



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT2 İnhibitörlerinin,  
DPP-IV İnhibitörleri ve Pioglitazon ile Karşılaştırmalı  
Olarak Kalp Hızı Değişkenliği ve BDNF Serum  
Seviyeleri Üzerine Etkileri**

Doktora Tezi

**Ayşe Naciye Erbakan**

Ağustos 2024



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT2 İnhibitörlerinin,  
DPP-IV İnhibitörleri ve Pioglitazon ile Karşılaştırmalı  
Olarak Kalp Hızı Değişkenliği ve BDNF Serum  
Seviyeleri Üzerine Etkileri**

Doktora Tezi

**Ayşe Naciye Erbakan**

Danışman

**Prof. Dr. Mehmet Sargın**

Ağustos 2024

## TEZ JÜRİSİ ONAYI

Ayşe Naciye Erbakan tarafından hazırlanan "Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT2 İnhibitörlerinin, DPP-IV İnhibitörleri ve Pioglitazon ile Karşılaştırmalı Olarak Kalp Hızı Değişkenliği ve BDNF Serum Seviyeleri üzerine Etkileri " başlıklı bu Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı'nda hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

### JÜRİ ÜYELERİ

### İMZA

#### Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet Sargın  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

#### Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet Ağırbaşı  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Nazmiye Özbilgin  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Refik Demirtunç  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tez Savunma Tarihi: 15/08/2024

# BEYANLAR

## Yazım ve Kaynak Gösterme Kılavuzu Beyanı

Danışmanlığımda yazılan bu tezin Vancouver yazım ve kaynak gösterme kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak yapılandırıldığı ve bu kılavuzun metin içi kaynak gösterme standartlarının bu tezde tutarlı olarak uygulandığı tarafımdan incelenerek teyit edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Mehmet Sargın

## Etik İkelere Sadakat Beyanı

Hazırladığım bu tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

İmza

Ayşe Naciye Erbakan

## ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitim sürecimden itibaren her daim desteğini esirgemeyen, 20 yılı aşkın süredir hem hocam hem de mentörüm olarak gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora sürecinde daha yakından tanıma şansını bulduğum, eğitimim ve tezim sürecinde desteğini esirgemeyen, her daim rehberliği ile bana yol gösteren danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Sargın' a en derin şükranlarımı sunarım. Hem Aytekin Oğuz hocam hem de Mehmet Sargın hocam sayesinde bu zorlu süreç hayatımızın keyifli ve zevkli dönemi haline gelmiştir.

Üniversite yıllarımın vazgeçilmesi, merhameti ve ilmiyle her zaman kalbimde yeri olan sevgili danışman hocam Prof. Dr. Nazmiye Özbilgin' e de doktora tez sürecindeki destekleri için ayrıca teşekkür etmek istiyorum.

Doktora süresince şevkle ve sevgiyle ilgi ve bilgilerini paylaşan ve doktora grubumuzun bir aile haline dönüşmesine vesile olan sayın hocalarımız Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu, Prof. Dr. Banu Meşçi, Prof. Dr. Mehmet Ağırbaşı, Prof. Dr. Mustafa Kanat ve Doç. Dr. Bülent Can'a şükranlarımı sunarım.

İyi ve kötü günleri birlikte paylaştığım, dostlukları ve destekleriyle beraber bulunduğumuz ortamı daima renklendiren ve bir yuvaya dönüştüren, öğrenme isteği ve azmiyle bir araya gelmiş olan doktora arkadaşlarımın her birine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Maddi ve manevi tüm varlıkları ile her zaman yanımda olan, ilmi her zaman el üstünde tutan ve teşvik eden başta merhum babam Kemalettin Erbakan ve sevgili annem Güner Erbakan olmak üzere vazgeçilmezlerim olan sevgili kardeşlerime minnetlerimi sunarım.

Dr. Ayşe Naciye Erbakan

## ÖZET

### Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT2 İnhibitörlerinin, DPP-IV İnhibitörleri ve Pioglitazon ile Karşılaştırmalı Olarak Kalp Hızı Değişkenliği ve BDNF Serum Seviyeleri Üzerine Etkileri

Erbakan, Ayşe Naciye

Doktora Tezi, Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Sargın

Ağustos, 2024

**Amaç:** Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin, DPP-IV inhibitörleri ve pioglitazon ile karşılaştırmalı olarak kalp hızı değişkenliği (HRV) ve beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) serum düzeyleri üzerindeki etkilerini incelemek ve bu ilaçların kardiyak otonomik nöropati üzerindeki potansiyel koruyucu etkilerini değerlendirmektir.

**Metod:** Çalışmaya, tip 2 diyabet tanılı, nöropatisi veya aritmisi olmayan, nispeten sağlıklı kabul edilebilecek hastalar dahil edilmiştir. Hastalar, 6 aylık SGLT2 inhibitörü, DPP-IV inhibitörü veya pioglitazon tedavi süresince HRV parametreleri ve BDNF seviyeleri açısından izlenmiştir. Veriler, 24 saatlik EKG ritim Holter cihazı ile HRV ölçümleri ve ELISA yöntemi ile serum BDNF seviyelerinin belirlenmesi yoluyla elde edilmiştir.

**Bulgular:** SGLT2 inhibitörlerinin HRV parametreleri üzerinde, DPP-IV inhibitörleri ve pioglitazon gruplarına kıyasla anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, SGLT2 inhibitörleri kullanan hastalarda 6. ayın sonunda serum BDNF düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmezken, kontrol grubunda BDNF seviyelerinde anlamlı bir azalma kaydedilmiştir.

**Sonuç:** SGLT2 inhibitörleri, kardiyak otonom nöropatisi olmayan tip 2 diyabetli hastalarda HRV parametreleri üzerinde kontrol gruplarına göre anlamlı bir avantaj sağlamamış, ancak BDNF seviyelerinde kontrol grubunun aksine değerler stabil seyretmiştir. Bu bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin diyabet tedavisinde nörotrofik faktörler ve otonomik fonksiyonlar üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 2 diyabet, HRV, BDNF, kardiyak otonomik nöropati, SGLT2 inhibitörleri

## ABSTRACT

### Effects of SGLT2 Inhibitors on Heart Rate Variability and Serum BDNF Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Comparative Study with DPP-IV Inhibitors and Pioglitazone

Erbakan, Ayşe Naciye

PhD Thesis, Nutrition and Metabolism Department

Advisor: Prof. Dr. Mehmet Sargin

August, 2024

**Objective:** To investigate the effects of SGLT2 inhibitors compared with DPP-IV inhibitors and pioglitazone on heart rate variability (HRV) and serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with type 2 diabetes and to evaluate the potential protective effect of these drugs on cardiac autonomic neuropathy.

**Methods:** The study included relatively healthy patients with type 2 diabetes mellitus without neuropathy or cardiac arrhythmias. Patients were monitored for HRV parameters and BDNF levels during 6 months of treatment with SGLT2 inhibitors, DPP-IV inhibitors or pioglitazone. Data were obtained by HRV measurements using a 24-hour ECG rhythm Holter device and determination of serum BDNF levels by ELISA.

**Results:** No significant difference in HRV parameters was found in the HRV parameters of SGLT2 inhibitors compared to the DPP-IV inhibitors and pioglitazone group. However, no significant change in serum BDNF levels was observed in the patients taking SGLT2 inhibitors after 6 months, while a significant decrease in BDNF levels was observed in the control group.

**Conclusion:** SGLT2 inhibitors did not provide a significant benefit over the control group in type 2 diabetic patients with no cardiac autonomic neuropathy in terms of HRV parameters, but BDNF levels remained stable in contrast to the control group. These results suggest that further studies are needed to better understand the effects of SGLT2 inhibitors on neurotrophic factors and autonomic functions in the treatment of diabetes.

**Keywords:** type 2 diabetes, HRV, BDNF, cardiac autonomic neuropathy, SGLT2 inhibitors

---

## İÇİNDEKİLER

---

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. TİP 2 DİYABETE GENEL BAKIŞ .....	2
2.2. DİYABETİK NÖROPATİ.....	3
2.3. KARDİYAK OTONOMİK NÖROPATİ (KON).....	3
2.4. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ( HEART RATE VARIABILITY-HRV) .....	6
2.4.1. HRV'nin Ölçülmesi ve Parametreler .....	6
2.4.2. HRV'nin Klinik Önemi.....	7
2.4.3. HRV'yi Etkileyen Faktörler .....	7
2.5. BEYİN TÜREVLİ NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF) .....	8
2.5.1. Beyin Dışında BDNF' nin Salındığı Yerler ve Depolanması.....	9
2.5.2. BDNF'nin Beyin Dışındaki Etkileri.....	9
2.5.3. BDNF Seviyelerini Artıran Durumlar .....	10
2.6. SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ.....	11
2.6.1. Genel Bilgiler.....	11
2.6.2. SGLT2 İnhibitörlerinin Otonomik Nöropati Üzerine Etkileri.....	12
2.7. DPP-IV İNHİBİTÖRLERİ.....	12
2.7.1. Genel Bilgiler.....	12
2.7.2. DPP-IV İnhibitörlerinin Otonomik Nöropati Üzerine Etkileri .....	13
2.8. PİOGLİTAZON.....	13
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>14</b>
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI.....	14
3.1.1. Gözlemsel Çalışma Modeli ve Vaka-Kontrol Tasarımı .....	14
3.1.2. Örneklem Belirlenmesi.....	14
3.1.3. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	14
3.1.4. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri .....	15
3.1.5. Veri Toplama Yöntemleri.....	15
3.1.6. Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Veriler.....	16
3.1.7. 24 Saatlik Holter Ölçümü .....	17
3.1.8. Biyolojik Örneklerin İncelenmesi .....	17
3.1.8.1. BDNF Ölçümleri .....	17
3.1.9. Çalışmanın Sonlanım Noktaları .....	18
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER .....	18
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b> .....	<b>31</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>38</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>52</b>
EK 1. Etik Kurul Onay Formu .....	52

---

## TABLO LİSTESİ

---

<b>Tablo 1:</b>	Deney ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	20
<b>Tablo 2:</b>	Deney ve Kontrol Gruplarının Başlangıç Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	21
<b>Tablo 3:</b>	Deney ve Kontrol Gruplarının 6. ay Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	22
<b>Tablo 4:</b>	Kontrol Grubu Tedavi Yöntemlerinin Başlangıç Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	22
<b>Tablo 5:</b>	Kontrol Grubu Tedavi Yöntemlerinin 6. ay Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	23
<b>Tablo 6:</b>	Deney ve Kontrol Gruplarının Başlangıç BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	24
<b>Tablo 7:</b>	Deney ve Kontrol Gruplarının 6. Ay BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	24
<b>Tablo 8:</b>	Kontrol Grubu Tedavi Yöntemlerinin Başlangıç BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 9:</b>	Kontrol Grubu Tedavi Yöntemlerinin 6. ay BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 10:</b>	Tüm Katılımcıların Başlangıç ve 6.Ay Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	26
<b>Tablo 11:</b>	Deney Grubunun Başlangıç ve 6.Ay Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 12:</b>	Kontrol Grubunun (DPP-IV+PİO) Başlangıç ve 6. ay Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 13:</b>	Deney Grubunun Başlangıç ve 6. Ay BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 14:</b>	Kontrol Grubunun Başlangıç ve 6. ay BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	30

---

## KISALTMALAR

---

<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association)
<b>AGE</b>	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspart Aminotransferaz
<b>B12</b>	: B12 Vitamini
<b>BDNF</b>	: Beyin Rüevli Nörotrofik Faktör (Brain Derived Neurotrophic factor)
<b>CKD-EPI</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği Denklemi
<b>DON</b>	: Diyabetik Otonom Nöropati
<b>DPP-IV inhibitörleri</b>	: Dipeptidil Peptidaz-IV İnhibitörleri
<b>DR.</b>	: Doktor
<b>EDTA</b>	: Etilendiamintetraasetik Asit
<b>eGFR</b>	: Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>ELISA</b>	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>GIP</b>	: Gastrik İnhibitör Peptit
<b>GLP-1</b>	: Glukagon Benzeri Peptit-1
<b>HbA1c</b>	: Hemogloblin A1c
<b>HDL</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipopotein
<b>HDL-K</b>	: Yüksek Yoğunluklu Lipopotein İçeren Kolesterol
<b>HF</b>	: Yüksek Frekans ( High Frequency)
<b>HL</b>	: Hiperlipidemi
<b>HOMA-IR</b>	: İnsülin Direncinin Homeostatik Değerlendirmesi
<b>HRV</b>	: Kalp Hızı Değişkenliği ( Heart Rate Variability)
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IQR</b>	: Çeyrekler Arası Aralık

<b><sup>123</sup>I-mIBG</b>	: İyot 123 ile İşaretlenen Meta-İyodobenzilguanidin
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>KON</b>	: Kardiyak Otonomik Nöropati
<b>KORT</b>	: Kardiyak Otonom Refleks Testleri
<b>LDL-K</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein İçeren Kolesterol
<b>LF</b>	: Düşük Frekans (Low Frequency)
<b>m<sup>2</sup></b>	: Metrekare
<b>mg/dl</b>	: Miligram Bölü Desilitre
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mL/dk</b>	: Mililitre Bölü Dakika: Mililitre
<b>MTF</b>	: Metformin
<b>NADH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrit
<b>NASH</b>	: Alkolik Olmayan Steatohepatit
<b>ng/mL</b>	: Nanogram Bölü Mililitre
<b>Ort. ± SS</b>	: Ortalama ve Standart Sapma
<b>OSAS</b>	: Obstrüktif Uyku Apnesi (Obstructive Sleep Apnea Syndrome)
<b>OSS</b>	: Otonom Sinir Sistemi
<b>PIO</b>	: Pioglitazon
<b>PKC</b>	: Protein Kinaz C
<b>pNN50</b>	: Ardışık N-N Aralıklarında 50 ms'den Daha Büyük Farklılıkların Yüzdesi
<b>POSS</b>	: Parasempatik Otonom Sinir Sistemi
<b>PPAR-γ</b>	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör-γ
<b>Prof</b>	: Profesör
<b>RMSSD</b>	: Ardışık R-R Aralıklarındaki Farkların Karekökü
<b>S.B.</b>	: Sağlık Bakanlığı
<b>S/P oranı</b>	: Sempatik Bölü Parasempatik Oranı
<b>SDNN</b>	: NN Aralıklarının Standart Sapması
<b>SGLT2 inhibitörleri</b>	: Sodyum-Glikoz Kotransporter 2 İnhibitörleri

<b>SOSS</b>	: Sempatik Otonom Sinir Sistemi
<b>sT4</b>	: Serbest T4 Hormonu
<b>TEMĐ</b>	: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
<b>TrkB</b>	: Tropomyosin Receptor Kinase B
<b>TSH</b>	: Troid Stimulan Hormon
<b>VKI</b>	: Vücut Kütle İndeksi



---

### GİRİŞ ve AMAÇ

---

Tip 2 diyabet, günümüzde dünya çapında yaygınlaşan ve ciddi komplikasyonlarla ilişkili önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetin kronik gidişatı sırasında ortaya çıkan başlıca komplikasyonlar arasında kardiyovasküler hastalıklar, nöropatiler ve böbrek yetmezliği ön plana çıkmaktadır. Özellikle diyabetik nöropati, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve morbiditeyi artıran bir komplikasyondur. Diyabetik nöropati, sinir liflerindeki hasara bağlı olarak gelişir ve kardiyak otonomik nöropati gibi hayati risk taşıyan sorunlara yol açabilmektedir. Kardiyak otonomik nöropati, kalp hızının otonomik kontrolündeki bozulma nedeniyle, aritmiler ve ani kardiyak ölüm riskini artırmaktadır.

Son yıllarda, diyabet tedavisinde kullanılan SGLT2 inhibitörleri, DPP-IV inhibitörleri ve pioglitazon gibi yeni ilaç grupları, yalnızca glisemik kontrol sağlamakla kalmayıp aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ve nöropatiler üzerinde de olumlu etkiler gösterebilecekleri yönünde çeşitli bulgular ortaya koymuşlardır. Bu ilaçların, kalp hızı değişkenliği (HRV) ve beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) seviyeleri üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar, diyabetli bireylerde kardiyak otonomik işlevlerin korunmasında ve iyileştirilmesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle antidiyabetik ilaçların BDNF düzeyleri üzerindeki etkileri yönündeki çalışmaların çoğu henüz hayvan deneyleri düzeyindedir.

Bu çalışmanın amacı, tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin, DPP-IV inhibitörleri ve pioglitazon ile karşılaştırmalı olarak kalp hızı değişkenliği (HRV) ve BDNF serum düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Özellikle SGLT2 inhibitörlerinin, kardiyak otonomik nöropatiyi (KON) önlemede ve tedavi etmede ne ölçüde etkili olabileceğini belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu doğrultuda SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlar üzerindeki elde edilmiş olan sonuçlar, mevcut literatür ışığında değerlendirilerek bu ilaçların diyabet tedavisindeki yeri daha iyi anlaşılmasına çalışılacaktır.

---

### GENEL BİLGİLER

---

#### 2.1. TİP 2 DİYABETE GENEL BAKIŞ

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve ilerleyici beta hücre yetmezliği ile seyreden genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimini içeren kronik metabolik bir hastalıktır. Dünya genelinde diyabet insidansı hızla artmaktadır ve 2030 yılına kadar diyabet tanılı kişilerin 643 milyonu geçeceği tahmin edilmektedir. 2021 yılında, diyabetin kendisi, özellikle de tip 2 diyabet ve buna bağlı komplikasyonlar dünya çapında 6,7 milyon kişinin ölümüne yol açmıştır. (1)

Patogenezinde öncelikle kas, karaciğer ve karaciğer ve adipositlerde post-reseptör seviyesinde gelişen insülin direnci görülür. İnsülin direncine cevaben normal glukoz seviyelerini korumak amacıyla gelişen hiperinsülinemi, bir süre sonra beta hücre disfonksiyonunun da ilerlemesiyle normoglisemiye sağlamaya yetersiz hale gelir ve kan glukozu yükselmeye başlar. Normalde postprandiyal dönemde kan glukozu insülin salınımı ile dengelenirken, açlık durumunda glukagon etkisi ile glukoneogenez aktifleşir. Ağırlıklı olarak karaciğerden olmak üzere hem karaciğer hem de böbreklerden glukoz üretimi sağlanır ve kan glukozu dengelenir. Kan glukozunun yükseldiği durumlarda ise glukagon baskılanır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemin gelişmiş olduğu ortamda beraberinde inkretin etkinin de değişmesiyle glukagonun baskılanması bozulur. Hem glukoz toksisitesi hem de lipotoksiste beta hücre fonksiyonlarının daha da bozulmasına yol açar. Bu duruma adipositlerdeki insülin direnci ve inflamasyon da katılır. (2)

Normal glukoz toleransından bozulmuş açlık glukozuna, bozulmuş glukoz toleransına ve nihayetinde aşikâr diyabete ilerleme yıllar içinde gerçekleşir ve bu süreç boyunca, diyabet tanısı konulmasından çok daha önce, diyabete bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açabilir.

## 2.2. DİYABETİK NÖROPATİ

Diyabetik nöropati, sinirlerin hasar görmesiyle karakterize olan diyabetin kronik komplikasyonlarından biridir. Uzun süreli hiperglisemi sonucunda, periferik ve otonom sinirlerde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkar. Nöropati, sinirlerin elektriksel iletimini bozar ve bu da kaslarda güçsüzlük, his kaybı ve ağrı gibi belirtilere yol açar. Önemli komplikasyonlardan biri olan diyabetik nöropati, tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarının morbidite ve mortalitesinde kritik bir rol oynamaktadır.

Diyabetik nöropatinin gelişiminde birkaç temel mekanizma rol oynar. Kronik hiperglisemi, sinir hücrelerinde ve sinir hücrelerini çevreleyen glial hücrelerde metabolik disfonksiyona yol açar. Bu durum, poliol yolu aktivasyonu, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE' ler) birikimi ve oksidatif stresin artmasıyla sonuçlanır. Bu mekanizmalar, sinir hücrelerinde hasara ve sonunda sinir iletiminde bozulmaya yol açar. Ek olarak, mikrovasküler disfonksiyon, sinir dokusuna yeterli kan ve oksijen iletimini engelleyerek nöropati gelişimini hızlandırır. (3)

Diyabetik nöropati tanısı, klasik olarak, diyabetli kişilerde periferik sinir fonksiyonu semptom ve/veya bulgularının varlığında diğer nedenler dışlandıktan sonra konulur. (4) Duyusal, motor veya otonom sinirler sıklıkla birlikte tutulabilir. Diyabetik otonomik nöropati (DON) sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. (5) Bir mikrovasküler komplikasyon olan DON periferik otonom sinirlerin etkilenmesi ile gelişir ve sıklıkla diğer komplikasyonlarla beraber bulunur. Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association-ADA) kılavuzunda Tip 1 diyabeti olan bireylerde diyabet yaşı  $\geq 5$  yıl olanlarda ve tip 2 diyabeti olan bireylerde tanı konulduğu andan itibaren olmak üzere otonom nöropati açısından yıllık olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. (6)

## 2.3. KARDİYAK OTONOMİK NÖROPATİ (KON)

DON' un sık görülen ve en yoğun araştırılmış formu olan kardiyovasküler otonom nöropati (KON), hayatı tehdit eden olaylar (aritmiler, sessiz miyokardiyal iskemi ve ani ölüm) ve diğer mikroanjyopatik komorbiditelerle ilişkilidir. (3) KON, otonomik sinir sisteminin kalp üzerindeki kontrolünün bozulmasıyla karakterizedir. Bu durum,

sempatik ve parasempatik sinirler arasındaki dengenin bozulmasına yol açarak kalp hızında ve ritminde düzensizliklere yol açar. KON, diyabetli bireylerde kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskindeki artış ile doğrudan ilişkilidir. (7)

KON'un etiyolojisi multifaktoryel olup hiperglisemi, insülin direnci, prediyabet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) gibi çeşitli durumlar yer alır. (3) Hiperglisemi, sinir hücrelerinde metabolik disfonksiyon ve oksidatif stres yoluyla sinir hasarına yol açar. (8) Bu durum, otonom sinir sistemindeki sinir liflerinin demiyelizasyonu ve aksonal dejenerasyona neden olur. Sonuçta sempatik ve parasempatik sinirlerin kalp üzerindeki düzenleyici etkileri bozulur. Sempatik otonom sinir sistemi (SOSS) ve parasempatik otonom sinir sistemi (POSS) arasındaki etkileşim ve denge (sempatovagal denge) sağlıklı bir kardiyovasküler sistem için gereklidir. (3) Bu denge ile sinüs düğümünü modüle edilir, kalp hızı ayarlanır, kronotropizm, dromotropizm, batmotropizm ve inotropizm kontrolü sağlanır, sistolik ve diyastolik hacim değişiklikleri düzenlenir ve periferik vasküler dirence de etkisi bulunan vasküler düz kas hücrelerinin kontrolü sağlanır. (9-11) Sempatik sinir sistemi sıklıkla hiperaktif hale gelirken, parasempatik tonus azalır ve bu durum kalp hızının sürekli yüksek kalmasına ve kalp hızı değişkenliğinin (HRV-heart rate variability) azalmasına yol açar. HRV' deki azalma, kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk faktörüdür. (12) Ayrıca KON' u indike eden en erken bulgulardan biridir. KON riskini artıran faktörler arasında uzun süreli diyabet varlığı, ileri yaş, kötü glisemi kontrolü, hipertansiyon, mikroalbuminüri, sigara kullanımı ve eGFR düşüklüğü yer almaktadır. (13-15)

KON, genellikle sinsi bir başlangıca sahiptir ve erken evrelerde belirgin bulgular vermeyebilir. Bu dönemde bile sessiz myokard iskemisi, kronik böbrek hastalığı, myokard fonksiyon bozukluğu, majör kardiyovasküler olaylar, kardiyak aritmiler ve ani ölüm için bir risk faktörüdür. (15-19) Ancak ilerledikçe istirahat taşikardisi, egzersize tahammülsüzlük, ortostatik hipotansiyon, intraoperatif kardiyovasküler dengesizlik, kan basıncının anormal düzenlenmesi, baş dönmesi ve senkop gibi bulgularla ortaya çıkabilir. (15, 20-22) KON'un ilerlemiş evrelerinde, ani kardiyak ölüm riski belirgin derecede artar. Ayrıca KON, diyabetli hastalarda görülen diğer komplikasyonlarla (nefropati, retinopati vb.) sıklıkla beraber görülür ve bu durum hastaların genel prognozunu olumsuz etkiler.

Prediyabetlilerde yapılan bir çalışmada KON sıklığı (%9-39) normal glukoz toleransı olanlara göre (%0-18) daha yüksek bulunmuştur. (23) Tip 2 diyabetli bireylerde KON sıklığı %16.6 ile %85.7 arasında değişkenlik göstermektedir. (13, 14, 24, 25) Bunda kullanılan tanı kriterleri ve araştırılan hasta gruplarının özellikleri önemli rol oynamaktadır.

KON' un tanısal değerlendirmesi hem sempatik hem de vagal fonksiyonun test edilmesini içermektedir. Altın standart olarak bilinen kardiyak otonom refleks testleri (KORT lar) kalp hızı, kan basıncı ve sudomotor yanıtlara dayanır ve 1970'lerde Ewing ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. (26) KORT'lar, çeşitli manevralarla kalp hızı değişkenliği ve kan basıncındaki değişiklikler yoluyla otonomik yanıtların ölçülmesini içerir: Valsalva manevrası, ayakta durmaya kalp hızı yanıtı (30:15 oranı), derin nefes almaya kalp hızı yanıtı (maksimum-minimum kalp hızı), ayakta durmaya kan basıncı yanıtı (ortostatik hipotansiyon testi) ve sürekli el kavramaya kan basıncı yanıtı (izometrik el kavrama testi). (26) Sempatik fonksiyon, postüral değişikliklere, Valsalva manevrasına ve sürekli izometrik kas gerilmesine (örn. sürekli el kavrama testi) verilen kan basıncı yanıtı ile değerlendirilir. Parasempatik fonksiyon, derin solunuma, postür değişikliklerine (örn. yatmaktan ayakta durmaya) ve Valsalva manevrasına verilen kan basıncı yanıtı ile değerlendirilir. Bu kardiyovagal ve adrenerjik fonksiyon testleri, sudomotor testlerden daha yüksek destekleyici kanıtlara sahiptir. Diyabetli bireylerde KON tanısı için KORT lar, HRV ve <sup>123</sup>I-mIBG miyokard sintigrafisi birlikte kullanılmaktadır. (27, 28)

Herhangi bir testin tanısal üstünlüğü olduğuna dair kanıt olmamasına rağmen, bazı uzmanlar, kesin bir KON tanısı için iki veya daha fazla kardiyak otonom fonksiyonda anormallik olması gerektiğine inanmaktadır. (29-32) Bu düşünce, KON tanısı ve evrelemesi için: Olası veya erken KON - bir anormal kardiyovasküler refleks testi, Belirsiz veya doğrulanmış KON - iki anormal kardiyovasküler refleks testi ve Ciddi veya ilerlemiş KON - kesin KON ve ek olarak ortostatik hipotansiyon varlığı kullanılmaktadır. (33-35) Düşük, orta ve yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda KON taraması için standart yöntemler önermek üzere bilimsel topluluklar arasında uyumlu bir tanıma acilen ihtiyaç vardır.

## 2.4. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ( HEART RATE VARIABILITY-HRV)

Kalp hızı değişkenliği (HRV), kalp atışları arasındaki sürelerdeki değişkenliği ölçen bir parametredir ve otonom sinir sistemi (OSS) aktivitesinin önemli bir göstergesidir. HRV, hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemlerinin kalp üzerindeki etkilerini yansıtır. Bu nedenle kardiyak otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli bir araçtır, kullanım kolaylığı nedeniyle otonom sinir sistemiyle ilgili klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılır. HRV' nin yüksek olması sağlıklı bir otonomik dengeyi ve iyi bir kardiyovasküler sağlığı gösterirken, HRV' nin düşüklüğü mortalite ve morbidite riskinde artışla beraberdir. (3) KON' un subklinik evresi de dahil olmak üzere en erken bulgusu HRV' nin azalmasıdır. 1996 yılında, Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Pacing ve Elektrofizyoloji Derneği, HRV ölçümlerinin standartlaştırılmış değerlerini ve klinik ilişkilerini içeren kılavuzlar yayınlamıştır. (36)

### 2.4.1. HRV'nin Ölçülmesi ve Parametreler

HRV, genellikle zaman ve frekans alanı analizleri kullanılarak ölçülür. Zaman alanı parametreleri arasında SDNN (R-R aralıklarının standart sapması), RMSSD (ardışık R-R aralıklarındaki farkların karekökü) ve pNN50 (ardışık R-R aralıklarının %50'den fazla farklılık gösterdiği yüzdesi) bulunur. Frekans alanı parametreleri ise LF (düşük frekans), HF (yüksek frekans) ve LF/HF oranı gibi parametreleri içerir. (19, 37, 38)

- **SDNN:** HRV'nin hem sempatik hem de parasempatik modülasyonunu yansıtır. HRV' nin genel bir göstergesi olup, düşük SDNN değerleri otonom sinir sistemi disfonksiyonunu işaret eder. Düşük SDNN değerleri, otonom sinir sistemi disfonksiyonunu ve kardiyovasküler olay riski artışını işaret eder. Normal değeri 50 ms ve üzeridir.
- **RMSSD (Ardışık R-R Aralıkları Arasındaki Farkların Kare Kökü):** Parasempatik sinir sistemi aktivitesinin bir göstergesidir. Yüksek RMSSD, sağlıklı parasempatik fonksiyonu gösterir. Normal değeri 30 ms ve üzeridir.
- **pNN50:** Ardışık R-R aralıklarının %50'den fazla farklılık gösterdiği yüzdesidir. Bu parametre, parasempatik aktiviteyi yansıtır ve genellikle daha genç ve sağlıklı bireylerde daha yüksektir.

- **LF (Düşük Frekans Gücü):** 0.04-0.15 Hz aralığında ölçülen bu parametre, hem sempatik hem de parasempatik aktivitenin bir karışımını temsil eder. Ancak genellikle sempatik aktiviteyi yansıtır. LF, toplam HRV gücünün yaklaşık %60'ını oluşturur.
- **HF(Yüksek Frekans Gücü):** 0.15-0.4 Hz aralığında ölçülen bu parametre, parasempatik sinir sistemi aktivitesini gösterir. HF'deki düşüşler, vagal tonusun azalmasına işaret eder. HF, toplam HRV gücünün yaklaşık %20-30'unu oluşturur.
- **LF/HF Oranı:** Sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki dengeyi gösteren bu parametre, sempatik aktivitenin parasempatik aktiviteye oranını yansıtır. Artan LF/HF oranı, sempatik aktivitenin baskın olduğunu gösterir ve bu durum, genellikle stresli veya patolojik durumlarla ilişkilidir. Normalde bu oran 1.5-2.5 arasında değişir

#### 2.4.2. HRV'nin Klinik Önemi

HRV, birçok klinik durumda önemli bir prognostik araç olarak kullanılır. HRV' nin düşüklüğü, kardiyovasküler olay risk artışı, ani kardiyak ölüm ve kötü prognozla ilişkilidir. HRV, ayrıca stres, depresyon, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi durumlarla da ilişkilidir. Bu nedenle, HRV ölçümleri, diyabetli bireylerde otonomik fonksiyonların izlenmesi ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır.

#### 2.4.3. HRV'yi Etkileyen Faktörler

HRV, çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu faktörler arasında yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite düzeyi, uyku kalitesi, beslenme, kronik hastalıkların yanısıra betablokerler ve nondihidropiridin grubu kalsiyum antagonistleri gibi ilaçların kullanımı da yer alır. Yaş ilerledikçe HRV doğal olarak azalır. Sedanter yaşam tarzı, HRV düşüklüğü ile ilişkilendirilirken, düzenli egzersiz yapan bireylerde HRV genellikle daha yüksektir. Kronik stres ve uyku düzensizlikleri de HRV'yi olumsuz etkileyebilir. (18)

## 2.5. BEYİN TÜREVLİ NÖROTROFİK FAKTÖR (BDNF)

Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF), nörotrofin ailesine ait bir büyüme faktörüdür ve merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunur. BDNF, sinir hücrelerinin hayatta kalması, büyümesi ve bakımında kritik bir rol oynar. (39) İnsanlarda, BDNF beyin, omurilik ve periferik sinir sisteminde bulunur. (40) Özellikle hipokampus, korteks ve bazal ön beyin gibi bölgelerde yüksek konsantrasyonlarda ifade edilir. (41) Bu bölgeler, öğrenme, hafıza ve yüksek bilişsel fonksiyonlar için önemlidir.

BDNF, TrkB (tropomyosin receptor kinase B) adı verilen yüksek afiniteli bir reseptöre bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktive eder. Bu sinyal yolları, hücre hayatta kalmasını, büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eden genlerin ifadesini düzenler. BDNF'nin biyolojik işlevleri şunları içerir: (42, 43)

- **Nöronların Hayatta Kalması ve Büyümesi:** BDNF, nöronların hayatta kalmasını ve gelişimini destekler. Sinir hücrelerinin sağlıklı bir şekilde işlev görmesi ve zarar gördüklerinde iyileşmeleri için gereklidir.
- **Sinaptik Plastisite:** BDNF, sinaptik plastisiteyi teşvik eder. Sinaptik plastisite, sinir hücreleri arasındaki bağlantıların güçlendirilmesi veya zayıflatılması sürecidir ve öğrenme ile hafıza için kritik öneme sahiptir.
- **Enerji Metabolizması:** BDNF, enerji metabolizmasında önemli bir rol oynar. Glukoz metabolizmasını düzenleyerek pankreasın beta hücrelerinin işlevselliğini artırır.
- **Nöronal Farklılaşma ve Bakım:** BDNF, nöronal farklılaşmayı ve olgunlaşmayı destekler. Ayrıca, mevcut sinir hücrelerinin bakımında önemli rol oynar.
- **Strese Karşı Koruma:** BDNF, sinir hücrelerinin strese karşı direncini artırır ve nörodejeneratif hastalıklara karşı koruma sağlar.

BDNF'nin bu biyolojik işlevleri, sinir sisteminin sağlıklı çalışmasında ve nörolojik hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. BDNF seviyelerindeki azalmalar, depresyon, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve diyabetik nöropati gibi çeşitli nörolojik ve metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Egzersizin ise BDNF'yi artırdığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

### 2.5.1. Beyin Dışında BDNF' nin Salındığı Yerler ve Depolanması

BDNF, merkezi sinir sisteminin yanı sıra beyin dışında da çeşitli dokularda ve organlarda bulunur ve salınır. Bunlar arasında iskelet kasları, karaciğer, yağ dokusu, endotel hücreleri ve immün hücreler yer alır. Periferdeki BDNF serumda ve plazmada bulunur. BDNF'nin beyin dışındaki salınımı ve depolanması şu şekildedir: (44-46)

- **İskelet Kasları:** Egzersiz sırasında iskelet kasları tarafından salınan BDNF, kas hücrelerinin sağlığını ve rejenerasyonunu destekler.
- **Karaciğer ve Yağ Dokusu:** Karaciğer ve yağ dokusu, enerji metabolizmasını düzenleyen BDNF üretir ve salgılar.
- **Endotel Hücreleri:** Damarların iç yüzeyini kaplayan endotel hücreleri, BDNF salgılayarak damar sağlığını korur ve kan akışını düzenler.
- **İmmün Hücreler:** Aktive olmuş immün hücreler, inflamasyon yanıtlarını düzenlemek için BDNF üretir ve salgılar.

BDNF, trombositlerde depolanır ve gerektiğinde salınır. Trombositlerde depolanan BDNF, kan dolaşımı yoluyla çeşitli hedef dokulara taşınır ve burada biyolojik işlevlerini yerine getirir. (47) BDNF'nin kan-beyin bariyerini geçebildiği ve periferdeki BDNF'nin önemli bir kısmının beyin kaynaklı olduğu bilinmektedir. (48)

### 2.5.2. BDNF'nin Beyin Dışındaki Etkileri

BDNF, beyin dışında çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir ve birçok doku ve organ üzerinde önemli etkiler gösterir: (49-51)

- **Kas Metabolizması ve Yenilenmesi:** BDNF, iskelet kaslarının sağlığını ve rejenerasyonunu destekler. Egzersiz sırasında salınan BDNF, kas hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eder.
- **Enerji Metabolizması:** BDNF, karaciğer ve yağ dokusunda enerji metabolizmasını düzenler. Glukoz homeostazını iyileştirir ve insülin duyarlılığını artırır.

- **Kardiyovasküler Sağlık:** BDNF, endotel hücreleri üzerinde koruyucu etkiler gösterir ve damar sağlığını destekler. Ayrıca, kardiyak fonksiyonları düzenler ve kalp kası hücrelerinin sağlığını korur.
- **İmmün Fonksiyonlar:** BDNF, immün hücrelerin işlevselliğini düzenler ve inflamatuvar yanıtları modüle eder. Bu, inflamasyonla ilişkili hastalıkların yönetiminde önemli rol oynar.
- **Nöroproteksiyon:** BDNF, sinir hücrelerini strese karşı korur ve nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etkiler gösterir. Periferik sinir sistemi üzerindeki bu etkiler, diyabetik nöropati gibi durumlarda önemli olabilir.

Sonuçta; BDNF'nin beyin dışındaki etkileri arasında enerji homeostazının düzenlenmesi, glukoz metabolizmasının kontrolü ve insülin direncinin azaltılması yer alır. (52, 53) BDNF, lipid profilini iyileştirir ve enerji homeostazını destekler, bu nedenle "metabokin" olarak da adlandırılır. BDNF düzeylerindeki azalma, ateroskleroz, akut koroner sendrom ve metabolik sendrom gibi durumlarla ilişkilidir. (54, 55)

### 2.5.3. BDNF Seviyelerini Artıran Durumlar

BDNF seviyeleri, çeşitli yaşam tarzı faktörleri ve biyolojik süreçler tarafından etkilenebilir. BDNF seviyelerini artıran başlıca durumlar şunlardır: (56-61)

- **Egzersiz:** Fiziksel aktivite, BDNF seviyelerini artırmada en etkili yöntemlerden biridir. Özellikle aerobik egzersizler, hipokampus bölgesinde BDNF üretimini artırır ve sinaptik plastisiteyi destekler, kognitif fonksiyonları iyileştirir.
- **Beslenme:** Bazı besin maddeleri ve diyetler, BDNF seviyelerini artırabilir. Omega-3 yağ asitleri, antosiyaninler, kurkumin ve flavonoidler gibi bileşikler BDNF üretimini teşvik eder.
- **Kalori Kısıtlaması:** Kalori kısıtlaması ve intermittent fasting BDNF seviyelerini artırabilir. Bu yöntemler, hücrel stres yanıtlarını ve nöroplastisiteyi destekler.

- **Uyku:** Düzenli ve yeterli uyku BDNF seviyelerini olumlu yönde etkiler. Uyku, beyin fonksiyonlarının yenilenmesi ve sinaptik plastisitenin sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir.
- **Stres Yönetimi:** Kronik stres, BDNF seviyelerini düşürebilir. Stres yönetimi teknikleri, meditasyon ve yoga gibi uygulamalar BDNF seviyelerini artırabilir ve nörolojik sağlığı destekler.
- **İlaç Tedavileri:** Antidepresanlar ve bazı nörotrofik ilaçlar BDNF seviyelerini artırabilir. Bu ilaçlar, depresyon ve diğer nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılır.

BDNF'nin bu çeşitli biyolojik işlevleri, onun sadece merkezi sinir sistemi için değil, aynı zamanda genel vücut sağlığı için de ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Düşük BDNF seviyeleri, çeşitli nörolojik ve metabolik hastalıklarla ilişkilidir. Bu nedenle BDNF seviyelerinin düzenlenmesi, potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir.

**BDNF Verilmesiyle İlgili Çalışmalar ve Sonuçları:** BDNF'nin dışarıdan verilmesi, hayvan modellerinde diyabetik nöropati ve diğer metabolik bozuklukların tedavisinde olumlu sonuçlar göstermiştir. Örneğin, diyabetik sıçanlara BDNF enjeksiyonu, mekanik ve termal hiperaljeziyi hafifletmiş ve dorsal kök gangliyon nöronlarının aşırı uyarılabilirliğini azaltmıştır. (62) İnsan çalışmaları ise sınırlı olsa da, BDNF'nin kardiyak rehabilitasyon ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini öne sürmektedir. (56)

## 2.6. SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ

### 2.6.1. Genel Bilgiler

Gliflozinler olarak da bilinen SGLT2 inhibitörleri, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral ilaç gruplarından biridir. Böbreklerdeki sodyum-glikoz kotransporter 2'yi (SGLT2) inhibe ederek glukozun geri emilimini önlerler. Bunun üzerine glukoz idrar yoluyla atılır ve kan şekeri seviyelerinin düşmesini sağlar. SGLT2 inhibitörleri arteriyel vazodilatasyon yoluyla kalbin art yükünü ve natriürez ve diürez yoluyla ön

yükünü azaltır ve ürik asit seviyelerini düşürürler. (63) Ülkemizde bulunan iki ana SGLT2 inhibitörü dapagliflozin ve empagliflozindir.

SGLT2 inhibitörleri, böbreklerde glukozun geri emiliminin yaklaşık %90'undan sorumlu olan SGLT2 proteinini hedef alır. Bu proteini bloke ederek, glukozüriyi artırır ve kan glukozunu düşürür. Bu etki insülin salgılanmasından ve duyarlılığından bağımsızdır. Glisemik kontrolün ötesinde, SGLT2 inhibitörleri önemli kardiyovasküler ve renal faydaları göstermiştir. Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME), Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58) ve Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) dahil olmak üzere birçok büyük çalışma, kalp yetmezliği kanıtı olan hastalarda gözlenen en fazla fayda ile KVH ile ilişkili ölümlerde azalmalar olduğunu bildirmiştir. (64-66)

### **2.6.2. SGLT2 İnhibitörlerinin Otonomik Nöropati Üzerine Etkileri**

SGLT2 inhibitörleri, kardiyovasküler faydalarının ötesinde, diyabetli bireylerde kardiyak otonomik nöropati (KON) gibi komplikasyonlar üzerindeki etkileri merak konusu olmuştur. Bu ilaçlar, özellikle HRV parametreleri üzerine odaklanan çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Örneğin, EMPA-HEART CardioLink-6 çalışması, empagliflozinin 6 aylık kullanımının, T2DM'li ve stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda HRV parametreleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermiştir. (67) Bununla birlikte, başka bir çalışma olan EMBODY, empagliflozinin, akut miyokard infarktüsünden kısa bir süre sonra tip 2 diyabetli hastalarda HRV ve kalp hızı türbülansı (HRT) parametrelerinde anlamlı iyileşmeler sağladığını bildirmiştir. (68) Bu çelişkili sonuçlar, çalışma süresi ve hastaların koroner arter hastalığı durumu gibi faktörlere bağlı olabilir.

## **2.7. DPP-IV İNHİBİTÖRLERİ**

### **2.7.1. Genel Bilgiler**

Gliptinler olarak da bilinen dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV) inhibitörleri, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan bir oral ilaç sınıfıdır. GLP-1 (glukagon benzeri peptit-1) ve GIP

(gastrik inhibitör peptit) gibi inkretin hormonlarının parçalanmasından sorumlu olan DPP-IV enzimini bloke ederek işlev görürler. DPP-IV'ü inhibe ederek, bu ilaçlar inkretin seviyelerini artırır, yemeklere yanıt olarak insülin salgılanmasının artmasına ve glukagon salınımının azalmasına yol açar, sonuçta kan glukoz seviyelerini düşürürler. Pankreasın insülin üretmesine ve karaciğerde glikoz üretimini azaltmasına yardımcı olan inkretin hormonlarının parçalanmasını önlerler. Kilo alımına veya hipoglisemiye neden olmadan açlık ve tokluk kan şekeri seviyelerinin düşmesini sağlarlar. (69) Ülkemizde DPP-IV inhibitörlerinden sitagliptin, saksagliptin, linagliptin ve vildagliptin bulunmaktadır.

### **2.7.2. DPP-IV İnhibitörlerinin Otonomik Nöropati Üzerine Etkileri**

DPP-IV inhibitörleri, GLP-1 seviyelerini artırarak kan şekeri regülasyonunu iyileştirir, ancak bu ilaçların otonomik nöropati üzerindeki etkileri daha sınırlı kalmıştır. Lyu ve arkadaşlarının yeni akut miyokard infarktüsü geçirmiş tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörleriyle DPP-IV inhibitörlerinin ilk 1 ay içindeki kardiyovasküler sonuçlarını araştırdıkları çalışmada iki grup arasında bir fark gözlenmemiştir. (70)

## **2.8. PİOGLİTAZON**

Pioglitazon, tip 2 diabetes mellitus tedavisi için geliştirilmiş, oral yoldan uygulanan insülin duyarlılaştırıcı bir tiazolidindion ajandır. Pioglitazon nükleer peroksizom proliferatör aktive reseptör- $\gamma$ 'yı (PPAR- $\gamma$ ) aktive ederek glikoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen çeşitli proteinlerin transkripsiyonunun artmasına neden olur. Bu proteinler karaciğer ve periferik dokularda insülinin post-reseptör etkilerini güçlendirir ve bu da endojen insülin salgılanmasında artış olmaksızın glisemik kontrolün iyileşmesine yol açar. Tiazolidindionlar, glikoz kullanımını artırmak ve glikoz üretimini azaltmak için yağ, kas ve daha az ölçüde karaciğer üzerinde etki ederek insülin duyarlılığını artırır. Pioglitazon hipoglisemi riski yüksek olanlarda, şiddetli insülin direnci varlığında, alkolik olmayan steatohepatitte (NASH) veya yakın zamanda geçirilmiş inme durumlarında öncelikli olarak kullanılabilir.

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, pioglitazonun BDNF seviyelerini artırarak nöropatik belirtileri hafifletebileceğini göstermektedir. (71, 72)

---

## GEREÇ ve YÖNTEM

---

### 3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

#### 3.1.1. Gözlemsel Çalışma Modeli ve Vaka-Kontrol Tasarımı

Bu çalışma S.B. Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, tip 2 diyabet tanısı olan ve mevcut tedavisine takip eden hekimi tarafından SGLT2 inhibitörü, DPP-IV inhibitörü veya pioglitazon reçete edilen ve henüz tedavisine başlamamış olan hastalarla yapılmıştır. Çalışma gözlemsel ve prospektif olarak planlanmıştır. Çalışma kolunu; diyabet kontrolü hedefte olmayan ve tedavisine SGLT2 inhibitörü eklenen hastalar oluşturmaktadır. Kontrol grubu ise yine diyabet kontrolü hedefte olmadığı için tedavisine DPP-IV inhibitörü veya pioglitazon eklenen hastalardan oluşturulmuştur. Çalışmanın etiği S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan Karar No: 2021/0291, Karar Tarihi: 10.03.2021 olarak alınmıştır.

#### 3.1.2. Örneklem Belirlenmesi

Örneklem büyüklüğü, G\*Power 3.1.9.7 yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmanın 0,75 etki büyüklüğü ve 0,80 güç hedeflerine ulaşabilmesi için, %5 hata olasılığı ile yapılan hesaplamada en az 58 katılımcının gerekli olduğu belirlendi. Katılımcı kaybını dikkate alarak, toplamda 62 katılımcıdan veri toplandı.

#### 3.1.3. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Çalışmaya katılmaya onam vermiş olması
- 30 yaş ve üstünde olması
- HbA1c değerlerinin  $\geq 6.5$  % ile  $\leq 8$ % arasında olması

- En az 3 aydır sabit dozda tek başına metformin veya metformin+ DPP-IV inhibitörü veya metformin+ pioglitazon kullanıyor olması

#### **3.1.4. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri**

- Tedavi ile kontrol altına alınmamış olan kalp ritmini etkileyebilecek hipotroidi, hipertroidi ve diğer endokrin hastalıkların varlığı
- Ketoasidoz veya koma
- Psikiyatrik hastalıklar
- Mental retardasyon, psikoz, demans, beyin travması, epilepsi ve diğer serebral hastalıklar
- Alkol veya başka madde bağımlılığı
- İşitme kaybı
- Beyin fonksiyonlarını etkileyecek, kronik inflamatuvar veya solunum sistemi hastalıkları gibi hastalıkların varlığı
- Kronik böbrek yetersizliği (eGFR <45 mL/dk)
- Obstrüktif uyku apne sendromu
- Maligniteler
- Sulfonilüre veya glinid kullanımı
- Beta bloker veya non-dihidropridin grubu kalsiyum antagonistleri kullanımı
- Diyabetik otonom nöropati varlığı
- Atrial fibrilasyon, flutter, dal bloğu veya pacemaker varlığı
- Son 3 ay içinde akut koroner olay geçirilmiş olması

#### **3.1.5. Veri Toplama Yöntemleri**

Tedavi başlangıcında hastaların demografik özellikleri, diyabet süresi, diyabet komplikasyonlarından retinopati ve nöropati varlığı, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, sigara ve alkol kullanımına dair bilgileri kaydedildi. Hastaların geçmiş

hastalıkları ve ilaç kullanımları hastaların onayı ile ulusal medula sağlık sistemi olan e-Nabız'dan ve ulusal elektronik reçete sisteminden ([//medeczane.sgk.gov.tr/doktor/login.jsp](http://medeczane.sgk.gov.tr/doktor/login.jsp)) kontrol edildi. Hastaların tedavi kararı öncesi yapılan standart biyokimyasal tetkikleri sistemden alındı. İlaç tedavisine başlamadan önce hastalara kalp hızı değişkenliğini değerlendirmek için 24 saatlik EKG ritim Holter cihazı takıldı. Hastaların BDNF düzeylerinin ölçülmesi için EDTA'lı vacutainer tüplere standart flebotomi ile 10 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri hazırlandı. Serum örnekleri önce -20 derecede, sonrasında -80 derecede saklandı.

Hastalar 3 ay aralıklarla takibe çağırıldı. Altıncı ayın bitiminde kalp hızı değişkenliğini değerlendirmek için 24 saatlik EKG ritim Holter cihazı tekrar takıldı. Hastaların altıncı ay biyokimyasal verileri sistemden kaydedildi. BDNF düzeylerinin değerlendirilmesi için ise yukarıda bahsedildiği şekilde ikinci bir kez kan alındı ve saklandı.

### **3.1.6. Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Veriler**

Boy ve kilo ölçümleri aynı kişi tarafından aynı ölçüm aletleri kullanılarak yapıldı. Vücut kütle indeksi (VKI) vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesi ile elde edildi.

Açlık glukozu, HbA1c, insülin, C-peptid, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), ürik asit, total kolesterol, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol konsantrasyonları venöz kan örneklerinden 12 saatlik açlık sonrası alınmış ve merkezi hastane laboratuvarında ölçüldü. Spot idrar proteini/kreatinin ölçümleri için idrar örnekleri alındı.

HOMA-IR hesaplanması için  $1,5 + [\text{açlık kan glukozu (mg/dl)} \times \text{açlık kan C-peptidi (ng/ml)}] / 2800$  formülü kullanıldı. (73)

Açlık glukoz konsantrasyonları heksokinaz yöntemi kullanılarak belirlendi. Serum kreatinin kinetik Jaffe yöntemi kullanılarak ölçüldü. Alanin transaminaz (ALT) konsantrasyonları için enzimatik (P-5'-P, NADH olmadan) bir yöntem kullanıldı. Açlık plazma total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları enzimatik yöntemler (Abbott Architect c16000 ve c8000, Abbott) kullanılarak belirlendi. HbA1c ölçümleri için Tosoh HLC-723 G8 (Tosoh G8) (Tosoh, Japonya)

(varyant-mod) iyon değişimli yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) sistemi kullanıldı. C-peptid Abbott Architect I2000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) otoanalizöründe kemilüminesans mikropartikül immünoassay kullanılarak ölçüldü.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği denklemi (CKD-EPI) formülü (10) kullanılarak hesaplandı ve albuminüri varlığı spot idrarda albumin/kreatinin oranı kullanılarak belirlendi. (74)

### **3.1.7. 24 Saatlik Holter Ölçümü**

Kalp hızı değişkenliği verileri, EKG verilerinin aktarılmasına ve analiz edilmesine izin veren çok kanallı bir elektronik veri kayıt sistemi aracılığıyla 24 saatlik ambulatuvar EKG kayıtları kullanılarak analiz edildi. EKG verileri kayıt ünitesinden (DMS300-4A Holter EKG kayıt cihazı) özel yazılımın yüklü olduğu bilgisayara aktarıldı (CardioScan Premier 12, ABD). Kaydedilen RR aralıkları serisi, 24 saatlik süre boyunca frekans ve zaman alanı analizi açısından işlendi. LF ve HF'yi içeren kalp hızı değişkenliğinin frekans alanı endeksleri, 24 saatlik süre boyunca spektral analiz kullanılarak hesaplandı. Zaman alanı parametrelerinden SDNN 50 ms' nin altı azalmış kalp hızı variabilitesi olarak kabul edildi. (75)

### **3.1.8. Biyolojik Örneklerin İncelenmesi**

#### **3.1.8.1. BDNF Ölçümleri**

BDNF konsantrasyonları İnsan BDNF ELISA kiti (Sun-Red Bio Company, Kat No. 201-12-1303, Şangay, Çin) ile sandviç-enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) kullanılarak belirlendi. BDNF konsantrasyonları, standart değerler kullanılarak oluşturulan standart eğriden hesaplandı. Elde edilen konsantrasyonlar ng/mL olarak ifade edilmiştir. Testin analitik duyarlılığı 0.05 ng/ml olarak saptandı. Test aralığı ise 0.1 ng/ml ile 10 ng/mL arasındadır. Intra-assay katsayısı varyasyonu < %10 olarak bulundu.

### 3.1.9. Çalışmanın Sonlanım Noktaları

Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak altı ay boyunca SGLT2 inhibitörleri ve diğer diyabet ilaçlarının kullanımının başta LF/HF oranı ve SDNN olmak üzere sempatik ve parasempatik sinir sistemini yansıtan kalp hızı değişkenliği parametreleri ve serum BDNF düzeyleri üzerindeki oluşturdukları değişiklikler incelendi.

### 3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışma kapsamında, sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu tespit etmek amacıyla Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapma (Ort.  $\pm$  SS) değerleri, normal dağılım göstermeyen veriler için ise medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin özet istatistikleri frekans ve yüzde değerleri olarak sunulmuştur.

Kategorik değişkenler için gruplar arasında farklılıkları belirlemek amacıyla 2x2 tablolarda beklenen hücre frekanslarının 5 ve üzerinde olması durumunda Pearson Ki-Kare testi, 5'ten az olması durumunda ise Fisher's Exact Test uygulanmıştır.

Normal dağılım gösteren değişkenlerde, sayısal değişkenler için iki grup arasındaki farkları tespit etmek amacıyla Student-t testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Aynı grubun başlangıç ve 6. Aydaki ölçümlerinin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren değişkenler için Paired-t testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin yönünün ve şiddetinin tespitinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Çalışmada yer alan tüm analizler %95 güven aralığında gerçekleştirilmiş olup, istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler, SPSS-20 yazılımı ve R programlama dili kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

---

## BULGULAR

---

Çalışma kapsamında, SGLT2 inhibitörü kullanan 31 hastadan oluşan deney grubu ile DPP-IV inhibitörü ve pioglitazon kombinasyonu kullanan 33 hastadan oluşan kontrol grubu incelenmiştir. Deney ve kontrol grubundaki hastaların demografik ve klinik özelliklerine ilişkin veriler Tablo 1’de gösterilmektedir.

Elde edilen verilere göre, deney grubunu oluşturan hastaların %64,5’i kadın ve %35,5’i erkektir. Kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %57,6 ve %42,4 olarak belirlenmiştir. Deney ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,570$ ). Yaş ortalaması deney grubunda  $56,0 \pm 7,8$  yıl, kontrol grubunda ise  $56,9 \pm 8,1$  yıl olarak belirlenmiştir ve yaş açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p=0,649$ ). Hastaların başlangıç kilo ortalaması deney grubunda  $83,9 \pm 14,4$  kg, kontrol grubunda  $81,1 \pm 15,4$  kg olup, başlangıç kilosu açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,464$ ). Altıncı ay sonunda kilo ortalaması deney grubunda  $80,9 \pm 15,6$  kg iken kontrol grubunda ise  $81,8 \pm 15,6$  kg olarak kaydedilmiştir. Gruplar arasında altıncı ay sonundaki kilo ortalaması açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,802$ ). Hastaların kilo değişimleri incelendiğinde, deney grubunda ortalama kilo değişimi  $-3,0 \pm 2,9$  kg iken, kontrol grubunda ise bu değer  $0,7 \pm 3,7$  kg olarak bulunmuştur. Kilo değişimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Bu sonuç, SGLT2 inhibitörü kullanan deney grubundaki hastaların kilo kaybının, DPP-IV inhibitörü ve pioglitazon kombinasyonu kullanan kontrol grubundaki hastaların kilo kaybına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu göstermektedir. Başlangıç VKİ ve 6. ay VKİ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla;  $p=0,434$ ,  $p=0,880$ ).

Ek hastalıklar incelendiğinde, deney grubundaki hastaların %45,2’sinin çeşitli ek hastalıklara sahip olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaki hastaların ise %33,3’ünün ek hastalıklara sahip olduğu tespit edilmiştir. İki grupta da en sık görülen ek hastalıklar

hipertansiyon + hiperlipidemi olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında ek hastalık varlığı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0,564). Hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde, deney grubunda (%71,0) kontrol grubunda (%87,9) hastanın metformin kullandığı görülmüş ve gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,263). Hem retinopati hem de nöropati varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (sırasıyla; p=0,999 ve p=0,108). Sigara kullanımı ve alkol kullanımı açısından da deney ve kontrol grubu arasında bir farklılık tespit edilememiştir (sırasıyla; p=0,656 ve p=0,516).

**Tablo 1:** Deney ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	Deney Grubu (SGLT2) (n=31)	Kontrol Grubu (DPP-IV+PiO) (n=33)	Toplam (n=64)	p - değeri
<b>Cinsiyet, n (%)</b>				
Kadın	20 (64,5)	19 (57,6)	39 (60,9)	<sup>a</sup> 0,570
Erkek	11 (35,5)	14 (42,4)	25 (39,1)	
<b>Yaş, (Ort. ± SS)</b>	56,0 ± 7,8	56,9 ± 8,1	56,4 ± 7,9	<sup>c</sup> 0,649
<b>Başlangıç Kilo (Kg), (Ort. ± SS)</b>	83,9 ± 14,4	81,1 ± 15,4	82,5 ± 14,9	<sup>c</sup> 0,464
<b>6. Ay Kilo (Kg), (Ort. ± SS)</b>	80,9 ± 15,6	81,8 ± 15,6	81,4 ± 15,5	<sup>c</sup> 0,802
<b>Kilo Değişimi (Kg), (Ort. ± SS)</b>	-3,0 ± 2,9	0,7 ± 3,7	-1,1 ± 3,8	<sup>c</sup> 0,000*
<b>Başlangıç VKİ (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	32,8 ± 5,8	31,5 ± 6,5	32,1 ± 6,1	<sup>c</sup> 0,434
<b>6. Ay VKİ (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	31,5 ± 6,1	31,8 ± 6,4	31,7 ± 6,2	<sup>c</sup> 0,880
<b>Ek Hastalıklar, n (%)</b>				
Yok	17 (54,8)	22 (66,7)	39 (60,9)	
HT	3 (9,7)	5 (15,2)	8 (12,5)	
HL	1 (3,2)	1 (3,0)	2 (3,1)	<sup>b</sup> 0,564
KAH	1 (3,2)	1 (3,0)	2 (3,1)	
HT+HL	7 (22,6)	4 (12,1)	11 (17,2)	
HT+KAH	2 (6,5)	-	2 (3,1)	
<b>Kullanılan İlaç, n (%)</b>				
MFT	22 (71,0)	29 (87,9)	51 (79,9)	<sup>b</sup> 0,263
MFT+DPP-IV	8 (25,8)	4 (12,1)	12 (18,7)	
MFT+PiO	1 (3,2)	-	1 (1,6)	
<b>Retinopati, n (%)</b>				
Yok	31 (100,0)	32 (97,0)	63 (98,4)	<sup>b</sup> 0,999
Var	-	1 (3,0)	1 (1,6)	
<b>Nöropati, n (%)</b>				
Yok	28 (90,3)	31 (100,0)	61 (95,3)	<sup>b</sup> 0,108
Var	3 (9,7)	-	3 (4,7)	
<b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>				
Yok	25 (80,6)	28 (84,8)	53 (82,8)	<sup>a</sup> 0,656
Var	6 (19,4)	5 (15,2)	11 (17,2)	
<b>Alkol Kullanımı, n (%)</b>				
Yok	31 (100,0)	32 (97,0)	63 (98,4)	<sup>b</sup> 0,516
Var	-	1 (3,0)	1 (1,6)	

HT: Hipertansiyon; HL: Hiperlipidemi; KAH: Koroner arter hastalığı; MFT: Metformin; SGLT2: Sodyum-glukoz kotransporter-2; DPP-IV: Dipeptidil peptidaz- IV; PiO: Pioglitazon; VKİ: Vücut kütle indeksi. a: Ki-kare testi kullanılmıştır; b: Fisher exact testi kullanılmıştır; c: Student-t testi kullanılmıştır. \*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Tablo 2’de, başlangıç laboratuvar sonuçlarının deney ve kontrol grupları açısından karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları sunulmuştur. Deney grubunun HDL-K düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,006). Trigliserit düzeyleri, deney grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksektir (p=0,048). Başlangıçta ölçülen diğer laboratuvar parametreleri açısından deney grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

**Tablo 2:** Deney ve Kontrol Gruplarının Başlangıç Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

Değişkenler	Deney Grubu (SGLT2) (n=31)	Kontrol Grubu (DPP-IV+PİO) (n=33)	p - değeri
AKŞ (mg/dL)	137,7 ± 24,2	134,8 ± 21,1	<sup>a</sup> 0,510
C-peptid (ng/mL)	3,2 ± 0,9	2,8 ± 0,8	<sup>a</sup> 0,130
HOMA-IR	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,0	<sup>a</sup> 0,113
HbA1c (%)	7,4 ± 0,4	7,4 ± 0,4	<sup>a</sup> 0,987
Üre (mg/dl)	28,8 ± 6,8	27,7 ± 5,5	<sup>a</sup> 0,665
Kreatinin (mg)	0,7 (0,2)	0,8 ± 0,2	<sup>b</sup> 0,226
eGFR mL/dak/1,73 m <sup>2</sup>	100,5 (15,4)	98,8 (14,0)	<sup>b</sup> 0,528
ALT (U/L)	23,6 ± 10,1	22,0 (19,3)	<sup>b</sup> 0,984
AST (U/L)	19,7 ± 7,0	19 (15,5)	<sup>b</sup> 0,745
Total kolesterol (mg/dl)	192,8 ± 44,2	205,1 ± 33,5	<sup>a</sup> 0,280
LDL-K (mg/dl)	112,1 ± 34,2	122,3 ± 29,2	<sup>a</sup> 0,216
HDL-K (mg/dl)	44 (8)	51,7 ± 12,0	<sup>b</sup> 0,006*
Trigliserit (mg/dl)	187,6 ± 87,9	155,3 ± 58,7	<sup>a</sup> 0,048*
TSH (mU/ml)	1,6 (1,4)	1,5 (1,2)	<sup>b</sup> 0,692
sT4 (pg/mL)	1,2 (0,1)	1,2 ± 0,1	<sup>b</sup> 0,675
B12 (pg/mL)	328,0 (301,0)	378,5 (180,8)	<sup>b</sup> 0,853

AKŞ: Açlık kan şekeri, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspart aminotransferaz, eGFR: hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, TSH: Troid Stimulan Hormon, sT4: serbest T4. \*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır. a: Student-t testi kullanılmıştır; b: Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 3’te, deney ve kontrol gruplarının 6. ay laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları yer almaktadır. Analiz bulguları, deney grubundaki hastaların 6.ayda trigliserit medyan değerinin 134,0 mg/dl (71,0) olup, kontrol grubundaki hastaların 6.ay trigliserit ortalama değeri olan 115,0 ± 37,9 mg/dl’den istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir (p=0,043).

**Tablo 3:** Deney ve Kontrol Gruplarının 6. ay Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

Değişkenler	Deney Grubu (SGLT2) (n=31)	Kontrol Grubu (DPP-IV+PİO) (n=33)	p - değeri
AKŞ (mg/dL)	122,8 ± 17,9	124,1 ± 21,9	<sup>a</sup> 0,794
C-peptid (ng/mL)	2,9 ± 0,7	2,7 (1,5)	<sup>b</sup> 0,514
HOMA-IR	1,6 ± 0,0	1,6 (0,0)	<sup>b</sup> 0,587
HbA1c (%)	6,5 ± 0,4	6,6 ± 0,7	<sup>a</sup> 0,521
Üre (mg/dl)	30,9 ± 7,7	29,2 ± 8,0	<sup>a</sup> 0,382
Kreatinin (mg)	0,7 (0,2)	0,8 ± 0,2	<sup>b</sup> 0,409
eGFR mL/dak/1,73 m <sup>2</sup>	96,3 ± 12,5	95,8 ± 13,9	<sup>a</sup> 0,883
ALT (U/L)	21,5 ± 8,5	22,0 ± 8,8	<sup>a</sup> 0,825
AST (U/L)	19,0 (10,0)	20,3 ± 6,8	<sup>b</sup> 0,424
Total kolesterol (mg/dl)	165,3 ± 31,7	159,1 ± 34,2	<sup>a</sup> 0,458
LDL-K (mg/dl)	88,1 ± 23,6	84,0 ± 30,5	<sup>a</sup> 0,555
HDL-K (mg/dl)	47,6 ± 10,9	52,1 ± 12,3	<sup>a</sup> 0,127
Trigliserit (mg/dl)	134,0 (71,0)	115,0 ± 37,9	<sup>b</sup> <b>0,043*</b>
TSH (mU/ml)	1,9 ± 1,0	1,8 ± 0,9	<sup>a</sup> 0,740
sT4 (pg/mL)	1,2 (0,2)	1,2 ± 0,2	<sup>b</sup> 0,861
B12 (pg/mL)	379,0 (236,0)	368,0 (72,0)	<sup>b</sup> 0,564

AKŞ: Açlık kan şekeri, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspart aminotransferaz, eGFR: hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, TSH: Troid Stimulan Hormon, sT4: serbest T4. \*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır. a: Student-t testi kullanılmıştır; b: Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Kontrol grubuna ait pioglitazon ve DPP-IV inhibitörü tedavi yöntemlerinin başlangıç laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4’te sunulmaktadır. Sonuçlar, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, pioglitazon tedavisi alan hastaların ortalama HbA1c seviyesi olan  $7,5 \pm 0,5$  değeri DPP-IV inhibitörü tedavisi alan hastaların ortalama HbA1c seviyesi olan  $7,2 \pm 0,4$ ’ den daha yüksektir ve sınırda hastaların ortalama üre değeri olan  $29,8 \pm 5,2$  mg/dl, pioglitazon tedavisi alan hastaların ortalama üre değerinden olan  $25,9 \pm 6,0$  mg/dl’ den daha yüksek olup sınırda istatistiksel anlamlılık göstermektedir ( $p=0,056$ ).

**Tablo 4:** Kontrol Grubu Tedavi Yöntemlerinin Başlangıç Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

Değişkenler	PİO (n=17)	DPP-IV (n=16)	p - değeri
AKŞ (mg/dL)	139,2 ± 25,3	130,9 ± 12,1	<sup>a</sup> 0,236
C-peptid (ng/mL)	2,7 ± 0,9	2,9 ± 0,8	<sup>a</sup> 0,441
HOMA-IR	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,0	<sup>a</sup> 0,859
HbA1c (%)	7,5 ± 0,5	7,2 ± 0,4	<sup>a</sup> 0,090
Üre (mg/dl)	25,9 ± 6,0	29,8 ± 5,2	<sup>a</sup> 0,056
Kreatinin (mg)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	<sup>a</sup> 0,977
eGFR mL/dak/1,73 m <sup>2</sup>	105,2 (32,5)	92,3 ± 13,1	<sup>b</sup> 0,126

**Tablo 4 (devam):** Kontrol Grubu Tedavi Yöntemlerinin Başlangıç Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

Değişkenler	PİO (n=17)	DPP-IV (n=16)	p - değeri
ALT (U/L)	30,0 (32,5)	21,4 ± 9,1	<sup>b</sup> 0,105
AST (U/L)	19,0 (22,0)	19,4 ± 6,8	<sup>b</sup> 0,417
Total kolesterol (mg/dl)	199,5 ± 31,9	205,4 ± 36,2	<sup>a</sup> 0,620
LDL-K (mg/dl)	118,5 ± 26,6	122,0 ± 32,0	<sup>a</sup> 0,734
HDL-K (mg/dl)	51,5 ± 14,6	51,3 ± 8,0	<sup>a</sup> 0,957
Trigliserit (mg/dl)	147,1 ± 59,9	161,0 ± 53,9	<sup>a</sup> 0,487
TSH (mU/ml)	1,5 (1,5)	1,9 ± 0,9	<sup>b</sup> 0,732
sT4 (pg/mL)	1,2 ± 0,2	1,2 (0,1)	<sup>b</sup> 0,985
B12 (pg/mL)	418,0 ± 186,0	351,5 (154,0)	<sup>b</sup> 0,331

AKŞ: Açlık kan şekeri, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspart aminotransferaz, eGFR: hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, TSH: Troid Stimulan Hormon, sT4: serbest T4. \*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır. a: Student-t testi kullanılmıştır; b: Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 5'te sunulan veriler, pioglitazon ve DPP-IV inhibitörü tedavisi alan hastaların 6. ay laboratuvar sonuçlarının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ( $p>0,05$ ). Bu, her iki tedavi yönteminin de biyokimyasal parametreler üzerinde benzer etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır.

**Tablo 5:** Kontrol Grubu Tedavi Yöntemlerinin 6. ay Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

Değişkenler	PİO (n=17)	DPP-IV (n=16)	p - değeri
AKŞ (mg/dL)	125,2 ± 24,4	122,9 ± 19,5	<sup>a</sup> 0,772
C-peptid (ng/mL)	1,6 (0,1)	1,6 ± 0,1	<sup>b</sup> 0,417
HOMA-IR	2,7 (1,5)	2,8 (2,1)	<sup>b</sup> 0,265
HbA1c (%)	6,8 ± 0,8	6,5 ± 0,4	<sup>a</sup> 0,234
Üre (mg/dl)	25,0 (10,5)	31,2 ± 8,8	<sup>b</sup> 0,144
Kreatinin (mg)	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	<sup>a</sup> 0,690
eGFR mL/dak/1,73 m <sup>2</sup>	99,2 ± 13,2	92,2 ± 13,9	<sup>a</sup> 0,151
ALT (U/L)	21,9 ± 10,5	22,1 ± 6,7	<sup>a</sup> 0,968
AST (U/L)	19,7 ± 7,3	19,0 (5,0)	<sup>b</sup> 0,416
Total kolesterol (mg/dl)	159,8 ± 36,9	158,4 ± 32,2	<sup>a</sup> 0,905
LDL-K (mg/dl)	84,0 ± 32,5	84,0 ± 29,2	<sup>a</sup> 0,999
HDL-K (mg/dl)	53,0 ± 16,4	51,2 ± 6,0	<sup>a</sup> 0,674
Trigliserit (mg/dl)	114,0 ± 41,2	116,1 ± 35,3	<sup>a</sup> 0,874
TSH (mU/ml)	1,9 ± 0,8	1,7 ± 1,0	<sup>a</sup> 0,612
sT4 (pg/mL)	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	<sup>a</sup> 0,248
B12 (pg/mL)	370,0 (98,0)	354,5 (96,8)	<sup>b</sup> 0,266

AKŞ: Açlık kan şekeri, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspart aminotransferaz, eGFR: hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, TSH: Troid Stimulan Hormon, sT4: serbest T4. \*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır. a: Student-t testi kullanılmıştır; b: Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

**Tablo 6:** Deney ve Kontrol Gruplarının Başlangıç BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	Deney Grubu (SGLT2) (n=31)	Kontrol Grubu (DPP-IV+PiO) (n=33)	p - değeri
BDNF (pg/mL)	1,7 (0,9)	1,8 (0,5)	<sup>b</sup> 0,831
Toplam güç (ms <sup>2</sup> )	1480,1 (1401,3)	1965,1 ± 1370,0	<sup>b</sup> 0,472
VLF gücü (ms <sup>2</sup> )	1170,0 (853,0)	1199,1 (928,8)	<sup>b</sup> 0,568
LF gücü (ms <sup>2</sup> )	230,7 (301,1)	375,1 (339,8)	<sup>b</sup> 0,292
HF gücü (ms <sup>2</sup> )	80,6 (149,2)	100,7 (121,6)	<sup>b</sup> 0,614
LF/HF oranı	2,6 (2,3)	3,3 (2,8)	<sup>b</sup> 0,595
SDNN (ms)	111,7 ± 28,1	122,7 ± 36,4	<sup>a</sup> 0,514
NN50 (%)	4,0 (4,4)	2,0 (4,1)	<sup>b</sup> 0,297
Sempatik oranı (%)	93,5 ± 3,2	93,4 ± 2,9	<sup>a</sup> 0,596
Parasempatik oranı (%)	6,5 ± 3,2	6,7 ± 3,0	<sup>a</sup> 0,597
S/P Oranı	18,4 ± 9,7	15,4 (10,3)	<sup>b</sup> 0,727

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör; VLF: Çok düşük frekans gücü; LF: Düşük frekans gücü; HF: Yüksek frekans gücü; SDNN: NN aralıklarının standart sapması; NN50: Ardışık N-N aralıklarında 50 ms'den daha büyük farklılıkların yüzdesi; S/P: Sempatik / parasempatik.

\*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır. a: Student-t testi kullanılmıştır; b: Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 6'da deney grubu ile kontrol grubu arasında başlangıçtaki BDNF seviyeleri ve kalp hızı değişkenlikleri incelenmiştir. Elde edilen analiz sonuçları, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını göstermektedir (p>0,05).

**Tablo 7:** Deney ve Kontrol Gruplarının 6. Ay BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	Deney Grubu (SGLT2) (n=31)	Kontrol Grubu (DPP-IV+PiO) (n=33)	p - değeri
BDNF (pg/mL)	1,9 (0,7)	1,6 (0,7)	0,106
Toplam güç (ms <sup>2</sup> )	1538,0 (1316,2)	1570,0 (1227,0)	0,856
VLF gücü (ms <sup>2</sup> )	1188,2 (828,5)	1150,5 (820,1)	0,783
LF gücü (ms <sup>2</sup> )	293,2 (298,7)	327,5 (305,0)	0,577
HF gücü (ms <sup>2</sup> )	88,1 (97,4)	87,9 (122,3)	0,643
LF/HF oranı	3,7 ± 1,9	2,9 (3,6)	0,712
SDNN (ms)	117,0 ± 25,6	107,0 (50,0)	0,914
NN50 (%)	2,0 (5,3)	1,0 (5,7)	0,929
Sempatik oranı (%)	93,5 ± 3,4	93,3 (5,7)	0,472
Parasempatik oranı (%)	6,5 ± 3,4	6,7 (5,7)	0,472
S/P Oranı	18,8 ± 10,2	13,9 (15,7)	0,629

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör; VLF: Çok düşük frekans gücü; LF: Düşük frekans gücü; HF: Yüksek frekans gücü; SDNN: NN aralıklarının standart sapması; NN50: Ardışık N-N aralıklarında 50 ms'den daha büyük farklılıkların yüzdesi; S/P: Sempatik / parasempatik.

\*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır. Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Deney grubu ile kontrol grubunun 6. aydaki BDNF seviyeleri ve kalp hızı değişkenlik parametrelerinin karşılaştırması Tablo 7’de sunulmaktadır. Analiz sonuçları, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8:** Kontrol Grubu Tedavi Yöntemlerinin Başlangıç BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	PİO (n=17)	DPP-IV (n=16)	p - değeri
BDNF (pg/mL)	1,8 (0,5)	1,7 (0,6)	<sup>b</sup> 0,885
Toplam güç (ms <sup>2</sup> )	1993,7 ± 1650,5	1934,7 ± 1047,2	<sup>a</sup> 0,903
VLF gücü (ms <sup>2</sup> )	1403,3 ± 1115,7	1368,2 ± 663,6	<sup>a</sup> 0,913
LF gücü (ms <sup>2</sup> )	427,6 ± 340,1	370,2 (296,4)	<sup>b</sup> 0,943
HF gücü (ms <sup>2</sup> )	73,7 (115,9)	130,0 ± 73,2	<sup>b</sup> 0,221
LF/HF oranı	5,0 ± 4,3	3,1 ± 1,2	<sup>a</sup> 0,109
SDNN (ms)	124,7 ± 41,0	120,6 ± 32,0	<sup>a</sup> 0,748
NN50 (%)	2,0 (6,6)	4,0 ± 3,9	<sup>b</sup> 0,561
Sempatik oranı (%)	93,6 ± 3,6	93,1 ± 2,2	<sup>a</sup> 0,647
Parasempatik oranı (%)	6,4 ± 3,6	6,9 ± 2,2	<sup>a</sup> 0,647
S/P Oranı	21,2 ± 14,5	14,8 ± 4,7	<sup>a</sup> 0,092

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör; VLF: Çok düşük frekans gücü; LF: Düşük frekans gücü; HF: Yüksek frekans gücü; SDNN: NN aralıklarının standart sapması; NN50: Ardışık N-N aralıklarında 50 ms'den daha büyük farklılıkların yüzdesi; S/P: Sempatik / parasempatik.

\*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır. a: Student-t testi kullanılmıştır; b: Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Pioglitazon ve DPP-IV inhibitörü tedavisi alan hastaların başlangıçtaki BDNF seviyeleri ve kalp hızı değişkenlik parametreleri Tablo 8’de karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9:** Kontrol Grubu Tedavi Yöntemlerinin 6. ay BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	PİO (n=17)	DPP-IV (n=16)	p - değeri
BDNF (pg/mL)	1,5 (0,4)	1,8 ± 0,9	<sup>b</sup> 0,429
Toplam güç (ms <sup>2</sup> )	1570,0 (1337,0)	1782,0 ± 769,1	<sup>b</sup> 0,829
VLF gücü (ms <sup>2</sup> )	1136,1 (852,0)	1277,1 ± 505,7	<sup>b</sup> 0,614
LF gücü (ms <sup>2</sup> )	334,1 (456,5)	323,2 (220,1)	<sup>b</sup> 0,719
HF gücü (ms <sup>2</sup> )	72,0 (159,3)	125,7 ± 75,7	<sup>b</sup> 0,387
LF/HF oranı	5,1 ± 4,7	3,2 ± 1,7	<sup>a</sup> 0,150
SDNN (ms)	125,8 ± 43,4	118,3 ± 27,7	<sup>a</sup> 0,559
NN50 (%)	1,0 (6,8)	2,0 (2,7)	<sup>b</sup> 0,783
Sempatik oranı (%)	94,8 (6,8)	93,3 (2,7)	<sup>b</sup> 0,407
Parasempatik oranı (%)	5,2 (6,8)	6,8 (2,7)	<sup>b</sup> 0,407
S/P Oranı	18,4 (17,6)	17,3 ± 11,0	<sup>b</sup> 0,564

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör; VLF: Çok düşük frekans gücü; LF: Düşük frekans gücü; HF: Yüksek frekans gücü; SDNN: NN aralıklarının standart sapması; NN50: Ardışık N-N aralıklarında 50 ms'den daha büyük farklılıkların yüzdesi; S/P: Sempatik / parasempatik.

\*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır. a: Student-t testi kullanılmıştır; b: Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 9’da pioglitazon ve DPP-IV inhibitörü tedavisi alan hastaların 6. aydaki BDNF seviyeleri ve kalp hızı değişkenlik parametreleri karşılaştırılmıştır. Analiz sonucu elde edilen bulgular, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10:** Tüm Katılımcıların Başlangıç ve 6.Ay Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

Değişkenler	Başlangıç Değerleri	6. Ay Değerleri	p - değeri
AKŞ (mg/dL)	130,0 (26,0)	123,5 ± 19,9	<sup>b</sup> 0,000*
C-peptid (ng/mL)	3,0 ± 0,9	2,9 ± 1,1	<sup>a</sup> 0,547
HOMA-IR	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1	<sup>a</sup> 0,001*
HbA1c (%)	7,3 ± 0,4	6,6 ± 0,6	<sup>a</sup> 0,000*
Üre (mg/dl)	28,1 ± 6,1	28,5 (12,0)	<sup>b</sup> 0,009*
Kreatinin (mg)	0,7 (0,2)	0,7 ± 0,2	<sup>b</sup> 0,688
eGFR mL/dak/1,73 m <sup>2</sup>	99,9 (18,7)	96,0 ± 13,1	<sup>b</sup> 0,674
ALT (U/L)	23,0 (16,0)	21,8 ± 8,6	<sup>b</sup> 0,015*
AST (U/L)	19,0 (9,0)	19,0 (9,0)	<sup>b</sup> 0,065
Total kolesterol (mg/dl)	197,1 ± 39,5	162,1 ± 32,9	<sup>a</sup> 0,000*
LDL-K (mg/dl)	115,3 ± 32,2	82,0 (38,0)	<sup>a</sup> 0,000*
HDL-K (mg/dl)	47,9 ± 11,3	49,9 ± 11,8	<sup>a</sup> 0,026*
Trigliserit (mg/dl)	157,5 (103,0)	125,5 (53,0)	<sup>b</sup> 0,000*
TSH (mU/ml)	1,7 (1,4)	1,5 (1,3)	<sup>b</sup> 0,230
sT4 (pg/mL)	1,2 (0,2)	1,2 (0,2)	<sup>b</sup> 0,722
B12 (pg/mL)	369,0 (225,0)	370,0 (126,0)	<sup>b</sup> 0,808

AKŞ: Açlık kan şekeri, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspart aminotransferaz, eGFR: hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, TSH: Troid Stimulan Hormon, sT4: serbest T4. \*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır. a: Paired t testi kullanılmıştır; b: Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm hastaların başlangıç ve 6. ay laboratuvar sonuçları Tablo 10’da karşılaştırılmaktadır. Analiz sonuçları, açlık kan şekeri (AKŞ) medyan değerinin başlangıçta 130,0 (26,0) mg/dL olduğunu, 6. ayda ise ortalama 123,5 ± 19,9 mg/dL’ye düştüğünü ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ( $p<0,001$ ). Hastaların ortalama HOMA-IR başlangıç değeri 1,7 ± 0,1 iken 6. ayda bu değer istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüş ve 1,6 ± 0,1’e olmuştur ( $p<0,001$ ). Ortalama başlangıç HbA1c seviyesi %7,3 ± 0,4 iken 6. ayda bu değer %6,6 ± 0,6’ya düşerek istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir ( $p<0,001$ ). Ortalama başlangıç üre değeri 28,1 ± 6,1 mg/dL iken 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükselerek 28,5 (12,0) mg/dL bulunmuştur ( $p=0,009$ ). Başlangıçta ALT

medyan değeri 23,0 (16,0) U/L iken 6. ayda ortalama  $21,8 \pm 8,6$  U/L'ye düşmüş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,015$ ). Total kolesterol ve LDL-K seviyeleri de sırasıyla başlangıçta ortalama  $197,1 \pm 39,5$  mg/dL ve  $115,3 \pm 32,2$  mg/dL iken, 6. ayda ortalama  $162,1 \pm 32,9$  mg/dL ve medyan 82,0 (38,0) mg/dL değerlerine istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüştür ( $p<0,001$ ). Ortalama başlangıç HDL-K seviyesi ise  $47,9 \pm 11,3$  mg/dL iken 6. ayda ortalama  $49,9 \pm 11,8$  mg/dL'ye istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir ( $p=0,026$ ). Başlangıç trigliserit medyan değeri 157,5 (103,0) mg/dL iken 6. ayda medyan değeri 125,5 (53,0) mg/dL'ye istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştür ( $p<0,001$ ).

Deney grubunda SGLT2 tedavisi gören hastaların başlangıç ve 6. ay laboratuvar sonuçları karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 11'de sunulmuştur. Analiz sonuçları, başlangıç açlık kan şekeri (AKŞ) medyan değerinin 133,0 (30,0) mg/dL iken 6. ayda ortalama  $122,8 \pm 17,9$  mg/dL'ye anlamlı şekilde düştüğünü göstermektedir ( $p<0,001$ ). Başlangıç C-peptid ortalama seviyesi  $3,2 \pm 0,9$  ng/mL iken 6. ayda ortalama  $2,9 \pm 0,7$  ng/mL'ye düşmüş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,013$ ). HOMA-IR başlangıç medyan değeri 1,7 (0,1) 6. aydaki ortalama HOMA-IR değerinden  $1,6 \pm 0,0$  istatistiksel olarak daha yüksektir ( $p<0,001$ ). Ortalama başlangıç HbA1c seviyesi ( $\%7,3 \pm 0,4$ ) 6. aydaki ortalama değerden ( $\%6,5 \pm 0,4$ ) anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Başlangıç üre ortalaması  $28,5 \pm 6,5$  mg/dL iken 6. ayda  $31,3 \pm 7,6$  mg/dL'ye anlamlı şekilde yükselmiştir ( $p=0,005$ ). Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri başlangıç ortalamaları (sırasıyla  $191,5 \pm 44,7$  mg/dL ve  $110,1 \pm 35,0$  mg/dL), 6. aydaki ortalama değerlerinden ( $165,3 \pm 31,7$  mg/dL ve  $88,1 \pm 23,6$  mg/dL) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,003$ ). HDL-K seviyeleri başlangıçta  $44,1 \pm 9,7$  mg/dL iken 6. ayda  $47,6 \pm 10,9$  mg/dL'ye yükselmiş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,014$ ). Trigliserit değerleri de başlangıçta  $191,0 \pm 86,0$  mg/dL iken 6. ayda 134,0 (71,0) mg/dL'ye düşmüş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,002$ ).

**Tablo 11:** Deney Grubunun Başlangıç ve 6. Ay Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

Değişkenler	Başlangıç Değerleri	6. Ay Değerleri	p - değeri
AKŞ (mg/dL)	133,0 (30,0)	122,8± 17,9	<sup>b</sup> <b>0,000*</b>
C-peptid (ng/mL)	3,2 ± 0,9	2,9 ± 0,7	<sup>a</sup> <b>0,013*</b>
HOMA-IR	1,7 (0,1)	1,6 ± 0,0	<sup>b</sup> <b>0,000*</b>
HbA1c (%)	7,3 ± 0,4	6,5 ± 0,4	<sup>a</sup> <b>0,000*</b>
Üre (mg/dl)	28,5 ± 6,5	31,3 ± 7,6	<sup>a</sup> <b>0,005*</b>
Kreatinin (mg)	0,7 (0,2)	0,7 (0,2)	<sup>b</sup> 0,494
eGFR mL/dak/1,73 m <sup>2</sup>	97,7 ± 13,6	96,3 ± 12,5	<sup>a</sup> 0,271
ALT (U/L)	24,9 ± 11,1	21,9 ± 8,4	<sup>a</sup> 0,138
AST (U/L)	19,8 ± 7,1	19,0 (10,0)	<sup>b</sup> 0,099
Total kolesterol (mg/dl)	191,5 ± 44,7	165,3 ± 31,7	<sup>a</sup> <b>0,003*</b>
LDL-K (mg/dl)	110,1 ± 35,0	88,1 ± 23,6	<sup>a</sup> <b>0,003*</b>
HDL-K (mg/dl)	44,1 ± 9,7	47,6 ± 10,9	<sup>a</sup> <b>0,014*</b>
Trigliserit (mg/dl)	191,0 ± 86,0	134,0 (71,0)	<sup>b</sup> <b>0,002*</b>
TSH (mU/ml)	1,8 (1,6)	1,9 ± 1,0	<sup>b</sup> 0,666
sT4 (pg/mL)	1,2 (0,1)	1,2 (0,2)	<sup>b</sup> 0,959
B12 (pg/mL)	346,5 (276,5)	379,0 (236,0)	<sup>b</sup> 0,871

AKŞ: Açlık kan şekeri, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspart aminotransferaz, eGFR: hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, TSH: Troid Stimulan Hormon, sT4: serbest T4. \*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır a: Paired t testi kullanılmıştır; b: Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır.

**Tablo 12:** Kontrol Grubunun (DPP-IV+PİO) Başlangıç ve 6. ay Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.

Değişkenler	Başlangıç Değerleri	6. Ay Değerleri	p - değeri
AKŞ (mg/dL)	135,2 ± 20,1	124,1 ± 21,9	<sup>a</sup> <b>0,006*</b>
C-peptid (ng/mL)	2,9 ± 0,8	2,7 (1,5)	<sup>b</sup> 0,943
HOMA-IR	1,6 ± 0,0	1,6 (0,1)	<sup>b</sup> 0,658
HbA1c (%)	7,3 ± 0,5	6,6 ± 0,7	<sup>a</sup> <b>0,000*</b>
Üre (mg/dl)	27,8 ± 5,9	29,2 ± 8,0	<sup>a</sup> 0,322
Kreatinin (mg)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	<sup>a</sup> 0,416
eGFR mL/dak/1,73 m <sup>2</sup>	95,0 ± 13,8	95,8 ± 13,8	<sup>a</sup> 0,456
ALT (U/L)	21,0 (15,0)	22,0 ± 8,8	<sup>b</sup> <b>0,042*</b>
AST (U/L)	19,0 (15,0)	20,3 ± 6,8	<sup>b</sup> 0,298
Total kolesterol (mg/dl)	202,4 ± 33,7	159,1 ± 34,2	<sup>a</sup> <b>0,000*</b>
LDL-K (mg/dl)	120,2 ± 28,9	84,0 ± 30,5	<sup>a</sup> <b>0,000*</b>
HDL-K (mg/dl)	51,4 ± 11,7	52,1 ± 12,3	<sup>a</sup> 0,543
Trigliserit (mg/dl)	153,8 ± 56,6	115,0 ± 37,9	<sup>a</sup> <b>0,000*</b>
TSH (mU/ml)	1,5 (1,4)	1,4 (1,3)	<sup>b</sup> 0,186
sT4 (pg/mL)	1,2 (0,2)	1,2 ± 0,2	<sup>b</sup> 0,550
B12 (pg/mL)	372,0 (178,0)	386,5 ± 107,5	<sup>b</sup> 0,914

AKŞ: Açlık kan şekeri, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspart aminotransferaz, eGFR: hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, TSH: Troid Stimulan Hormon, sT4: serbest T4. \*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır a: Paired t testi kullanılmıştır; b: Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır.

Kontrol grubunun (DPP-IV+PİO) başlangıç ve 6. ay laboratuvar sonuçları Tablo 12’de karşılaştırılmıştır. Analiz sonucu elde edilen bulgular, başlangıç ortalama açlık kan şekeri (AKŞ) değerinin ( $135,2 \pm 20,1$  mg/dL) 6. ay ortalama değerinden ( $124,1 \pm 21,9$  mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir ( $p=0,006$ ). Ortalama HbA1c seviyesi başlangıçta  $\%7,3 \pm 0,5$  iken 6. ayda  $\%6,6 \pm 0,7$ 'ye anlamlı şekilde düşmüştür ( $p<0,001$ ). Başlangıç ALT medyan değeri 21,0 (15,0) U/L iken 6. ayda ortalama değer  $22,0 \pm 8,8$  U/L'ye yükselmiş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,042$ ). Ortalama total ve LDL kolesterol seviyeleri sırasıyla başlangıçta  $202,4 \pm 33,7$  mg/dL ve  $120,2 \pm 28,9$  mg/dL iken, 6. ayda  $159,1 \pm 34,2$  mg/dL ve  $84,0 \pm 30,5$  mg/dL'ye anlamlı şekilde düşmüştür ( $p<0,001$ ). Son olarak, başlangıçta ortalama trigliserit değeri ( $153,8 \pm 56,6$  mg/dL) 6. ayda ortalama  $115,0 \pm 37,9$  mg/dL'ye düşmüş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,001$ ).

**Tablo 13:** Deney Grubunun Başlangıç ve 6. Ay BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	Başlangıç Değerleri	6. Ay Değerleri	p - değeri
BDNF (pg/mL)	1,71 (0,85)	1,91 (0,74)	<sup>b</sup> 0,754
Toplam güç (ms <sup>2</sup> )	1480,1 (1401,3)	1538 (1316,2)	<b><sup>b</sup>0,028*</b>
VLF gücü (ms <sup>2</sup> )	1170 (853)	1188,2 (828,5)	<sup>b</sup> 0,108
LF gücü (ms <sup>2</sup> )	230,7 (301,1)	293,2 (298,7)	<sup>b</sup> 0,071
HF gücü (ms <sup>2</sup> )	80,6 (149,2)	88,1 (97,4)	<sup>b</sup> 0,891
LF/HF oranı	2,6 (2,3)	3,2 (2,2)	<sup>b</sup> 0,578
SDNN (ms)	$111,7 \pm 28,1$	$117,0 \pm 25,6$	<sup>a</sup> 0,198
NN50 (%)	4 (4,4)	2 (5,3)	<sup>b</sup> 0,246
Sempatik oranı (%)	$93,5 \pm 3,2$	$93,5 \pm 3,4$	<sup>a</sup> 0,905
Parasempatik oranı (%)	$6,5 \pm 3,2$	$6,5 \pm 3,4$	<sup>a</sup> 0,905
S/P Oranı	$18,4 \pm 9,7$	$17,9 \pm 10,1$	<sup>a</sup> 0,466

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör; VLF: Çok düşük frekans gücü; LF: Düşük frekans gücü; HF: Yüksek frekans gücü; SDNN: NN aralıklarının standart sapması; NN50: Ardışık N-N aralıklarında 50 ms'den daha büyük farklılıkların yüzdesi; S/P: Sempatik / parasempatik.

\*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır a: Paired t testi kullanılmıştır; b: Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır.

Deney grubunun başlangıç ve 6. ay BDNF ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları Tablo 13’te sunulmaktadır. Sonuçlara göre, başlangıçta toplam güç  $1480,1 (1401,3)$  ms<sup>2</sup> iken 6. ayda bu değer  $1538 (1316,2)$  ms<sup>2</sup>'ye istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselmiştir ( $p=0,028$ ).

**Tablo 14:** Kontrol Grubunun Başlangıç ve 6. ay BDNF ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Karşılaştırılması.

Değişkenler	Başlangıç Değerleri	6. Ay Değerleri	p - değeri
BDNF (pg/mL)	1,8 (0,5)	1,6 (0,7)	<b>0,008</b>
Toplam güç (ms <sup>2</sup> )	1643,1 (1584,7)	1570,0 (1227,0)	0,768
VLF gücü (ms <sup>2</sup> )	1199,1 (928,8)	1150,5 (820,1)	0,782
LF gücü (ms <sup>2</sup> )	375,1 (339,8)	327,5 (305,0)	0,348
HF gücü (ms <sup>2</sup> )	100,7 (121,6)	87,9 (122,3)	0,993
LF/HF oranı	3,3 (2,8)	2,9 (3,6)	0,629
SDNN (ms)	119,0 (44,0)	107,0 (50,0)	0,802
NN50 (%)	2,0 (4,1)	1,0 (5,7)	0,722
Sempatik oranı (%)	93,9 (4,1)	93,3 (5,7)	0,559
Parasempatik oranı (%)	6,1 (4,1)	6,7 (5,7)	0,659
S/P Oranı	15,4 (10,3)	13,9 (15,7)	0,822

BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör; VLF: Çok düşük frekans gücü; LF: Düşük frekans gücü; HF: Yüksek frekans gücü; SDNN: NN aralıklarının standart sapması; NN50: Ardışık N-N aralıklarında 50 ms'den daha büyük farklılıkların yüzdesi; S/P: Sempatik / parasempatik.

\*İstatistiksel olarak 0,05 düzeyinde anlamlıdır. Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır.

Tablo 14'te kontrol grubunun başlangıç ve 6. ay BDNF ve kalp hızı değişkenliği parametreleri karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, medyan BDNF değeri başlangıçta 1,8 (0,5) pg/mL iken bu değer 6. ayda 1,6 (0,7) pg/mL'ye anlamlı bir şekilde düşmüştür (p=0,008).

---

## TARTIŞMA ve SONUÇ

---

Bu çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin kalp hızı değişkenliği parametreleri ve BDNF düzeyleri üzerindeki etkilerini araştırdık. Altı aylık SGLT2 inhibitörü kullanımının, DPP-IV inhibitörleri ve pioglitazon kullanımı ile karşılaştırıldığında, başta sempatik/parasempatik dengesini yansıtan LF/HF oranı olmak üzere kalp hızı değişkenliği parametreleri üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı gözlenmiştir. Ayrıca, SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda BDNF serum düzeylerinde 6 ay süresince herhangi bir değişiklik saptanmazken, DPP-IV inhibitörleri ve pioglitazon kullanan kontrol grubu hastalarda BDNF düzeylerinde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. SGLT2 inhibitörü kullanımı diğer iki ajanla karşılaştırıldığında, literatürle benzer şekilde anlamlı kilo kaybına yol açmıştır.

Bu çalışma, Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin kardiyak otonomik nöropati üzerine etkilerini değerlendirmek için kalp hızı değişkenliği parametreleri ile kapsamlı bir şekilde yapılan sayılı prospektif klinik çalışmalardan biridir. KON, kalbin otonom sinir liflerinin fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır ve fizyolojik kalp ritmi ve işlevinin kontrolünde anormalliklere yol açar. (76) Sempatik sinir sisteminin hiperaktivitesine yol açan bu dengesizlik, kalp yetmezliğinde ve mortalite riskinde artması ile ilişkili önemli bir faktördür. (77-79) Bu nedenle, sempatik hiperaktiviteyi azaltan ve vagal korumayı destekleyen müdahaleler kalp yetmezliği gelişimini önleyebilir ve aritmi ve mortalite riskini azaltabilir.

Hayvan deneylerinde SGLT2 inhibitörleriyle yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bunların arasında fare ve domuz modellerinin kalp ve böbrekleri üzerindeki SGLT2 ekspresyonu ve sempatik sinir sistemi arasındaki ilişkiyi incelenmesi; SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler risk üzerindeki olumlu etkileri; sempatik tonusta azalma sağlayarak sol ventrikülün konsantrik yeniden şekillenmesini ve sol atriyumun genişlemesini önlenmesi; sempatik sirkadiyen ritim fonksiyonunun modülasyonu ve kalp yetmezliğine ilerlemenin önlenmesi almaktadır.

(80-84) Büyük hasta gruplarıyla yapılan insan çalışmalarında da hem diyabeti olan hem de olmayan bireylerde, SGLT 2 inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalıklar ve kalp yetersizliğinde fayda sağladıkları gösterilmiştir. (64, 66, 85) Kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan EMPEROR-Reduced (empagliflozin) ve DAPA-HF (dapagliflozin) çalışmalarında diyabeti olsun olmasın tüm hastalarda kalp yetersizliğinin ilerleyişi ve kardiyovasküler ölümden anlamlı azalmalar görülmüştür. (85, 86) Bizim çalışmamız bahsi geçen bu çalışmalardan daha kısa süreli olması ve diyabet dışında göreceli olarak sağlıklı kişilerden oluşması önemli farklılıklar oluşturmaktadır.

EMPA-HEART CardioLink-6 Holter çalışmasında stabil koroner arter hastalığı olan 66 tip 2 diyabetli hastada empagliflozin plasebo ile karşılaştırılmıştır. Aritmilerin ve akut olayların dışandığı bu çalışmada 6 aylık tedavi sonunda iki grup arasında başta SDNN olmak üzere kalp hızı değişkenliği parametrelerinde değişiklik gözlenmemiştir. (67) Sano ve arkadaşlarının tip 2 diyabeti olan 489 kişiyle yapmış oldukları çalışmada 12 haftalık luseogliflozin kullanımı plaseboyla karşılaştırıldığında, bazal kalp hızı 70 vuru/dk üzerinde olanlarda kalp hızında anlamlı bir azalma gözlenirken, kalp hızı 70 vuru/dk'ın altında olanlarda bir farklılık saptanmamıştır. (87) Ang ve arkadaşları çalışmalarında tip 2 diyabetli hastalarda dapagliflozin ile glimepridin 12 haftalık periyodlarla cross-over yaparak kardiyovasküler otonomik refleks testleri ve kalp hızı değişkenliğinin sonlanım noktaları olarak incelemiştir. (88) Bizim hasta grubumuza benzer özelliklere sahip olan çalışma gruplarında, çalışma sonunda iki ilaç arasında sonlanımlar açısından bir fark saptanmamıştır.

Chen ve arkadaşlarının toplum kökenli kohort kullanarak yaptıkları gözlemsel çalışmada yaklaşık 160 000 tip 2 diyabetli hastayı propensity score match yöntemi ile dengeleyerek SGLT2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan olarak karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada tüm nedenlere bağlı ölüm ve yeni aritmi gelişiminde SGLT2 inhibitörleri lehine %17 lik bir risk azalması saptanırken, atriyal fibrilasyon, supraventriküler aritmiler ve ventriküler aritmiler açısından SGLT2 inhibitörü kullanan grupta daha az bulunmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel açıdan bir fark gözlenmemiştir. (89) Bir diğer gerçek yaşam verisi olarak Kim ve arkadaşlarının yaklaşık 2.5 milyon tip 2 diyabetli Koreli hasta üzerine yaptıkları incelemede ise sadece metformin ve metformin+pioglitazon kullananlarda atriyal fibrilasyon riskinde anlamlı azalma gözlenmiştir. (90)

Yakın zamanlı prospektif, çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada ise tip 2 diyabet ve akut miyokard infarktüsü (MI) olan 105 hastada empagliflozin plasebo kardiyak ile karşılaştırılmıştır. (68) 24 saatlik Holter kullanılarak parasempatik ve sempatik aktivite üzerinde kalp hızı değişkenliği değerlendirilmiş ve 24. hafta sonuçlarında bazı kalp hızı değişkenliği parametrelerinde olumlu yönde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Post-MI hastalardan oluşan bu kohortta çalışma sonunda her iki grupta da anlamlı düzelmeler olmuş ve çalışmanın bitimindeki Holter değerlendirmelerinde 2 grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (68) Bu hasta grubu bizim çalışmamızdaki hasta grubundan farklı olarak kardiyovasküler hastalığı olan bireyleri içermektedir. Yine benzer şekilde diyabetik otonomik nöropatisi olan tip 2 diyabetli hastalarda ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada da 24 haftalık dapagliflozin kullanımı kontrol grubu ile kıyaslandığında kardiyak otonomik fonksiyonlarla anlamlı iyileşme sağlamıştır. (91) Lyu ve arkadaşlarının yeni akut MI geçirmiş tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörleriyle DPP-IV inhibitörlerinin ilk 1 ay içindeki kardiyovasküler sonuçlarını araştırdıkları çalışmada ise iki grup arasında bir fark gözlenmemiş olması dikkat çekicidir. (70)

DECLARE-TIMI 58 çalışmasının post-hoc analizinde, dapagliflozin kullanımı ile atriyal fibrilasyon ve flutter gelişiminde %19' luk bir azalma görülmüştür. (92) DAPA-HF çalışmasının post-hoc analizinde de dapagliflozin kullanımı ile herhangi bir ciddi ventriküler aritmi, resusitasyon gerektiren kardiyak arrest veya ani ölüm birleşik sonlanımında anlamlı bir azalma olduğu izlenmiştir. (93) Yakın zamanda yapılan ve 34 çalışma, 63166 tip 2 diyabet veya kalp yetersizliği bulunan hastaları inceleyen bir meta-analizde SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı yeni gelişen atriyal aritmi insidansında %19' luk, ani kardiyak ölümden %28' lik azalma saptanmıştır. (94) Bu çalışmalardan ilk ikisinin post-hoc yapılmış olması ve sonuncu çalışmanın birleşik sonlanım içermesi nedeniyle çalışma sonuçları dikkatlice değerlendirilmelidir. Meta-analize alınan çalışmaların büyük oranda yüksek riskli veya kalp yetersizliği gibi mevcut kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerin alınması, SGLT2 inhibitörlerinin primer korumada ne kadar etkili olabileceği sorusuna net bir cevap alınmasına engel teşkil etmektedir. Nitekim, Sfairopoulos ve arkadaşlarının 19 çalışma ve 55 590 hastayı içeren meta-analizlerinde SGLT2 inhibitörleri ani kardiyak ölüm riskinde azalma ile ilişkili bulunmamıştır. (95)

Çalışmamızda, aktif kolda SGLT2 inhibitörleri ile kontrol grubunda DPP-IV inhibitörleri ve pioglitazon kullanılarak birbiri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda KON' u olmayan tip 2 diyabetli hastalarda HRV parametrelerinde belirgin bir değişiklik gözlemlenmemiştir. KON'u olan hastalarda farklı sonuçlar elde edilebilebileceği ve SGLT2 inhibitörlerinin bu hasta grubunda potansiyel olarak daha belirgin etkiler yaratabileceği düşünülebilir. Bu sorulara daha net cevap verebilmek için başlatılan, ve prospektif, randomize ve çok merkezli bir çalışma olan EMPYREAN çalışması halen devam etmektedir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, nispeten sağlıklı olan 134 tip 2 diyabet hastasında empagliflozinin kalp sempatik ve parasempatik sinir aktivitesi üzerindeki etkilerini LF/HT oranı üzerinden araştıran bu çalışma SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalık (KVH) sonuçları üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı şekilde ortaya koyabilir. (96)

Nörotrofinler, sağlıklı sinir fonksiyonu, büyümesi ve homeostazını destekleyen bir protein sınıfıdır. (97) Kronik inflamatuvar hastalıklarda, örneğin kalp yetmezliği ve diyabette, nörotrofin kaybı gözlemlenmektedir. (98, 99) Bu moleküller miyokardın sempatik innervasyonunda rol oynar ve ifadelerindeki bozulma, aritmiye yol açabilecek bir otonom sinir sistemi dengesizliğine neden olur. Nörotrofin mekanizmalarının fare modelleri, kompleks diyabetin vagus sinirine nörotrofin taşınmasında aksamalara ve miyokardın kardiyovasküler genişlemeye ve ritim kontrolüne uyum sağlama yeteneğinde bozulmalara yol açtığını göstermektedir, bu da T2DM'de görülen pro-aritmik rolü daha da doğrulamaktadır. (100) Kanıtlar, kalori kısıtlamasının beyin kaynaklı nörotrofik faktörde (BDNF) önemli bir artışa neden olduğunu göstermektedir. (101) SGLT2 inhibitörlerini içeren tedavi rejimleri, günlük 320-400 kcal kaybını ve tedavi süresince 1-2 yıl içinde ortalama 3.5-4.5 kg kaybını teşvik etmektedir. (102, 103) Dikkat çekici bir nokta, nörotrofik faktörlerin serum glukoz seviyeleri ile ters orantılı olup insülin ile ilgili olmamasıdır. (104) Birçok çalışmada BDNF düzeyleri diyabette sağlıklı bireylere göre düşük saptanırken, bazı çalışmalarda ise bilakis yüksek bulunması akıllarda karışıklığa yol açmıştır. Bu nedenle yapılan yakın zamanlı bir meta-analizde serum BDNF düzeyleri diyabette, tip 2 diyabette, diyabete depresyon veya retinopati eşlik ettiğinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, plazma BDNF düzeylerinde ise anlamlı bir

farklılık gözlenmemesi bu sorulara kısmen bir netlik kazandırmıştır. (105) Diyabet yaşı ilerledikçe BDNF düzeylerinin daha da azaldığı gösterilmiştir. (106)

Yapılan hayvan çalışmalarında genellikle beyinden alınan örnekler incelenmiş olup, değerlendirilen BDNF beyin kaynaklıdır. İnsan çalışmalarında ise periferik BDNF ölçümleri kullanılmaktadır. BDNF büyük oranda hipotalamus, limbik sistem ve hipokampus gibi beyin alanlarından salgılanırken bir kısmı da iskelet kası, endotel hücreleri, karaciğer yağ dokusu ve aktive olmuş immün hücrelerce salgılanır ve trombositlerde depolanır. (40, 98, 107) İnsanlarda teknik kaynaklı nedenlerden dolayı beyin kökenli BDNF düzeyleri ve periferik ölçümlerle ne kadar yansıtılabildiği net değildir. BDNF kan beyin bariyerini geçebilir ve bir çalışmada periferdeki BDNF nin %70-80' inin beyin kaynaklı olduğu gözlenmiştir. (48)

Diyabette antidiyabetik ilaçların BDNF üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlı sayıdadır. Olan çalışmalarda ağırlıklı olarak hayvan çalışmalarını içermektedir. Sıçanlarda dapagliflozinin depresyon üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada dapagliflozin kullanımı hipotalusta BDNF düzeylerini %39.21, sinapsin-1' i ise 2.3 kat artırdığını göstermişler. (108) Yine bazı hayvan çalışmalarında SGLT2 inhibitörlerinin hafızayı ve nöronların hayatta kalmasını destekleyen ve buna bağlı olarak kognitif bozuklukların ilerlemesini engelleyen önemli bir protein olan BDNF' nin beyindeki seviyeleri üzerine faydalı etkilerini göstermişlerdir. (109-112) DPP-IV inhibitörlerinden vildagliptin, sıçan beyinde BDNF' yi anlamlı olarak yükselttiği gözlenmiştir. (113-114) Parkinson modeli geliştirilen hayvan çalışmalarında da BDNF üzerine anlamlı olumlu farklılıklar oluşmuştur. (115-116) Pioglitazon ile yapılan hayvan deneylerinde de benzer şekilde beyindeki düşük BDNF seviyelerini yükseltmiştir. (71, 72) Pioglitazon ile otonomik nöropati arasındaki ilişki yine hayvan deneylerinde çalışılmış. (117) Literatürde görebildiğimiz kadarıyla olan tek insan çalışması DPP-IV inhibitörü teneligliptin ile yapılmış olup, tenegliptin sudomotor fonksiyon, periferik ve otonomik nöropati üzerine olumlu etkiler göstermiştir. (118) Bu çalışmada nöropatisi olan hastalar alınmış olup, çoğu ülkede olmayan DPP-IV inhibitörü kullanılmış ve Holter dışı bir yöntemle takip edilmişler.

Bizim çalışmamızda sağlıklı bireyler yer almadığı için diyabetli hastalarla karşılaştırma imkanımız olmadı. Çalışmanın başlangıcında her iki grupta da benzer

BDNF serum düzeyleri gözlemlendi. Çalışmanın sonunda 6 ay süresince SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda başlangıca göre BDNF düzeylerinde rakamsal artış olsa da anlamlı bir fark saptanmadı. DPP-IV inhibitörleri ve pioglitazon içeren kontrol grubunda ise başlangıç seviyelerine göre BDNF düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlendi. Kontrol grubunun alt incelemelerinde ise, DPP-IV inhibitörleri ve pioglitazon kullananlar arasında yine bir fark yoktu. Literatürde diyabetli hastalarda BDNF düzeylerinin düşüklüğünün diyabet yaşıyla beraber daha da arttığı belirtilmesine rağmen bireysel olarak zaman içindeki seyriyle ilgili bir veriye rastlanmadı. X Bu nedenle kontrol grubunda görülen azalmanın diyabet süresine bağlı doğal bir gelişme olup olmadığı konusunda net bir yorum yapmak mümkün değildir. Ama SGLT2 inhibitörü grubunda bu düşüşün olmaması dikkat çekicidir. Bunda SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda görülen kilo kaybının da etkisi olabilir. Hayvan çalışmalarında beyindeki BDNF seviyelerinin kullanılmış olması, insan çalışmasında ise zaten nöropatisi olan diyabetli bireylerin incelenmesi karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır.

Çalışmanın prospektif olarak planmış olması, verilerin ileriye yönelik ve kontrollü bir şekilde toplanmasını ve gözlemsel ve vaka-kontrol tasarımı sayesinde, gerçek yaşam koşullarında SGLT2 inhibitörleri ve kontrol grubu ilaçların etkilerini incelemeye olanak sağlamış olması çalışmamızın güçlü yönlerindedir. Bu durum çalışmamızın klinik koşullarda uygulanabilirliğini artırmaktadır. Hastalardan demografik özellikleri, diyabet süresi, komplikasyonlar ve kullanılan ilaçlar gibi ayrıntılı verilerin toplanması, sonuçların kapsamlı bir şekilde analiz edilmesine olanak tanımıştır. Sonlanım noktaları için kullanılan kalp hızı değişkenliği parametreleri ve serum BDNF düzeyleri objektif bir değerlendirme sağlamaktadır. Hastaların 3' er aylık aralarla takip edilmesi ilaç kullanım uyumlarının takibi açısından da fayda sağlamıştır. Hastaların HbA1c değerlerinin hedefte olmaması nedeniyle oral antidiyabetik ilaçların başlanmış olması plasebo kontrolünü etik olarak mümkün kılmamıştır, ama kontrol grubunun varlığı SGLT2 inhibitörlerinin etkilerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Ayrıca, örneklem büyüklüğünün G\*Power yazılımı kullanılarak hesaplanması ve istatistiksel analizlerin dikkatle planlanması, çalışmamızın istatistiksel gücünü artırmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında katılımcı sayısının istatistiksel analizler için yeterli olsa da göreceli olarak az olması yer almaktadır. Bir diğeri ise nispeten sağlıklı tip 2

diyabetli hastaların seçilmesi nedeniyle çalışma süresinin olası bir olay gelişmesi ve bu ilaçların etkilerinin göstermeleri açısından göreceli olarak yetersiz olabilir. Çalışmamızın tek merkezli olması, farklı coğrafi bölgelerde ve farklı sağlık kuruluşlarında sonuçların tekrarlanabilirliği konusunda tereddüt oluşturabilir. Bunların yanısıra gerçek hayat verilerini sağlamak için oluşturulmuş olan çalışmamızın mevcut metodolojisinde diyet ve egzersiz gibi potansiyel karıştırıcı değişkenlerin değerlendirilmemiş olması sonuçların doğruluğunu engelleyebilir.

Çalışmamızın sınırlı süresi ve örneklem büyüklüğü göz önünde bulundurulduğunda, daha uzun süreli ve geniş katılımcı kitlesine sahip çok merkezli çalışmalar daha net veriler sağlayabilir. Bu çalışmalar, SGLT2 inhibitörlerinin uzun vadeli etkilerini ve kalp hızı değişkenliği üzerindeki potansiyel etkilerini daha iyi değerlendirebilir. Gelecekteki çalışmalarda diyet ve egzersiz gibi potansiyel karıştırıcı değişkenler dikkate alınarak, bu faktörlerin tedavi sonuçları üzerindeki etkileri değerlendirilmeli ve analiz edilmelidir. SGLT2 inhibitörlerinin nörotrofinler üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı olarak incelemek için ek çalışmalar yapılmalıdır. Bu, nörotrofinlerin diyabet yönetimindeki potansiyel rollerini ve tedavi yanıtlarını daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Bu bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin tip 2 diyabetli hastalarda kilo kaybı sağlama ve BDNF düzeylerini koruma potansiyelini vurgularken, kalp hızı değişkenliği üzerindeki etkilerinin daha fazla araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, bu ilaçların kardiyovasküler sağlık üzerindeki uzun vadeli etkilerini daha iyi anlayabilmemizi sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin kalp hızı değişkenliği parametreleri ve serum BDNF seviyeleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Altı aylık SGLT2 inhibitörü kullanımının, DPP-IV inhibitörleri ve pioglitazon tedavisi ile karşılaştırıldığında, HRV parametrelerinde anlamlı bir değişiklik yaratmadığı bulunmuştur. Özellikle sempatik ve parasempatik dengeyi yansıtan LF/HF oranı gibi ölçütlerde iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, SGLT2 inhibitörü alan hastalarda BDNF serum düzeylerinde bir değişiklik saptanmazken, kontrol grubunda BDNF seviyelerinde belirgin bir azalma tespit edilmiştir.

---

## KAYNAKLAR

---

1. Federation I. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium. 2021. [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf).
2. Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Endotext [Internet]. 2021.
3. Duque A, Mediano MFF, De Lorenzo A, Rodrigues Jr LF. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. World journal of diabetes. 2021;12(6):855.
4. Boulton A. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. Diabetes & metabolism. 1998;24:55-65.
5. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Handbook of clinical neurology. 2014;126:63-79.
6. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes care. 2023;46(Supplement\_1):S203-S15.
7. Chowdhury M, Nevitt S, Eleftheriadou A, Kanagala P, Esa H, Cuthbertson DJ, et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. BMJ Open Diabetes Research and Care. 2021;9(2):e002480.
8. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Frontiers in endocrinology. 2014;5:205.
9. Boutagy NE, Sinusas AJ. Recent advances and clinical applications of PET cardiac autonomic nervous system imaging. Current cardiology reports. 2017;19:1-13.

10. Dyavanapalli J. Novel approaches to restore parasympathetic activity to the heart in cardiorespiratory diseases. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;319(6):H1153-H61.
11. Sheng Y, Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*. 2018;10(1):17.
12. Williams SM, Alam AEU, Wilding DJCJP. *Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative*. 2019.
13. Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, Gemma M, Trombetta M, Dauriz M, et al. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS). *Diabetes care*. 2015;38(8):1487-93.
14. Bhuyan AK, Baro A, Sarma D, Choudhury B. A study of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A Northeast India experience. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2019;23(2):246-50.
15. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World journal of diabetes*. 2018;9(1):1.
16. Razanskaite-Virbickiene D, Danyte E, Mockeviciene G, Dobrovolskiene R, Verkauskiene R, Zalinkevicius R. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17:1-9.
17. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2017:419-34.
18. Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Cardiac autonomic neuropathy in obesity, the metabolic syndrome and prediabetes: a narrative review. *Diabetes Therapy*. 2019;10:1995-2021.
19. Balcıoğlu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World journal of diabetes*. 2015;6(1):80.

20. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, Dutheil F. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2018;13(4):e0195166.
21. Rolim LCdSP, Sá JRd, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2008;90:e24-e32.
22. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World journal of diabetes*. 2014;5(1):17.
23. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, Brown E, Roylance R, Wilding JP, et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2021;64:288-303.
24. Davis TM, Tan E, Davis WA. Prevalence and prognostic significance of cardiac autonomic neuropathy in community-based people with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Cardiovascular Diabetology*. 2024;23(1):102.
25. Karthikeyan A, Manjunath P, Latha AT, Sultana S. Prevalence of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2023;12(9):2070-4.
26. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care*. 1985;8(5):491-8.
27. Didangelos T, Moravidis E, Karlafti E, Tziomalos K, Margaritidis C, Kontoninas Z, et al. A Comparative Assessment of Cardiovascular Autonomic Reflex Testing and Cardiac 123I-Metaiodobenzylguanidine Imaging in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus without Complications or Cardiovascular Risk Factors. *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018(1):5607208.
28. Tarvainen MP, Cornforth DJ, Kuoppa P, Lipponen JA, Jelinek HF, editors. Complexity of heart rate variability in type 2 diabetes-effect of hyperglycemia. 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); 2013: IEEE.

29. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes care*. 2010;33(10):2285.
30. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011;27(7):654-64.
31. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*. 2003;26(5):1553-79.
32. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2003;26(6):1895-901.
33. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes care*. 2004;27(12):2942-7.
34. Valensi P, Paries J, Attali J, for Research FG. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications—the French multicenter study. *Metabolism*. 2003;52(7):815-20.
35. Witte D, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton S, Kempler P, Fuller JH, Group EPCS. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48:164-71.
36. Electrophysiology TFotESoCtNASoP. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
37. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
38. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*. 2017;5:258.
39. Levy MJ, Boule F, Steinbusch HW, van den Hove DL, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology*. 2018 Aug;235:2195-220.
40. Wang C, Bomberg E, Billington C, Levine A, Kotz CM. Brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus increases energy

- expenditure by elevating metabolic rate. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007 Sep;293(3):R992-1002.
41. Dou SH, Cui Y, Huang SM, Zhang B. The role of brain-derived neurotrophic factor signaling in central nervous system disease pathogenesis. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2022 Jun 24;16:924155.
  42. Li B, Lang N, Cheng ZF. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with diabetes risk, complications, and obesity: a cohort study from Chinese patients with type 2 diabetes. *Molecular neurobiology*. 2016 Oct;53:5492-9.
  43. Pan Y, Zhang Z, Tan X, Zhu J. Independent Impact of Brain-Derived Neurotrophic Factor on Cardiovascular Prognosis in Coronary Heart Disease Patients: A Prospective Cohort Study. *Heart and Mind*. 2024:10-4103.
  44. Caporali A, Emanuelli C. Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiological reviews*. 2009 Jan;89(1):279-308.
  45. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, Wang S, Ibañez CF, Rafii S, Hempstead BL. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*. 2000 Nov 1;127(21):4531-40.
  46. Yu HC, Huang HB, Huang Tseng HY, Lu MC. Brain-derived neurotrophic factor suppressed proinflammatory cytokines secretion and enhanced MicroRNA (miR)-3168 expression in macrophages. *International journal of molecular sciences*. 2022 Jan 5;23(1):570.
  47. Boukhatem I, Fleury S, Jourdi G, Lordkipanidzé M. The intriguing role of platelets as custodians of brain-derived neurotrophic factor. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2024 Mar 1;8(3):102398.
  48. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Pedersen MV, Leick L, Hart E, Secher NH, Pedersen BK, Pilegaard H. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental physiology*. 2009 Oct 1;94(10):1062-9.
  49. Yu HC, Huang HB, Huang Tseng HY, Lu MC. Brain-derived neurotrophic factor suppressed proinflammatory cytokines secretion and enhanced MicroRNA

- (miR)-3168 expression in macrophages. *International journal of molecular sciences*. 2022 Jan 5;23(1):570.
50. Zou J, Hao S. A potential research target for cardiac rehabilitation: brain-derived neurotrophic factor. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024 Apr 19;11:1348645.
  51. Li B, Lang N, Cheng ZF. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with diabetes risk, complications, and obesity: a cohort study from Chinese patients with type 2 diabetes. *Molecular neurobiology*. 2016 Oct;53:5492-9.
  52. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clinical science*. 2006 Feb 1;110(2):167-73.
  53. Huang CC, Liu ME, Chou KH, Yang AC, Hung CC, Hong CJ, Tsai SJ, Lin CP. Effect of BDNF Val66Met polymorphism on regional white matter hyperintensities and cognitive function in elderly males without dementia. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Jan 1;39:94-103.
  54. Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chalakov GN, Aloe L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *International journal of cardiology*. 2005 Jun 22;102(1):169-71.
  55. Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, Kumagai S. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006 Jul 1;55(7):852-7.
  56. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-derived neurotrophic factor and diabetes. *International journal of molecular sciences*. 2020 Jan 28;21(3):841.
  57. Gyorkos A, Baker MH, Miutz LN, Lown DA, Jones MA, Houghton-Rahrig LD. Carbohydrate-restricted diet and exercise increase brain-derived neurotrophic factor and cognitive function: a randomized crossover trial. *Cureus*. 2019 Sep;11(9).
  58. Zaletel I, Filipović D, Puškaš N. Hippocampal BDNF in physiological conditions and social isolation. *Reviews in the Neurosciences*. 2017 Jul 26;28(6):675-92.

59. Rahmani M, Rahmani F, Rezaei N. The brain-derived neurotrophic factor: missing link between sleep deprivation, insomnia, and depression. *Neurochemical research*. 2020 Feb;45(2):221-31.
60. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience*. 2008 Aug 26;155(3):751-9.
61. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF—a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016 Mar 1;102:72-9.
62. Li L, Yu T, Yu L, Li H, Liu Y, Wang D. Exogenous brain-derived neurotrophic factor relieves pain symptoms of diabetic rats by reducing excitability of dorsal root ganglion neurons. *International Journal of Neuroscience*. 2016 Aug 2;126(8):749-58.
63. O’Hara DV, Lam CS, McMurray JJ, Yi TW, Hocking S, Dawson J, Raichand S, Januszewski AS, Jardine MJ. Applications of SGLT2 inhibitors beyond glycaemic control. *Nature Reviews Nephrology*. 2024 Apr 26:1-7.
64. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
65. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):323-34.
66. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 24;380(4):347-57.
67. Garg V, Verma S, Connelly KA, Yan AT, Sikand A, Garg A, Dorian P, Zuo F, Leiter LA, Zinman B, Jüni P. Does empagliflozin modulate the autonomic nervous system among individuals with type 2 diabetes and coronary artery

- disease? The EMPA-HEART CardioLink-6 Holter analysis. *Metabolism Open*. 2020 Sep 1;7:100039.
68. Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, Mozawa K, Tara S, Tokita Y, Yodogawa K, Iwasaki YK, Yamamoto T, Takano H, Tsukada Y. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. *Cardiovascular diabetology*. 2020 Dec;19:1-2.
  69. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in the management of diabetes. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010 Sep;35(9):509.
  70. Lyu YS, Oh S, Kim JH, Kim SY, Jeong MH. Comparison of SGLT2 inhibitors with DPP-4 inhibitors combined with metformin in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2023 Jul 22;22(1):185.
  71. Liu WC, Wu CW, Tain YL, Fu MH, Hung CY, Chen IC, Chen LW, Wu KL. Oral pioglitazone ameliorates fructose-induced peripheral insulin resistance and hippocampal gliosis but not restores inhibited hippocampal adult neurogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2018 Jan 1;1864(1):274-85.
  72. Beheshti F, Hosseini M, Hashemzahi M, Soukhtanloo M, Khazaei M, Shafei MN. The effects of PPAR- $\gamma$  agonist pioglitazone on hippocampal cytokines, brain-derived neurotrophic factor, memory impairment, and oxidative stress status in lipopolysaccharide-treated rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2019 Aug;22(8):940.
  73. Li X, Zhou ZG, Qi HY, Chen XY, Huang G. Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet beta cell function. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Central South University. Medical sciences*. 2004 Aug 1;29(4):419-23.
  74. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, Crews DC, Doria A, Estrella MM, Froissart M, Grams ME. New creatinine-and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *New England Journal of Medicine*. 2021 Nov 4;385(19):1737-49.

75. Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1987 Feb 1;59(4):256-62.
76. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011 Oct;27(7):639-53.
77. Van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Boehm M, Borggrefe M, Brutsaert D, Coats AJ, de Boer RA, De Keulenaer GW, Filippatos GS, Floras J. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2017 Nov;19(11):1361-78.
78. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, Boveda S, Massabuau P, Fauvel M, Senard JM, Bounhoure JP. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *European heart journal*. 2000 Mar 1;21(6):475-82.
79. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, Martin CL, Herman WH, Low PA, Lima JA, Bluemke DA, DCCT/EDIC Research Group. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Jan 29;61(4):447-54.
80. Wan N, Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on sympathetic nervous activity. *Frontiers in endocrinology*. 2018 Jul 26;9:421.
81. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, Hricova J, Carnagarin R, Ward NC, Arcambal A, Kiuchi MG, Head GA, Schlaich MP, Matthews VB. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition: a novel mechanism for cardiorenal protection. *Basic to Translational Science*. 2020 Feb 1;5(2):169-79.

82. Zhang N, Feng B, Ma X, Sun K, Xu G, Zhou Y. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular diabetology*. 2019 Dec;18:1-5.
83. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, Hricova J, Herat L, Schlaich MP. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *Journal of Hypertension*. 2017 Oct 1;35(10):2059-68.
84. Rahman A, Fujisawa Y, Nakano D, Hitomi H, Nishiyama A. Effect of a selective SGLT 2 inhibitor, luseogliflozin, on circadian rhythm of sympathetic nervous function and locomotor activities in metabolic syndrome rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2017 Apr;44(4):522-5.
85. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
86. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1413-24.
87. Sano M, Chen S, Imazeki H, Ochiai H, Seino Y. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: subanalysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials. *Journal of Diabetes Investigation*. 2018 May;9(3):638.
88. Ang L, Kidwell KM, Dillon B, Reiss J, Fang F, Leone V, Mizokami-Stout K, Pop-Busui R. Dapagliflozin and measures of cardiovascular autonomic function in patients with type 2 diabetes (T2D). *Journal of Diabetes and its Complications*. 2021 Aug 1;35(8):107949.
89. Chen HY, Huang JY, Siao WZ, Jong GP. The association between SGLT2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based longitudinal cohort study. *Cardiovascular Diabetology*. 2020 Dec;19:1-8.
90. Kim S, Park SY, Kim B, Min C, Cho W, Yon DK, Kim JY, Han KD, Rhee EJ, Lee WY, Rhee SY. Association between antidiabetic drugs and the incidence of

- atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study in South Korea. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2023 Apr 1;198:110626.
91. Balçioğlu AS, Çelik E, Şahin M, Göçer K, Aksu E, Aykan AÇ. Dapagliflozin improves cardiac autonomic function measures in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2022 Nov;26(11):832.
  92. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RH, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Budaj A. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation*. 2020 Apr 14;141(15):1227-34.
  93. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *European heart journal*. 2021 Sep 21;42(36):3727-38.
  94. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, Penalver J, Knijnik L, Mitrani RD, Myerburg RJ, Goldberger JJ. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: a meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm*. 2021 Jul 1;18(7):1098-105.
  95. Sfairopoulos D, Zhang N, Wang Y, Chen Z, Letsas KP, Tse G, Li G, Lip GY, Liu T, Korantzopoulos P. Association between sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of sudden cardiac death or ventricular arrhythmias: a meta-analysis of randomized controlled trials. *EP Europace*. 2022 Jan 1;24(1):20-30.
  96. Motoki H, Masuda I, Yasuno S, Oba K, Shoin W, Usami S, Saito Y, Waki M, Komatsu M, Ueshima K, Nakagawa Y. Rationale and design of the EMPYREAN study. *ESC Heart Failure*. 2020 Oct;7(5):3134-41.
  97. Manti S, Brown P, Perez MK, Piedimonte G. The role of neurotrophins in inflammation and allergy. *Vitamins and hormones*. 2017 Jan 1;104:313-41.
  98. Eyileten C, Kaplon-Cieslicka A, Mirowska-Guzel D, Malek L, Postula M. Antidiabetic effect of brain-derived neurotrophic factor and its association with inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes research*. 2017;2017(1):2823671.

99. Li B, Lang N, Cheng ZF. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with diabetes risk, complications, and obesity: a cohort study from Chinese patients with type 2 diabetes. *Molecular neurobiology*. 2016 Oct;53:5492-9.
100. Lee PG, Hohman TC, Cai F, Regalia J, Helke CJ. Streptozotocin-induced diabetes causes metabolic changes and alterations in neurotrophin content and retrograde transport in the cervical vagus nerve. *Experimental neurology*. 2001 Jul 1;170(1):149-61.
101. Araya AV, Orellana X, Espinoza J. Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: preliminary evidences. *Endocrine*. 2008 Jun;33:300-4.
102. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013 Oct 1;1(2):140-51.
103. Thewjitcharoen Y, Yenseung N, Malidaeng A, Nakasatien S, Chotwanvirat P, Krittiyawong S, Wanothayaroj E, Himathongkam T. Effectiveness of long-term treatment with SGLT2 inhibitors: real-world evidence from a specialized diabetes center. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017 Dec;9:1-8.
104. Krabbe K, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer CP, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Secher NH. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Feb;50:431-8.
105. Moosaie F, Mohammadi S, Saghadzadeh A, Dehghani Firouzabadi F, Rezaei N. Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Feb 14;18(2):e0268816.
106. Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Kozai H, Imai S, Ohta M. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. *Clinical biochemistry*. 2008 Jul 1;41(10-11):812-7.
107. Komori T, Morikawa Y, Nanjo K, Senba E. Induction of brain-derived neurotrophic factor by leptin in the ventromedial hypothalamus. *Neuroscience*. 2006 Jan 1;139(3):1107-15.

108. Muhammad RN, Ahmed LA, Salam RM, Ahmed KA, Attia AS. Crosstalk among NLRP3 inflammasome, ETBR signaling, and miRNAs in stress-induced depression-like behavior: a modulatory role for SGLT2 inhibitors. *Neurotherapeutics*. 2021 Oct 1;18(4):2664-81.
109. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, Sueta D, Toyama K, Uekawa K, Ma M, Nakagawa T, Kusaka H, Kim-Mitsuyama S. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovascular diabetology*. 2014 Dec;13:1-5.
110. Abdelgadir E, Rashid F, Bashier A, Ali R. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular protection: lessons and gaps in understanding the current outcome trials and possible benefits of combining SGLT-2 inhibitors with GLP-1 agonists. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2018 Aug;10(8):615.
111. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules*. 2021 Nov 28;26(23):7213.
112. Mousa HH, Sharawy MH, Nader MA. Empagliflozin enhances neuroplasticity in rotenone-induced parkinsonism: Role of BDNF, CREB and Npas4. *Life Sciences*. 2023 Jan 1;312:121258.
113. El Batsh MM, Manal M, Shafik NM, Younos IH. Favorable effects of vildagliptin on metabolic and cognitive dysfunctions in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*. 2015 Dec 15;769:297-305.
114. Abdelhamid AH, Mantawy EM, Said RS, El-Demerdash E. Neuroprotective effects of saxagliptin against radiation-induced cognitive impairment: Insights on Akt/CREB/SIRT1/BDNF signaling pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2024 Jun 8:116994.
115. Li C, Liu W, Li X, Zhang Z, Qi H, Liu S, Yan N, Xing Y, Hölscher C, Wang Z. The novel GLP-1/GIP analogue DA5-CH reduces tau phosphorylation and normalizes theta rhythm in the icv. STZ rat model of AD. *Brain and Behavior*. 2020 Mar;10(3):e01505.
116. Nassar NN, Al-Shorbagy MY, Arab HH, Abdallah DM. Saxagliptin: a novel antiparkinsonian approach. *Neuropharmacology*. 2015 Feb 1;89:308-17.

117. Al-Assi O, Ghali R, Mroueh A, Kaplan A, Mougharbil N, Eid AH, Zouein FA, El-Yazbi AF. Cardiac Autonomic Neuropathy as a Result of Mild Hypercaloric Challenge in Absence of Signs of Diabetes: Modulation by Antidiabetic Drugs. *Oxid Med Cell Longev*. 2018
118. Syngle A, Chahal S, Vohra K. Efficacy and tolerability of DPP4 inhibitor, teneligliptin, on autonomic and peripheral neuropathy in type 2 diabetes: an open label, pilot study. *Neurological Sciences*. 2021 Apr;42:1429-36.



---

## EKLER

---

### EK 1. Etik Kurul Onay Formu

