımamış olabilir. İleri inflamatuar testlerin kullanıldığı, çok merkezli ve daha kapsamlı çalışmalarda daha farklı sonuçlar elde edilebilir.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın tek merkezli olması, hasta sayımızın az olması, inflamasyon göstergesi ileri testler kullanılmaması, hastaların insülin tedavisi ile başka medikasyonlar da alıyor olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak belirtilebilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada ilk kez insülin tedavisi başlanan tip 2 diyabet hastalarında insülin tedavisi başlangıcındaki ve insülin tedavisi sonrası 6.aydaki yapılan kan tetkiklerinden elde edilen sonuçlardan hesaplanan Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO), Monosit Lenfosit Oranı (MLO), Trombosit Lenfosit Oranı (TLO), Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks (Sİİ) ve Pan İmmün-İnflamatuar İndeks (PAİ) gibi inflamatuar parametreleri kullanarak, insülin tedavisinin Tip 2 diyabetiklerde inflamatuar parametreler üzerine olası etkilerini araştırdık.

Çalışmmıza %45,8'i kadın ve %54,2'si erkek olmak üzere, ilk kez insülin tedavisi başlanan toplam 120 tip 2 diyabetik hastası dahil edilmiştir. Tüm hasta grubunun yaş ortalaması 53,13±11,07 yıldı, kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda ilk kez insülin tedavisi başlanan tip 2 diyabet hastalarımızın vücut kitle indeksi ortalaması 30,21±5,91 kg/m² olarak bulundu. Kadın hastaların ortalama VKİ'si erkek hastalara göre anlamlı daha yüksekti.

Çalışmaya dâhil edilen 120 tip 2 diyabetli hastanın %73,3'ünde en az bir komorbid hastalık mevcuttu ve en sık komorbid hastalıklar, hiperlipidemi (%55) ve hipertansiyondu (%42,5).

Tüm hasta grubunun %30,8'i yeni tanı tip 2 diyabet hastasıydı, önceden tip 2 DM tanılı hastalarda ortalama diyabet süresi 7,46±4,35 yıldı. Çalışmamızda tüm hasta grubunda ortalama açlık plazma glikozu (APG) düzeyi 272,97±97,92 mg/dL, ortalama HbA1C düzeyi ise %11,31±1,55 olarak saptandı. Tüm hasta grubunda oral antidiyabetik ilaç kullanımları incelendiğinde, kullanılan ortanca oral antidiyabetik ilaç sayısı **2 [0–3]** olarak bulunmuştur. Hastalarda en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla; metformin (%57,5), DPP-4 inhibitörleri (%45), SGLT2 inhibitörleri %35, sülfonilüreler (%18,3) ve pioglitazon (%8,3) olarak saptanmıştır.

Tip 2 DM nedeniyle ilk kez insülin başlanan hasta grubumuzda başlanan insülin tedavi rejimlerini incelediğimizde, bazal insülin tedavisi başlanan hasta oranı %63,3, bazal-bolus insülin tedavisi başlanan hasta oranı ise %36,7 olarak bulunmuştur. Bazal-bolus insülin tedavisi başlanan hastaların ortalama HbA1C ve APG düzeyleri, yalnızca bazal insülin başlanan gruptan anlamlı daha yüksekti.

Çalışmamızda hastaların insülin tedavisi öncesi ve insülin tedavisi sonrası 6.ay inflamatuar parametreleri incelendiğinde; nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, sistemik immün inflamatuar indeks ve pan-immün-inflamatuar indeks değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. İnsülin tedavisi öncesi ve insülin tedavisi sonrası 6.ay hemogram parametreleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişim izlenmedi. Medyan monosit lenfosit oranı değerinin ise, insülin tedavisi sonrası 6. ayda anlamlı olarak arttığı bulundu. Bu inflamatuar parametreler ile glisemik biyokimyasal testler arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde; NLO, TLO, SII ve PIV ile anlamlı ilişki saptanmadı, MLO ile açlık plazma glikozu arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu.

İlk kez insülin tedavisi başlanan tip 2 diyabet hastalarında insülin tedavisi başlangıcındaki ve sonrası 6.aydaki Nötrofil Lenfosit Oranı, Monosit Lenfosit Oranı, Trombosit Lenfosit Oranı, Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks ve Pan İmmün-İnflamatuar İndeks gibi inflamatuar parametreleri kullanarak, insülin tedavisinin tip 2 diyabetiklerde inflamatuar parametreler üzerine olası etkilerini araştırdığımız çalışmamızda, insülin tedavisi sonrası 6. aydaki hemogram parametrelerinden türetilen inflamatuar parametrelerde insülin tedavisinin anlamlı değişiklik oluşturmadığını saptadık. İnsülinin anti-inflamatuar etkisini, glisemik regülasyonu sağlarken hipergliseminin olumsuz etkilerini azaltarak ve rutinde ölçemediğimiz moleküler düzeylerde gösteriyor olması muhtemeldir. İleri inflamatuar testlerin kullanıldığı, çok merkezli ve daha kapsamlı çalışmalarda daha farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Bmj. 2000;321(7258):405-412.
2. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis G-A, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. Eur Cardiol Rev. 2019;14(1):50.
3. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2970–2973.
4. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. The Lancet. 2010;376(9739):431-439.
5. Ma C, Liu WY, Cui Q, Gu CH, Dou YW, Zhao R, et al. Effects of intensive insulin therapy on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. Zhonghua Waike Zazhi. 2008;46:443–445.
6. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1419–1422.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(1 Suppl 1):27-49.
8. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. Erişim adresi: https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/ Erişim Tarihi: 15.11.2025
9. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al; 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.
10. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, Perfekt R, Lahti K, Nissén M, et al; Botnia study group. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. Diabetes. 2005;54(1):166-174.
11. Malhan S, Öksüz E, Babineaux SM, Ertekin A, Palmer JP. Assessment of the Direct Medical Costs of Type 2 Diabetes Mellitus and its Complications in Turkey. Turk Jem 2014;2:39-43.
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD), Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2024;s16.

13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):181-206.
14. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. Cleve Clin J Med. 2017;84(7 Suppl 1):S15.
15. Ruszkiewicz K, Jagielski P, Traczyk I. Glycaemic control and awareness among diabetic patients of nutrition recommendations in diabetes. Rocz Panstw Zakl Hig. 2020;71(2).
16. Harris S. Nutrition and diet in type 2 diabetes management. Br J Nurs. 2025; 17;34(8):S11-S18.
17. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Diabetes Care. 2011;34(1):14-19.
18. Lin SH, Cheng PC, te Tu S, Hsu SR, Cheng YC, Liu YH. Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cohort study. PeerJ. 2018;6:e4578.
19. Rao V, Rao LBV, Tan SH, Candasamy M, Bhattamisra SK. Diabetic nephropathy: an update on pathogenesis and drug development. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2019;13(1):754-762.
20. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care. 2017 Jan;40(Suppl 1):S64-S74.
21. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. Diabetes. 2002;51(suppl_3):368-376.
22. Group UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet. 1998;352(9131):837-853.
23. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE--Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. Diabet Med. 2005;22(7):882-888.
24. Rao V, Rao LBV, Tan SH, Candasamy M, Bhattamisra SK. Diabetic nephropathy: an update on pathogenesis and drug development. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2019;13(1):754-762.
25. Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R, Massi-Benedetti M, Charbonnel B. PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: results of the PROactive study. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(4):355-370.
26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD), Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2024. Erişim adresi: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf. Erişim tarihi:15.11.2025

27. Brunton S. GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: is one approach more successful or preferable than the other? Int J Clin Pract. 2014;68(5):557-567.
28. Kalra S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: a review of their basic and clinical pharmacology. Diabetes Therapy. 2014;5(2):355-366.
29. Tikkanen I, Chilton R, Johansen OE. Potential role of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(2):81-86.
30. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type. 2:1834-1844.
31. Donner T, Munoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. J Clin Endocrinol. 2012;97(5):1405-1413.
32. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. Am J Ther. 2020;27(1):e71-78.
33. Davidson JA. New injection recommendations for patients with diabetes. Diabetes Metab. 2010;36:S2.
34. Patil M, Sahoo J, Kamalanathan S, Selviambigapathy J, Balachandran K, Kumar R, et al. Assessment of insulin injection techniques among diabetes patients in a tertiary care centre. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2017;11:53-56.
35. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, et al. New insulin delivery recommendations. Içinde: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier; 2016. s. 1231-1255.
36. Tandon N, Kalra S, Balhara YPS, Baruah MP, Chadha M, Chandalia HB, et al. Forum for injection technique and therapy expert recommendations, India: the Indian recommendations for best practice in insulin injection technique, 2017. Indian J Endocrinol Metab. 2017;21(4):600.
37. Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, Jorgensen C, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. Diabetes Care. 2008;31(9):e65.
38. Herdman ML, Larck C, Schliesser SH, Jelic TM. Biological contamination of insulin pens in a hospital setting. American journal of health-system pharmacy. 2013;70(14):1244-128.
39. Gentile S, Grassi G, Armentano V, Botta A, Cucco L, De Riu S, et al. AMD OSDI consensus on injection techniques for people with diabetes mellitus. Med Clin Rev. 2016;2(3):34.
40. Ariza-Andraca CR, Altamirano-Bustamante E, Frati-Munari AC, Altamirano Bustamante P, Graef-Sánchez A. Delayed insulin absorption due to subcutaneous edema. Arch Invest Med (Mex). 1991;22(2):229-233.
41. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-1343.
42. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a review. Curr Diabetes Rev. 2017;13(3):315-321.

43. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. Diabetol Metab Syndr. 2013;5(1):1-10.
44. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(12):1240-1247.
45. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016;65(2):20-29.
46. Lim S. Metabolic acidosis. Acta Med Indones. 2007;39(3):145-150.
47. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus–mechanisms, management, and clinical considerations. Circulation. 2016;133(24): 2459-2502.
48. Reddy MA, Das S, Zhuo C, Jin W, Wang M, Lanting L, et al. Regulation of vascular smooth muscle cell dysfunction under diabetic conditions by miR 504. Arterioscler Thromb 10.1161/atvbaha.115.306770. Vasc Biol. 2016;36(5):864-873.
49. Phipps MS, Jastreboff AM, Furie K, Kernan WN. The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes. Curr Diab Rep. 2012;12(3):314-323.
50. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Li JX, Dou JT. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. J Diabetes. 2017;9(2):133- 140.
51. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. Semin Vasc Surg. 2018;31(2-4):43-48.
52. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26:881-885.
53. Akhtar M, Taha NM, Nauman A, Mujeeb IB, Al-Nabet ADM. Diabetic kidney disease: Past and present. Adv Anat Pathol. 2020;27(2):87-97.
54. Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications and metabolic memory: The 2020 Edwin Bierman Award Lecture. Diabetes. 2021;70(2):328-337.
55. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020 Feb 4;75(4):422-434.
56. Zhao L, Zou Y, Liu F. Transforming growth factor-beta1 in diabetic kidney disease. Front Cell Dev Biol. 2020;8:Article 187.
57. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306.

58. Neuen BL, Young T, Heerspink HJ, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(11):845-854. doi:10.1016/s2213 8587(19)30256-6.
59. Wang M, Wang Y, Xie T, Zhan P, Zou J, Nie X, Shao J, Zhuang M, Tan C, Tan J. Prostaglandin E2/EP2 receptor signalling pathway promotes diabetic retinopathy in a rat model of diabetes. Diabetologia. 2019;62:335-348.
60. Singh U, Sharma R, Kumar R. An Overview on Diabetic Neuropathy. Curr Diabetes Rev. 2025;21(7):29-42.
61. Donath MY, Drucker DJ. Obesity, diabetes, and inflammation: Pathophysiology and clinical implications. Immunity. 2025;58(10):2373-2382.
62. Yavuz DG, Ozcan S, Deyneli O. Adherence to insulin treatment in insulin-naïve type 2 diabetic patients initiated on different insulin regimens. Patient Prefer Adherence. 2015;9:1225-1231.
63. Karabayraktar, T., Tekin, B., Tekin, S., & Sargin, M.. Therate of insulin non persistenceamong patients with type II diabetes who were first started on insulin treatment. Turkiye Klinikleri J Med Sci, 2017;37(3), 124-129.
64. Tsai ST, Pathan F, Ji L, Yeung VT, Chadha M, Suastika K, Son HS, Tan KE, Benjasuratwong Y, Nguyen TK, Iqbal F. First insulinization with basal insulin in patients with Type 2 diabetes in a real-world setting in Asia. J Diabetes. 2011;3(3):208-216.
65. T.C.Sağlık Bakanlığı – Sağlık İçin Obezite İle Mücadele. Erişim adresi: https://www.saglik.gov.tr/TR,11692/obezite.html#:~:text=Kal%C4%B1tsal%20olarak%20da%20ge%C3%A7ebilen%20obezite,obezite%20oran%C4%B1%20%17'dir. Erişim tarihi: 22.11.2025
66. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, Silver R, Begtrup K, Hansen MV, et al. NN1436-4383 Investigators. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. N Engl J Med. 2020;383(22):2107-2116.
67. Hashempour Z, Esmaeili F, Tabatabaei-Malazy O, Mosallanejad A, Panahi G. Worldwide Prevalence of Dyslipidemia in Diabetes: An Umbrella Overview of the Meta-Analysis Studies. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2025 May 26. doi: 10.2174/0118715303375795250521041740.
68. Jia G, Sowers JR. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. Hypertension. 2021;78(5):1197-1205.
69. Sabuncu T, Sonmez A, Eren MA, Sahin I, Çorapçioğlu D, Üçler R, et al; TEMD Study Group. Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nationwide SurvEy of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Hypertension Study). Prim Care Diabetes. 2021;15(2):332-339.
70. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese

subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3257–3265.

71. Chen Q, Yu W, Shi J, Shen J, Gao T, Zhang J, Xi F, Li J, Li N. Insulin alleviates the inflammatory response and oxidative stress injury in cerebral tissues in septic rats. J Inflamm (Lond). 2014;11:18.

72. Sun Q, Li J, Gao F. New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance. World J Diabetes. 2014;5(2):89-96.