



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ İ HASTALIKLARI  
KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE YENİ BAşLANAN  
ORAL ANTİDİYABETİK AJANLARIN VÜCUT  
KOMPOZİSYONUNA ETKİSİ**

**Dr. Fatma Pınar ZİYADANOĞLU CEZAILRİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**





**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASEKİ SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ İ HASTALIKLARI  
KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE YENİ BAŞLANAN  
ORAL ANTİDİYABETİK AJANLARIN VÜCUT  
KOMPOZİSYONUNA ETKİSİ**

**Dr. Fatma Pınar ZİYADANOĞLU CEZAILRİ**

**Tez DanıŐmanı:**

**Prof. Dr. Hayriye Esra ATAŐĐLU**

**Uzm. Dr. Emel ŞİMŞEK**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2023**

## TEŞEKKÜR

*İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, tecrübesini aktaran, bu çalışmanın her aşamasında bana danışmanlık eden, değerli zamanını ayıran, şefkatini hep hissettiğim çok kıymetli hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na,*

*Mesleki deneyimlerini esirgemeyen, yol gösteren saygıdeğer hocam Doç. Dr. Süleyman Ahbab'a,*

*Tez yardımcı danışmanım olan, süreç boyunca bilgisini ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Emel Şimşek'e,*

*İç Hastalıkları eğitimim süresince bana kattıkları için birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm klinik şeflerimize, dahiliye ve yan dal uzmanlarımıza,*

*Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, özverili, her zaman desteklerini hissettiğim başta asistan arkadaşlarım olmak üzere, tüm hemşire, personel ve sekreterlerimize,*

*Hayatım boyunca sonsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan, varlıklarından daima güç aldığım, çocukları olmaktan gurur duyduğum annem Ufuk Ziyadanoğlu, babam Mehmet Hüseyin Ziyadanoğlu'na, sabrını ve sevgisini bu süreçte esirgemeyen sevgili eşim Lütfi Emre Cezairli'ye, her daim yüzümü güldüren biricik kızım Nora Cezairli'ye ve diğer tüm aile bireyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Fatma Pınar Ziyadanoğlu Cezairli*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iii-iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 DİYABETES MELLİTUS .....	2
2.1.1 Tanımı .....	2
2.1.2 Tanı Kriterleri .....	2
2.1.3 Etiyoloji .....	2
2.1.4 Patofizyoloji .....	3
2.1.5 Epidemiyoloji .....	4
2.1.6 Tedavi .....	5
2.1.6.1 Oral Antidiyabetikler .....	5
2.1.6.1.1 Biguanidler (Metformin) .....	5
2.1.6.1.2 Sülfonilüreler (Sekretogog) .....	6
2.1.6.1.3 Tiazolidinedion (PPAR-g agonisti) .....	6
2.1.6.1.4 Dipeptitil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP4-i) .....	7
2.1.6.1.5 Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-i) .....	7
2.1.6.2 İnsülin Tedavisi .....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	9
4. BULGULAR .....	11
5. TARTIŞMA .....	22
6. SONUÇ .....	29
7. KAYNAKÇA .....	31

## KISALTMALAR

**AMPK:** 5'-adenozin monofosfat-aktive protein kinaz

**AKŞ:** Açlık kan şekeri

**ALT:** Alanin aminotransferaz

**AST:** Aspartat transaminaz

**ATP:** Adenozin trifosfat

**BİA:** Biyoimpedans analizi

**DKA:** Diyabetik ketoasidoz

**DM:** Diyabetes Mellitus

**DPP4-İ:** Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri

**G-CSF:** Granülosit koloni uyarıcı faktör

**GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı

**GLP-1:** Glukagon benzeri peptid-1

**HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein

**HHD:** Hiperozmolar hiperglisemik durum

**HIF:** Hipoksi indüklenebilir faktör

**IL-6:** İnterlökin 6

**IL-11:** İnterlökin 11

**IQR:** Interquartile range

**KKY:** Konjestif kalp yetmezliği

**KVH:** Kardiyovasküler hastalık

**LADA:** Latent otoimmün diyabet

**LDL:** düşük yoğunluklu lipoprotein

**MGDP:** Mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz

**MI:** Miyokardial enfarkt

**NAFLD:** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

**OAD:** Oral antidiyabetik

**PGC-1:** PPAR $\gamma$  koaktivatör-1

**PKC:** Protein kinaz C

**PP2AC:** Protein fosfataz 2A

**PPAR-G:** peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama

**SGLT2-İ:** Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri

**TEMD:** Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

**TUİK:** Türkiye İstatistik Kurumu

**TURDEP:** Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi

**T2DM:** Tip 2 diyabetes mellitus

**VKİ:** Vücut kitle indeksi



## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** Tüm hastaların takip sırasında verilerinin karşılaştırılması

**Tablo 2.** Metformin başlanan hasta grubunun verilerinin karşılaştırması

**Tablo 3.** DPP4-i eklenen hasta grubu verilerinin karşılaştırması

**Tablo 4.** Sülfonilüre eklenen hasta grubunun verilerinin karşılaştırması

**Tablo 5.** Pioglitazon eklenen hasta grubunun verilerinin karşılaştırması

**Tablo 6.** SGLT2-i eklenen hasta grubunun verilerinin karşılaştırması

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** TEMD kılavuzuna göre DM kriterleri

**Şekil 2.** Etiyolojiye göre DM sınıflaması

**Şekil 3.** Grupların yüzde dağılımı



## ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmamızda, dahiliye polikliniğimizdeki tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarına yeni başlanan oral antidiabetik (OAD) tedavilerinin, hastaların 0. ve 6. aylardaki vücut kompozisyonuna etkisini, bioimpedans analizi (BİA) metoduyla belirlemeyi amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Nisan 2022-Mart 2023 tarihleri arasında SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran T2DM tanılı ve son iki hafta içinde yeni OAD (metformin, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, sülfonilüre, pioglitazon, sodyum-glukoz-kotransporter-2 inhibitörleri) başlanmış olan toplam 60 hasta, prospektif olarak çalışmaya dâhil edildi. İnsülin tedavisi alan hastalar dışlandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların, 0. ve 6. ay takiplerindeki kan ve idrar tetkikleriyle beraber, TANİTA tartı ölçümleri doktor eşliğinde uygulandı ve kaydedildi. İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 16.0 programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Araştırmamız tek merkezli prospektif çalışmadır.

**BULGULAR:** Çalışmamız T2DM tanılı, yaş aralığı 22-70 olan %43'ü erkek, %57'si kadın hastadan oluşmaktadır. Çalışmaya alınan hastalara yeni eklenen ilaçların dağılımı %35 metformin, %16 DPP4 inhibitörü, %5 sülfonilüre, %12 pioglitazon, %30 SGLT-2 şeklinde olmuştur.

Çalışmamızda, 6 ay boyunca izlenen tüm hastalar incelendiğinde, eklenen OAD'lerin kilo kaybı, vücut kitle indeksi'nde (VKİ) azalma, açlık kan şekerinde (AKŞ) azalma, serum albümin düzeyinde artış, serum aminotransferaz seviyelerinde azalma, serum üre, kreatinin ve sodyum seviyelerinde artış da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır.

Eklenen OAD'ler ayrı ayrı incelendiğinde; sülfonilüre ve metformin grubunda herhangi bir değişimde istatistiksel bir anlamlı değişiklik saptanmadı. DPP4 inhibitörü eklenen grupta; kilo ve VKİ'de azalma, hematokritte (hct) azalma

görülmüş; pioglitazon eklenen grupta kilo ve VKİ'de artış; SGLT-2 inhibitörü eklenen grupta hemoglobinde (Hgb) artış görülmüştür.

Çalışmamızda, tüm hastaların TANITA tartı değerleri 6 ay boyunca incelendiğinde, uygulanan antidiyabetik tedavilerin yumuşak kas dokusu, hücre içi sıvıları ve hücre kütlelerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür. Diğer yandan, tüm hastalar incelendiğinde; iskeletsel kaslarda ve hücre dışı sıvılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Eklenen OAD'ler ayrı ayrı incelendiğindeyse; metformin, DPP4 inhibitörü, SGLT2 inhibitörü ve sülfonilüre eklenen gruptaki TANITA ölçümünde anlamlı değişim saptanmazken, pioglitazon eklenen hasta grubunda iskeletsel kaslarda artış görülmüştür.

**SONUÇ:** Çalışmamızda T2DM hastalarına başlanan OAD'lerin; laboratuvar ve vücut kompozisyonu ölçümlerini etkilediği görülmüştür. Özellikle pioglitazon artmış kas kitlesiyle ilişkilidir. OAD'lerin; T2DM hastalarındaki laboratuvara olan etkileri üzerine yapılan çalışmalar yaygın olsa da; vücut kompozisyonuna olan etkileri üzerine yapılan araştırmalar enderdir. Bizim çalışmamızda vaka sayısı az olmakla birlikte; komplike olmayan hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin volüm depleksiyonuna yola açmadığı ve pioglitazonun da anlamlı vücutta sıvı birikime yol açmadığını tespit ettik. Bu konudaki araştırmaların yaygınlaştırılması ve OAD'lerin vücut kompozisyonlarına etkisi; özellikle kardiyorenal komplikasyonu olan hastalarda değerlendirilmesi önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Tip 2 diyabet, oral antidiyabetik, TANITA, vücut kompozisyonu, biyoimpedans analizi.

## ABSTRACT

**AIM:** In this study, we aimed to determine the impact of newly initiated oral antidiabetic (OAD) treatments on the body composition of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) attending our internal medicine clinic at the 0th and 6th months using the bioimpedance analysis (BIA) method.

**MATERIALS AND METHODS:** Between April 2022 and March 2023, a total of 60 patients diagnosed with T2DM who had started new OADs (metformin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sulfonylureas, pioglitazone, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors) within the last two weeks were prospectively included in the study at SBÜ Haseki Training and Research Hospital. Patients receiving insulin therapy were excluded. Participating patients underwent TANITA scale measurements, along with blood and urine tests, during the 0th and 6th-month follow-ups, which were conducted by a physician and recorded. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 16.0 was used for statistical analysis, and significance was considered at  $p < 0.05$ . Our research is a single-center prospective study.

**RESULTS:** Our study included 43% males and 57% females with a diagnosis of T2DM in the age range of 22-70. The distribution of newly added drugs to the patients in the study was 35% metformin, 16% DPP4 inhibitor, 5% sulfonylurea, 12% pioglitazone, and 30% SGLT-2.

When all patients followed for 6 months were examined, the added OADs resulted in statistically significant weight loss, decreased body mass index (BMI), decreased fasting blood sugar (FBS), increased serum albumin levels, decreased serum aminotransferase levels, and increased serum urea, creatinine, and sodium levels.

When OADs were examined separately, no statistically significant change was found in any variable in the sulfonylurea and metformin groups. In the DPP4 inhibitor-added group, weight and BMI decreased, hematocrit (Hct) decreased; in the pioglitazone-added group, weight and BMI increased; in the SGLT-2 inhibitor-added group, hemoglobin (Hgb) increased.

When all patients' TANITA scale values were examined for 6 months, it was observed that the applied antidiabetic treatments did not cause a significant change in soft muscle tissue, intracellular fluids, and cell mass. On the other hand, when all patients were examined, a statistically significant decrease was found in skeletal muscles and extracellular fluids.

When added OADs were examined separately; while no significant change was detected in the TANITA measurement in the metformin, DPP4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, and sulfonylurea-added groups, an increase in skeletal muscles was observed in the pioglitazone-added patient group.

**CONCLUSION:** Our study revealed that the initiation of OADs in T2DM patients affects laboratory and body composition measurements. Particularly, pioglitazone is associated with increased muscle mass. Although studies on the effects of OADs on laboratory parameters in T2DM patients are common, research on their impact on body composition is rare. Despite the small number of cases in our study, we found that SGLT2 inhibitors did not lead to volume depletion and pioglitazone did not cause significant fluid accumulation in the body in uncomplicated patients. The proliferation of research in this area and the evaluation of the effects of OADs on body compositions, especially in patients with cardiorenal complications, are important.

**Keywords:** Type 2 diabetes, oral antidiabetic, TANITA, body composition, bioimpedance analysis.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM); insülin salınımında veya fonksiyonunda yetersizlik sonucu kan şekeri yüksekliğine neden olup, metabolik ve sistemik bir hastalıktır. Obezite ile DM yakın ilişkilidir. Obezite gibi, DM de yüzyılımızın küresel salgını olarak nitelendirilmektedir.

Günümüzde, glisemik kontrolü iyileştirip DM ilişkili komplikasyonların gelişim riskini azaltan çeşitli farmakoterapi seçenekleri mevcuttur. Tedavi kararını verirken hasta bazında, multifaktöryel yaklaşılmalıdır.

Kilo alımının, antihiperglisemik tedavilerin sık bir yan etkisi olduğu bilinmektedir.

Diğer yandan, vücut kompozisyonu da (sıvı, yağ ve kas kütlesi), T2DM hastalarında yaşam kalitesi, hayati tehlike ve kardiyovasküler hastalık riski açısından iyi bir belirteç olacaktır.

Pek çok klinik çalışmada OAD ajanların tek başına veya kombinasyonlar halinde kullanımının vücut ağırlığı değişimi üzerindeki etkisi incelenmiş olsa da, vücut kompozisyonu değişimi üzerine klinik çalışmalar nadiren yapılmıştır.

Çalışmamızda, T2DM hastaları, ilk vizitlerinde yeni eklenen OAD kullanımı boyunca 6 ay takip edilmiş; bu süreçte metabolik ve vücut kas, sıvı, yağ kompozisyonlarındaki değişimin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmayla, diyabetik tedavi sürecinde OAD'lerin insülin direnci ve kardiyorenal protektif özellikleri hakkında bilgi edinilmesi, literatüre katkıda bulunması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 1. DİYABETES MELLİTUS

#### 1. Tanımı

Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımındaki bozukluklar, insülin etkisindeki bozukluklar veya her ikisinin de sonucu olan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalık grubudur. Diyabetin kronik hiperglisemisi, özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları dahil olmak üzere farklı organların uzun vadeli hasarı, işlev bozukluğu ve yetmezliği ile ilişkilendirilir (1).

#### 2. Tanı kriterleri

2022 yılında yayımlanan Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) kılavuzuna göre DM tanı kriterleri şekil 1'deki gibidir.

	Aşık DM	İzole BAĞ	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG [≥8 st açlıkta]	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG [75 g glukoz]	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C <sup>†</sup>	≥%6.5 [≥48 mmol/mol]	-	-	-	%5.7-6.4 [39-47 mmol/mol]

<sup>†</sup>Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölçülür. "Aşık DM" tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken "İzole BAĞ", "İzole BGT" ve "BAG + BGT" için her iki kriterin bulunması şarttır. "Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diyabetes mellitus, APG: Açık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobün A<sub>1c</sub>, BAĞ: Bozulmuş açlık glukozu [impaired fasting glucose], BGT: Bozulmuş glukoz toleransı [impaired glucose tolerance], YRG: Yüksek risk grubu

Şekil 1: TEMĐ kılavuzuna göre DM kriterleri

### 3. Etiyoloji

2022 TEMD kılavuzuna göre DM'nin etiyolojik sınıflaması şekil 2'deki gibidir.

<b>I. Tip 1 diyabet</b> [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan $\beta$ -hücre yıkımı vardır]	
<b>II. Tip 2 diyabet</b> [insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
<b>III. Gestasyonel diabetes mellitus</b> [GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur]	
<b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>	
<b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 20. Kromozom, HNF-4<math>\alpha</math> (MODY1)</li><li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li><li>• 12. Kromozom, HNF-1<math>\alpha</math> (MODY3)</li><li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li><li>• 17. Kromozom, HNF-1<math>\beta</math> (MODY5)</li><li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li><li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li><li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li><li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li><li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li><li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li><li>• Mitokondriyal DNA</li><li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</li><li>• 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)</li><li>• 3. Kromozom, APL1 (MODY14)</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Atipik anti-psikotikler</li><li>• Anti-viral ilaçlar</li><li>• <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li><li>• Diazoksid</li><li>• Fenitoin</li><li>• Glukokortikoidler</li><li>• <math>\alpha</math>-interferon</li><li>• Nikotik asit</li><li>• Pentamidin</li><li>• Proteaz inhibitörleri</li><li>• Tiyazid grubu diüretikler</li><li>• Tiroid hormonu</li><li>• Vacor</li><li>• Statinler</li><li>• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)</li></ul>
<b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leprechaunizm</li><li>• Lipotrofik diyabet</li><li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li><li>• Tip A insülin direnci</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>F. İmmün aracılı nadir diyabet formları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anti insülin-reseptör antikorları</li><li>• Stiff-man sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul>
<b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>• Hemokromatoz</li><li>• Kistik fibroz</li><li>• Neoplazi</li><li>• Pankreatit</li><li>• Travma/pankreatektomi</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alström sendromu</li><li>• Down sendromu</li><li>• Friedreich tipi ataksi</li><li>• Huntington koreas</li><li>• Klinefelter sendromu</li><li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li><li>• Miyotonik distrofi</li><li>• Porfiriya</li><li>• Prader-Willi sendromu</li><li>• Turner sendromu</li><li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul>
<b>D. Endokrinopatiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akromegali</li><li>• Aldosteronoma</li><li>• Cushing sendromu</li><li>• Feokromositoma</li><li>• Glukagonoma</li><li>• Hipertiroidi</li><li>• Somatostatinoma</li><li>• Diğerleri</li></ul>	<b>H. Enfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Konjenital rubella</li><li>• Sitomegalovirus</li><li>• Koksaki B</li><li>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li></ul>

Şekil 2: etiyolojiye göre DM sınıflaması

### 4. Patofizyoloji

T2DM ile ilişkilendirilen birçok farklı patofizyolojik anormallik bulunmaktadır. Özellikle kaslarda olmak üzere azalmış periferik glukoz alımı ve artmış endojen glukoz üretimi birlikteliği; insülin direncinin karakteristik özellikleridir. Artmış lipoliz, serbest yağ asidi seviyeleri ve ara lipid metabolitlerin birikmesi, glukoz çıkışını daha da artırmaya, periferik glukoz kullanımını azaltmaya ve beta hücre işlevini bozmaya sebep olur. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı [NAFLD], artmış insülin direncinin ayrılmaz bir

parçasıdır. Kronik glukoz ve lipid yüksekliği sebebiyle oluşan beta hücre bozulmasını ele alan geleneksel "glukotoksisite" ve lipotoksisite" kavramları, tüm besin maddelerini içerecek şekilde genişletilmiştir (nutri-toksisite). İnsülinin mikrovasküler sistem üzerinden gecikmeli taşınması, doku insülin direncinin gelişiminden de kısmen sorumludur. Pankreatik beta hücrelerinin kompensatör insülin salgısı, başlangıçta normal plazma glukoz seviyelerini sürdürebilir, ancak bu aşamada beta hücre işlevi zaten anormaldir ve zaman içinde daha da kötüleşir. Aynı zamanda, özellikle öğün sonrası dönemde pankreatik alfa hücrelerinden glukagonun uygunsuz salınımı da mevcuttur. T2DM mekanizmasındaki bozulmuş insülin ve aşırı glukagon salınımının; özellikle yemek sonrası gastrointestinal inkretin hormonlarındaki yetersiz salınım veya hormonal yanıt olarak tanımlanan "inkretin defekti" kavramına sekonder olarak görüldüğü öne sürülmüştür. Belirli bir derecede, bağırsak mikro biyomunun, T2DM'de görülen hormonal ve metabolik bozukluklarda rol oynadığı görünmektedir. Dahası, hipotalamik insülin direnci (merkezi sinir sistemi), dolaşımdaki insülinin glukoz üretimini baskılama yeteneğini bozar ve hiperglisemiye rağmen renal tübüler glukoz geri emilim kapasitesi artmış olabilir (2).

## **5. Epidemiyoloji**

DM, ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada da, 21. yy'in en büyük salgınlarından biridir. Dünyada her 11 yetişkinden 1'i DM tanılıdır (%90'ı T2DM'dir) (3). 91 ülkede yapılan bir çalışmada, 2010 ile 2030 arasında, gelişmekte olan ülkelerde diyabeti olan yetişkinlerin sayısında %69'luk bir artış ve gelişmiş ülkelerde %20'lik bir artış beklenmekte olduğu gösterilmiştir (4). Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP)-1 (1997-98) çalışmasına göre Türkiye'deki diyabet sıklığı %7,2 iken TURDEP-2(2010) çalışmasında DM sıklığı %13,7 olarak raporlanmıştır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) (2012) verilerine göre 15 yaş ve üstünde görülen hastalıklarda, DM beşinci sıralamadır. Ulusal Hastalık Yüklü çalışmasında DM, hem ilk 10 kronik hastalık içinde, hem de ölüme yol açan ilk 10 hastalık sıralamasında 3'üncü sırada yer almaktadır (5).

## 6. Tedavi

T2DM tedavisi bireyselleştirilmeli, hastaya multidisipliner yaklaşılmalı, ilk etapta yaşam tarzı değişikliği (kilo kaybı, egzersizde artış, diyetisyen önerilerine uyarak beslenme alışkanlığı) önerilmelidir.

### 1. Oral Antidiyabetikler (OAD)

Ülkemizdeki OAD'ler; biguanidler, insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), tiazolidinedionlar, inkretin bazlı ilaçlar (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler)'dir (6).

#### 1. Biguanidler (Metformin)

60 yıldır kullanımdadır ve ucuzdur; bu sebeple klinikte kullanımı çok yaygındır. Halen tüm etki mekanizmaları tam anlaşılamamıştır. Hücresel düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) enzimini dolaylı aktive eder; kısmen de mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz (mGDP) enzimini inhibe ederek etki gösterir. T2DM'de, karaciğerde artmış glukoneogenezi inhibe eder, lipid ve kolesterol biyosentezin de baskılar. Kasın glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu bir nebze artırır; böylece insülin direncini de azaltabilir. Hipoglisemi riski düşüktür. Barsaktan glukoz emilimini azaltır ve iştahı kısmen baskılar (GLP-1'i artırıcı etki?), ama kiloya etkisi nötrdür. Mikrobiyota üzerine olumlu etkileri olduğu da öne sürülmektedir. Kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir. Geçici gastrointestinal iritasyon yapabildiğinden dozun yavaş yavaş artırılması önerilir. Ağızda metalik tat, B12 vitamin eksikliği (%16) görülebilir; bu sebeple vitamin düzeyi kontrol edilmeli ve gereğinde replase edilmelidir. Laktik asidoz nadiren (insidans <10/100000 hasta yılı) gösterilmiştir. Yüksek miktarda iyotlu kontrast madde gerektiren görüntüleme yapılacaksa, işlemden

24 saat önce kesilmeli; işlemden 24 saat sonra yeterli hidrasyonla böbrek fonksiyonları bozulmamışsa tekrar başlanmalıdır. Majör cerrahi günü ilaç kesilmelidir. İleri evre böbrek yetmezliği (GFR<30 ml/dk), karaciğer yetmezliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi/dehidratasyon, alkolizm, akut miyokard enfarktüsü, ketonemi, sınıf 4 konjestif kalp yetmezliği, kronik

obstrüktid akciğer hastalığı, periferik damar hastalığı, majör cerrahi, gebelik/emzirme (ilaç alındıktan sonra 4 saat emzirilmemelidir) durumlarında ilaç kontrendikedir.

## **2. Sülfonilüreler (sekretogog)**

Sekretogoglar, pankreas beta-hücresi plazma membranı üzerindeki K-ATP kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde kapatarak, insülin salınımını artırır. Tıpkı metformin gibi ucuz ve eski bir ilaç olduğundan klinikte kullanımı yaygındır. Mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Hipoglisemi, kilo artışı, alerji/döküntü (sülfonamid alerjisi olanlarda yaygın), hepatotoksisite (nadir), hematolojik toksisite (nadir; agranülositoz/kemik iliği aplazisi/porfiryaya atağı vb) gibi yan etkileri vardır. Otoimmün DM (LADA), sekonder DM (pankreas hastalığı vb), diyabetik ketoasidoz/hiperosmolar hiperglisemik durum, gebelik, travma, stres, cerrahi, ağır enfeksiyon, sülfonamid grubu alerjisi, ağır hipoglisemi, dekompanse karaciğer yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliğinde kontrendikedir. İlaç etkileşimi yapabilirler. Aspirin, fibrat, antikoagülan, allopurinol ile beraber kullanımı hipoglisemiye; rifampin, diüretik, steroid, östrojenle beraber kullanımı hiperglisemiye neden olabilir.

## **3. Tiazolidinedion (PPAR $\gamma$ agonisti)**

Periferik dokularda (kas, karaciğer, yağ dokusu) glukoz outputunu artırarak insülinin etkisini güçlendirir ve insülin direncini azaltır. Yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu artırır (NAFLD hastalığında pioglitazonun olumlu etkileri biyopsiyle kanıtlanmıştır). Hepatik glukoz üretimini de, hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR $\gamma$ 'yı (peroxisome proliferator- activated receptor-g) aktive ederek bir nebze düşürür. Bazı çalışmalarda minimal kan basıncında azalma sağladığı gösterilmiştir (7). Ülkemizde sadece pioglitazon mevcuttur. Hipoglisemi yapmaz, HDL-kolesterolü yükseltirken trigliseridi düşürür. Sekonder kardiyovasküler olay ve serebrovasküler hadise riskini azalttığı gösterilmiştir (8). Ödem, anemi, KKY, sıvı retansiyonu, kilo artışı, transaminaz yüksekliği, graves oftalmopatisinde alevlenme, postmenopozal kadınlarda ve yaşlı erkeklerde kırık riskinde artış, kemik kitlesinde azalma gibi yan etkileri mevcuttur. Alanin aminotransferaz

yüksekliği (>2.5x üst sınır), KKY, gebelik, maküla ödemi riski, genç erişkinler/çocuklar, mesane kanseri/nedeni bilinmeyen makroskobik hematüride kontrendikedir.

#### **4. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP4-i)**

Endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımını, DPP-4'ü inhibe ederek geciktirir, böylece endojen GLP-1 ve GİP (inkretin) düzeylerini artırır; insülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırır, alındıktan sonraki tokluk glukoz düzeyini ılımlı miktarda düşürür ve glukagon sekresyonunu baskırlar. Kiloya etkisi nötrdür ve hipoglisemi yapmaz. Nispeten pahalıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri yakınmalar, artralji, baş ağrısı, nadiren pankreatit, büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı gibi yan etkileri olabilir. Karaciğer yetmezliği, ağır böbrek yetmezliği, gebelik/emzirme, pankreatit durumunda kontrendikedir. Kullanan hastalarda şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yüksekliği gelişmesi durumunda kesilmelidir.

#### **5. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-i)**

Renal proksimal tubulusta SGLT2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz re absorpsiyonunu azaltır ve idrarla glukoz atılımını artırır. İnsülin bağımsızdır, bu sebeple metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Az miktar kilo kaybı sağlayabilir, hipoglisemi riski düşüktür, kan basıncını bir miktar (2-4 mmHg) düşürür, serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürür. Nispeten pahalıdır. Kontrendikasyon yoksa, aterosklerotik KVH veya bu açıdan riskli grupta, diyabetik nefropatisi olan hastalarda kullanımı önceliklidir. Kalp yetersizliği ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu bulunan hastalarda kullanım onayı mevcuttur. Poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, öglisemik ketoasidoz, baş dönmesi, LDL-kolesterol ve serum kreatininde geçici artış, genitoüriner enfeksiyon, Fournier gangreni (nadir) gibi yan etkileri olabilir. Majör cerrahiden 3-4 gün önce, ciddi hastalık/enfeksiyon durumlarında ilaç kesilmelidir. Son dönem böbrek yetmezliğinde, gebelik/emzirmede kontrendikedir.

## 2. İnsülin Tedavisi

1996 yılında piyasa sürüldüğünden beri Tip 1 DM, LADA ve oral tedaviye rağmen kan şekerinde istenilen kontrol sağlanamayan T2DM hastalarında tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Ağır hiperglisemik semptomların varlığı (poliüri, polidipsi), hiperglisemik acillerde (DKA, HHD), akut MI, akut ateşli sistemik hastalıklar, majör cerrahi, gebelik/laktasyon, ağır karaciğer/böbrek yetmezliği, pankreas yetersizliği, OAD'lere ciddi yan etki gelişmesi, klinik ciddi insülin rezistansı, uzun süreli kortikosteroid kullanımı ve diyetle kontrol altına alınamayan gestasyonel DM'de de endikedir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ

Bu çalışma tek merkezli prospektif bir çalışmadır.

#### 2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

Çalışma hastanemizde etik kurulu onayı alındıktan sonra yapılmaya başlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde dahiliye polikliniğinde takip edilen hastaların 04/2022-03/2023 tarihleri arasında; 18 yaş üstü, son 2 hafta içinde yeni OAD başlanmış olan T2DM hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların poliklinikteki epikrizleri, laboratuvar değerleri, TANITA tartı değerlerine bakılmıştır. Hastalar 6 aylık takibe alınmıştır.

#### 3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırma için yaklaşık 120 hasta ile iletişime geçilmiş olup, dahil edilme kriterlerine ve DM regülasyonu için takiplere gelebilme durumlarına bakıldığında, uygun 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar bilgilendirilmiş, onam formu hastalar tarafından imzalanmış ve onay alınmıştır.

##### Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üzeri olma
- Hastanemiz dahiliye polikliniğinde OAD tedavisi altında T2DM sebebiyle takip altında olma

##### Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Hastanın çalışmaya katılmak istememesi
- Hastanın tedavisinde insülin olması
- T1DM hastaları
- Gebe hastalar

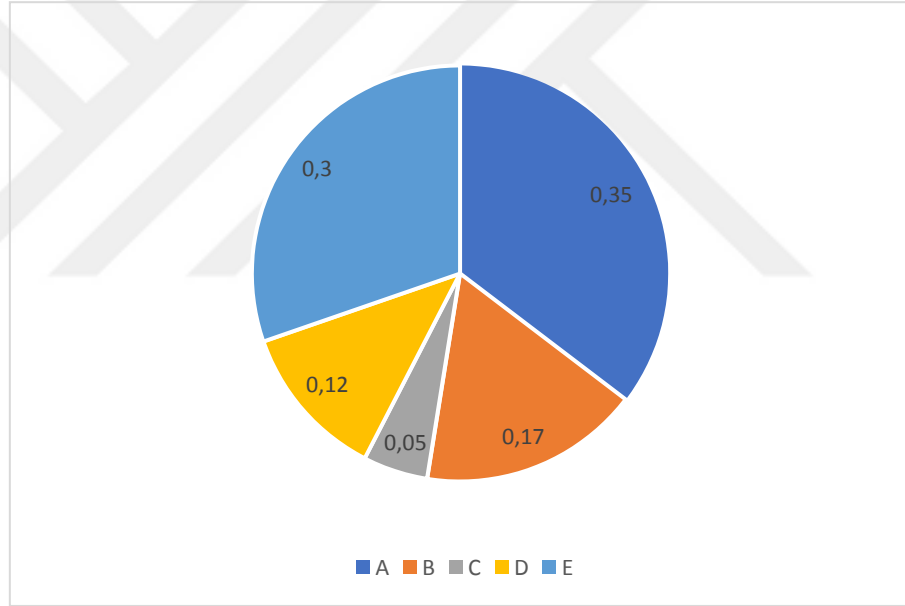
#### 4. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

23/06/2021 tarihinde 55-2021 karar no'lu etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.04/2022-03/2023 tarihleri arasında S.B.Ü. Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin dahiliye polikliniğinde takip edilen ve T2DM tanısı olan 18 yaş üstü hastaların e-nabız ve poliklinik

sistemimizdeki kayıtları ve TANİTA tartı değerleri esas alınmıştır. Hastaların ilk ve 6. ay sonundaki başvuru değerleri karşılaştırılmıştır. T2DM tanılı hastaların öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar özellikleri (Hemoglobin, hematokrit, açlık şekeri, serum albümin, HbA1c%, üre, kreatinini eGFR, spot idrarda proteinüri ve mikroalbuminüri, serum aminotransferazları, laktat dehidrojenaz, ürik asit, sodyum, potasyum, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol) , yaş, cinsiyet, mikrovasküler komplikasyonlar, kullandıkları ilaçlar, TANİTA tartı değerleri kaydedilmiştir. Son 2 hafta içinde yeni OAD başlanan hastalar ilk vizitlerinde ve 6. aylarındaki vizitlerinde değerlendirilmiş ve verileri kaydedilmiştir. Yeni başlanan OAD'nin hastanın kan şekeri kontrolüne ve TANITA tartıda belirlenen vücut kompozisyonuna olan etkilerinin karşılaştırılması planlanmıştır. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 16.0 bilgisayar programı istatistiksel analiz için kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edilmiştir. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testiyle değerlendirilmiştir. Dağılım normal değilse median (min-max) ve IQR kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmaları yapılmıştır. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 16.0 bilgisayar programı istatistiksel analiz için kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edilmiştir. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testiyle değerlendirilmiştir. Dağılım normal değilse median (min-max) ve IQR kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmaları normal dağılım olmaması durumunda Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Normal dağılım durumunda sayısal veriler için paired-t test kullanılmıştır. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test ile değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann Withney U testi kullanıldı.  $p < 0,05$  veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Hastanemiz dahiliye polikliniğinde yapılan araştırma sonucu 60 hasta çalışmaya dahil edilerek takip altında tutulma kriterlerine uygun bulundu. Bu hastaların tamamı T2DM tanısı almış olup daha önce hiç ilaç kullanmamış veya son 2 hafta içinde yeni OAD eklenmiş popülasyondan oluşmaktaydı. Hastalar metformin eklenen grup (A), DPP4-i eklenen grup (B), sülfonilüre eklenen grup (C), pioglitazon eklenen grup (D), SGLT2-i eklenen grup (E) olarak beş gruba ayrıldı. A grubu 32 hastadan, B grubu 16 hastadan, C grubu 5 hastadan, D grubu 11 hastadan, E grubu 28 hastadan oluşmaktaydı.



Şekil 3: Grupların yüzde dağılımı

A grubunda hastaların 17'si erkek ve 15'i kadın, B grubunda hastaların 6'sı erkek ve 10'u kadın, C grubunda hastaların 3'ü erkek ve 2'si kadın, D grubunda hastaların 3'ü erkek ve 8'i kadın, E grubunda hastaların 12'si erkek ve 16'sı kadındı. Yapılan istatistik sonucunda gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark görülmedi.

Hasta gruplarında öncelikle tüm hastaların 0. ve 6. ay sonundaki laboratuvar ve TANITA tartı değerleri karşılaştırıldı. Hastaların kilo ve vücut kitle indekslerinde (VKİ) 0. Ve 6. aylardaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (Sırasıyla **p=0,012** **p=0,006**). Hastaların 0 ve 6. aylardaki başvurularında görülen HbA1c% ve açlık kan şekeri (AKŞ) arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla **p=0,007**, **p<0,001**). Hastaların üre, kreatinin ve serum sodyum değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Sırasıyla **p=0,048**, **p=0,004**, **p=0,005**). Serum ALT ve AST değerlerinde de ilk ve 6. ay vizitleri arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla **p=0,009**, **p=0,001**). Biyoimpedans analizinde, hastaların 0 ve 6. aylardaki vizitlerinde sadece iskeletsel kaslarda ve hücre dışı sıvılarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla **p=0,029**, **p=0,047**). Yumuşak kas dokusu, kemik mineral ağırlığı, hücre dışı sıvı, hücre içi sıvı ve hücre kütlelerinde hastaların ilk ve 6. aydaki vizitleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

*Tablo 1 Tüm hastaların takip sırasında verilerinin karşılaştırılması*

	1. ay	6. ay	p değeri
Kilo	83,46 ± 12,72	81,68 ±12,76	<b>0,012</b>
VKİ	32,03 ±6,33	31,46 ±6,02	<b>0,006</b>
Hct	40,39 ±5,58	40,82 ±5,26	0,281
Hb	13,80±1,68	14,23±3,87	0,36
AKŞ	150,95 ±43,76	132,47 ±36,55	<b>0,007</b>
Alb	4,51 ±0,23	4,64 ±0,24	<b>&lt;0,001</b>
A1c%	7,68 ±1,56	6,70 ±1,08	<b>&lt;0,001</b>
Kre	0,75 ±0,2	0,78 ±0,2	<b>0,048</b>
Üre	26,08 ±7,37	29,68 ±11,7	<b>0,004</b>
GFR	97,93±15,71	96,22±15,37	0,163
AST	20,68±10,10	18,23±6,65	<b>0,009</b>
ALT	26,15±17,57	21,43±12,41	<b>0,001</b>
LDH	189,19±34,06	186,03±32,22	0,565

Ürik asit	4,68±1,19	4,61±1,40	0,674
Na	139,57±1,71	140,40±1,97	<b>0,005</b>
K	4,64±0,35	4,62±0,36	0,630
HDL	45,14±11,50	46,30±11,80	0,209
LDL	113,72±35,86	113,81±37,85	0,983
Yumuşak kas dokusu	51,47±7,86	51,06±7,78	0,072
Kemik mineralleri ağırlığı	2,67±0,38	2,63±0,32	0,156
İskeletsel kaslar	31,22±4,82	30,90±4,71	<b>0,029</b>
Hücre dışı sıvı	17,05±2,61	16,90±2,57	<b>0,047</b>
Hücre içi sıvı	23,26±3,56	23,08±3,54	0,066
Hücre kütlesi	35,34±5,48	35,06±5,46	0,065

VKİ: vücut kitle indeksi, Hct: hematokrit, Hb: Hemoglobin, AKŞ: açlık kan şekeri, Alb: albümin, Kre:Kreatinin

Eklenen OAD'ye göre hastalar gruplara ayrıldı ve hasta gruplarının 0. ve 6. aylardaki laboratuvar ve TANITA tartı değerleri karşılaştırıldı.

Metformin eklenen grupta, hastaların laboratuvar ve TANITA tartı değerlerinde, 0. ve 6. aylardaki başvurularında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

*Tablo 2 Metformin başlanan hasta grubunun verilerinin karşılaştırması*

0 ve 6. Aylar arası fark	Metformin kullanmayan grup (N=6)	Metformin yeni başlanan grup (N=32)	p değeri
Kilo	1,92±3,83	2,08±6,13	0,711
VKİ	0,78±1,51	0,52±1,37	0,711
Hct	-0,07±3,09	-0,53±3,52	0,711

Hb	-0,10 (-1,00 – 2,80)	0,20 (-5,10 – 1,90)	0,390
AKŞ	-14,33±47,84	21,78±51,24	0,159
Alb	-0,23±0,17	-0,05±0,20	0,115
A1c%	0,21±1,19	1,21±1,41	0,159
Kre	0,03±0,10	-0,02±0,09	0,422
Üre	2,83±6,97	-3,10±8,83	0,126
GFR	-2,00±9,79	0,82±8,78	0,682
AST	5,00±10,18	1,34±3,69	0,544
ALT	4,67±7,84	4,47±8,72	0,861
LDH	7,75±39,31	1,06±20,85	0,963
Ürik asit	0,87±1,20	-0,20±1,04	0,053
Na	-2,00±3,03	-0,50±2,01	0,056
K	0,07±0,43	0,00±4,90	0,544
HDL	0,00±4,90	-2,60±6,38	0,327
LDL	-6,67±34,94	2,00±25,34	0,307
Yumuşak kas dokusu	1,22 ( -1,87 – 2,78)	0,28 (-4,30 – 5,10)	0,740
Kemik mineralleri ağırlığı	0,10 (0,00 – 0,20)	0,10 (-0,20 – 1,20)	0,445
İskeletsel kaslar	0,73 (-1,14 – 1,70)	0,51 (-2,27 – 3,09)	0,810
Hücre dışı sıvı	0,35 (-0,66 – 0,94)	0,17 (-1,21 – 2,02)	0,625
Hücre içi sıvı	0,55 (-0,84 – 2,10)	0,04 (-1,69 – 2,32)	0,711
Hücre kütlesi	0,75 (-1,34 – 1,86)	0,10 (-2,59 – 3,52)	0,800

DPP4-i eklenen grupta, hastaların laboratuvar değerlerinde, 0. ve 6. aylardaki başvurularında kilo, VKİ ve hematokrit değerlerinde istatistiksel

olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0,14$ ,  $p=0,013$ ,  $p=0,051$ ). TANITA tartı değerlerinde anlamlı fark saptanmadı.

*Tablo 3 DPP4-i eklenen hasta grubu verilerinin karşılaştırması*

0 ve 6. Aylar arası fark	DPP4-i kullanmayan grup (N=36)	DPP4-i yeni başlanan grup (N=16)	p değeri
Kilo	1,50 (-0,60 – 30,30)	0,70 (-3,20 – 1,70)	<b>0,014</b>
VKi	1,05 (-0,10 – 3,40)	0,30 (-1,30 – 0,70)	<b>0,013</b>
Hct	-1,20 (-12,30 – 5,20)	0,90 (0,00 – 5,70)	<b>0,051</b>
Hb	0,00 (-5,10 – 1,90)	0,20 (-0,30 – 2,80)	0,226
AKŞ	14,50 (-53,000 – 65,00)	-33,00 (-100,00 – -17,00)	0,377
Alb	-0,10 (-0,40 – 0,30)	-0,20 (-0,20 – 00,00)	0,597
A1c%	0,45 (-0,20 – 2,50)	-0,70 (-1,30 – 0,30)	0,606
Kre	-0,08 (-0,16 – 0,07)	0,01 (-0,02 – 0,04)	0,110
Üre	0,00 (-7,00 – 7,00)	2,00 (-4,00 – 11,00)	0,728
GFR	4,00 (-14,00 – 18,00)	0,00 (0,00 – 2,00)	0,069
AST	1,00 (-2,00 – 24,00)	3,00 (-3,00 – 7,00)	0,781
ALT	5,50 (-2,00 – 26,00)	3,00 (-4,00 – 6,00)	0,346
LDH	-1,50 (-20,00 –	-22,00 (-29,00 –	0,756

	61,00)	12,00)	
Ürik asit	-0,05 (-2,50 – 1,60)	2,10 (0,05 – 2,70)	0,515
Na	0,00 (-4,00 – 3,00)	-2,00 (-3,00 – 4,00)	0,689
K	0,10 (-0,80 – 0,80)	0,00 (-0,10 – 0,60)	0,151
HDL	-0,50 (-6,00 – 11,00)	0,00 (-3,00 – 9,00)	0,248
LDL	2,50 (-25,00 – 53,00)	54,00 (-13,00 – 58,00)	0,208
Yumuşak kas dokusu	0,85 (-4,30 – 5,10)	-0,56 (-1,87 – 2,53)	0,194
Kemik mineralleri ağırlığı	0,10 (-0,20 – 0,30)	0,00 (-0,20 – 1,20)	0,286
İskeletsel kaslar	-0,57 (-2,27 – 3,09)	-0,34 (-1,14 – 1,53)	0,194
Hücre dışı sıvı	0,28 (-1,21 – 2,02)	-0,25 (-0,66 – 0,86)	0,234
Hücre içi sıvı	0,13 (-1,69 – 2,32)	-0,25 (-0,84 – 1,14)	0,250
Hücre kütlesi	0,62 (-2,59 – 3,52)	-0,19 (-1,34 – 1,74)	0,201

Sülfonilüre eklenen grupta, hastaların laboratuvar ve TANITA tartı değerlerinde, 0. ve 6. aylardaki başvurularında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

*Tablo 4 Sülfonilüre eklenen hasta grubunun verilerinin karşılaştırması*

0 ve 6. Aylar arası fark	Sülfonilüre kullanmayan grup (48)	Sülfonilüre yeni başlanan grup	P değeri
--------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	----------

		(5)	
Kilo	2,29±5,60	0,20±3,74	0,564
VKİ	0,73±1,53	0,02±1,43	0,524
Hct	-0,50±3,28	-0,36±1,55	0,918
Hb	0,15 (-5,10 - 2,80)	-0,20 (-0,50 - 0,10)	0,690
AKŞ	14,40±52,30	34,20±58,30	0,290
Alb	-0,11±0,22	-0,23±0,21	0,346
A1c%	0,79±1,25	2,56±2,42	0,192
Kre	-0,02±0,10	-0,06±0,05	0,144
Üre	-2,26±9,08	-7,20±2,86	0,055
GFR	1,19±8,75	3,40±2,41	0,333
AST	3,35±7,00	0,20±7,59	0,250
ALT	5,83±9,85	5,40±12,92	0,779
Ürik asit	0,22±1,15	-0,37±1,04	0,322
Na	-0,83±2,23	-2,00±2,45	0,333
K	0,01±0,37	0,18±0,44	0,449
HDL	-1,1±6,86	-6,5±6,19	0,151
LDL	32,81±30,49	-33,00±33,4	0,054
Yumuşak kas dokusu	0,57 (-4,30 - 5,10)	0,66 (-0,93 - 2,25)	0,605
Kemik mineralleri ağırlığı	0,10 (-0,20 - 1,20)	0,00 (-0,10 - 0,10)	0,449
İskeletsel kaslar	0,54 (-2,27 - 3,09)	0,40 (-0,57 - 1,36)	0,544
Hücre dışı sıvı	0,23 (-1,21 - 2,02)	0,20 (-0,28 - 0,68)	0,647
Hücre içi sıvı	0,09 (-1,69 - 2,32)	0,30 (-0,42 - 1,02)	0,584
Hücre kütlesi	0,22 (-2,59 - 3,52)	0,50 (-0,62 - 1,62)	0,605

Pioglitazon eklenen grupta, laboratuvar değerlerinde ilk ve 6. aydaki başvuruları arasında anlamlı bir fark görülmezken ve TANITA tartı değerlerinde, 0. ve 6. aylardaki başvurularında iskeletsel kaslarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0,047**). Hastaların kilolarında da istatistiksel anlamlı fark saptandı (**p=0,037**).

*Tablo 5: Pioglitazon eklenen hasta grubunun verilerinin karşılaştırması*

0 ve 6. Aylar arası fark	Pioglitazon kullanmayan grup (N=47)	Pioglitazon yeni başlanan grup (N=11)	P değeri
Kilo	2,51±5,24	-1,04±5,32	<b>0,037</b>
Vki	0,78±1,28	-0,24±2,26	0,057
Hct	-0,50±3,36	0,04±1,41	0,751
Hb	0,00 (-5,10 – 2,80)	0,40 (0,10 – 0,80)	0,506
AKŞ	16,00±51,86	27,18±52,57	0,494
Alb	-0,13±0,23	-0,10±0,17	0,754
A1c%	0,99±1,46	1,11±1,78	0,500
Kre	-0,03±0,12	-0,05±0,06	0,279
Üre	-2,76±9,10	-7,92±8,77	0,079
GFR	1,47±10,17	4,27±3,90	0,161
AST	1,81±5,43	6,27±11,17	0,221
ALT	3,74±8,40	10,18±15,20	0,266
LDH	2,70±31,01	8,75±36,42	0,977
Ürik asit	0,02±1,27	0,29±0,91	0,480
Na	-0,60±2,13	-1,91±2,34	0,087
K	0,01±0,43	0,05±0,27	0,936
HDL	-1,32±7,17	-1,28±5,87	0,650
LDL	2,91±26,50	-14,73±42,00	0,081
Yumuşak kas dokusu	0,85 (-4,30 – 5,10)	-0,93 (-1,51 – 1,30)	0,056

Kemik mineralleri ağırlığı	0,10 (-0,20 - 1,20)	0,00 (-0,10 - 0,20)	0,106
İskeletsel kaslar	0,57 (-2,27 - 3,09)	-0,57 (-0,90 - 0,80)	<b>0,047</b>
Hücre dışı sıvı	0,28 (-1,21 - 2,02)	-0,28 (-0,42 - 0,41)	0,092
Hücre içi sıvı	0,13 (-1,69 - 2,32)	-0,42 (-0,68 - 0,59)	0,066
Hücre kütlesi	0,34 (-2,59 - 3,52)	-0,62 (-1,18 0,79)	0,059

SGLT-2-i eklenen grupta, hastaların laboratuvar değerlerinde, 0. ve 6. aylardaki başvuruları arasında hemoglobin seviyelerinde anlamlı fark saptandı (**p=0,008**). TANITA tartı değerlerinde, 0. ve 6. aylardaki başvurularında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6: SGLT2-i eklenen hasta grubunun verilerinin karşılaştırması

0 ve 6. Aylar arası fark	SGLT2i kullanmayan grup (N=29)	SGLT2, yeni başlanan grup (N=28)	P değeri
Kilo	0,55 (-3,20 - 30,30)	1,70 (0,70 - 7,10)	0,162
VKİ	0,50 (-1,30 - 2,60)	0,70 (0,30 - 3,40)	0,190
Hct	-0,85 (-12,30 - 5,20)	0,31 (-2,80 - 5,70)	0,094
Hb	0,30 (-5,10 - 1,90)	-0,10 (-1,00 - 2,80)	<b>0,008</b>
AKŞ	14,00 (-53,00 - 65,00)	14,00 (-100,00 - 23,00)	0,528
Alb	-0,10 (-0,40 -	0,00 (-0,40 -	0,061

	0,30)	0,00)	
A1c%	0,45 (-0,20 – 1,60)	-0,10 (-1,30 – 2,50)	0,415
Kre	-0,08 (-0,16 – 0,04)	0,01 (-0,08 – 0,07)	0,936
Üre	-1,00 (-5,00 – 7,00)	1,00 (-7,00 – 11,00)	0,144
GFR	4,50 (-14,00 – 18,00)	0,00 (-5,00 – 5,00)	0,829
AST	1,00 (-2,00 – 7,00)	3,00 (-3,00 – 24,00)	0,955
ALT	3,5 (-2,00 – 26,00)	600 (-4,00 – 18,00)	0,477
LDH	-6,00 (-22,00 – 24,00)	15,00 (-29,00 – 61,00)	0,210
Ürik asit	0,05 (-2,50 – 1,20)	1,60 (-0,60 – 2,70)	0,756
Na	0,50 (-4,00 – 3,00)	-1,00 (-3,00 – 4,00)	0,076
K	0,10 (-0,70 – 0,80)	0,00 (-0,80 – 0,60)	0,153
HDL	0,50 (-6,00 – 11,00)	-3,00 (-4,00 – 9,00)	0,972
LDL	2,50 (-12,00 – 54,00)	20,00 (-25,00 – 58,00)	0,303
Yumuşak kas dokusu	0,28 (-4,30 – 5,10)	0,95 (-1,87 – 2,78)	0,420
Kemik mineralleri ağırlığı	0,10 (-0,20 – 1,20)	0,10 (-0,20 – 0,20)	0,578
İskeletsel kaslar	0,17 (-2,27 – 3,09)	1,02 (-1,14 – 3,06)	0,281

Hücre dışı sıvı	0,17 (-1,21 – 2,02)	0,35 (-0,66 – 0,94)	0,411
Hücre içi sıvı	0,00 (-1,69 – 2,32)	0,55 (-0,84 – 1,26)	0,367
Hücre kütlesi	0,10 (-2,59 – 3,52)	0,75 (-1,34 – 1,86)	0,425



## 5. TARTIŞMA

Obeziteyle yakın ilişkisi bulunan ve çağımızın salgını olarak tanımlanan DM tedavisinde kullanıma giren oral antidiyabetik (OAD) ajanlara yönelik pek çok klinik çalışmada, tek başına veya kombinasyonlar halinde kullanımlarının vücut ağırlığı değişimi üzerindeki etkisi incelenmiş olsa da, vücut kompozisyonu değişimi üzerine klinik çalışmalar nadiren yapılmıştır. Hâlbuki kilo alımından ziyade, vücudun yağ ve su dengesi, T2DM hastalarında hayati tehlike ve kardiyovasküler hastalık riski açısından iyi bir belirteç olacaktır. Bu çalışmamızda, oral antidiyabetiklerin vücut kompozisyonuna etkilerini belirlemek için, bireyselleştirilmiş OAD tedavileri süresince takip altında bulunan hastaların vücut yağ, su ve kas kütlelerindeki değişimini biyoimpedans analizi (BIA) yöntemiyle karşılaştırdık. Çalışmamızda; T2DM hastalarına başlanan OAD'lerin, laboratuvar ve vücut kompozisyonu ölçümlerini etkilediği görülmüştür. Özellikle pioglitazon artmış kas kitlesiyle ilişkilidir. Çalışmamızın vaka sayısı az olmakla birlikte; komplike olmayan hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin volüm deplesyonuna yol açmadığı ve pioglitazonun da anlamlı vücutta sıvı birikime yol açmadığını tespit ettik.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaları, çalışmanın başından itibaren eklenen yeni OAD'lere göre gruplandırdık. %35'i A grubu (metformin eklenen grup), %17'si B grubu (DPP4-i eklenen grup), %5'i C grubu (sülfonilüre eklenen grup), %12'si D grubu (pioglitazon eklenen grup), %30'u E grubu (SGLT2 inhibitörü eklenen grup) olarak belirlendi. Kılavuzlar ne kadar GLP1- RA ve SGLT2 inhibitörlerini öne çıkarsa da; komplikasyonu olmayan vakalarda tüm OAD'ler kullanabilmektedir. 2022'de ABD'de Shubrook ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; T2DM hastaları tarafından en çok tercih edilen tedavinin semaglutid gibi GLP-1 analogları olduğu; SGLT-2 inhibitörlerinin, DPP4-inhibitörlerinin ve tiazolidinedion gruplarının arka planda kaldığı saptanmıştır (9). Ülkemizde 2020'de Haymana ve ark. tarafından yapılan bir çalışmadaysa; halen en sık kullanılan OAD grubunun metformin olduğu, bunları sekretagogların ve DPP4-inhibitörlerinin takip ettiği

görülmüştür (10). 2004 yılında Damci ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sülfonilüre grubunun en yaygın kullanılan OAD olduğu savunulsa da, günümüzde tercih edilme oranı azalmıştır (10).

Çalışmamızda, tüm hastaların ilk ve 6. ay vizitlerinde yapılan karşılaştırmalarında kilo (%2,13%) ve VKİ (%1,78) ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Grup bazında bakıldığında, DPP4 inhibitörü grubunda kilo ve VKİ'de anlamlı bir düşüş saptansa da diğer gruplara göre bu düşüş daha azdır. Diğer gruplarda yaklaşık 1,5 kg kayıp gözlenirken, DPP4 inhibitörü grubunda 6 ayda yaklaşık 0,7 kg kilo kaybı saptanmıştır. Diğer gruplarda yaklaşık 1,05 kg/m<sup>2</sup> VKİ'de azalma görülürken, DPP4 inhibitörü grubunda VKİ'de 0,30 kg/m<sup>2</sup> azalma görülmüştür. Haddad ve ark. tarafından, obezitede etkin oral antidiyabetik tedavileri üzerine yapılmış olan çalışmada da, DPP4 inhibitörlerinin kilo üzerine etkilerinin nötr veya minör olduğu görülmüştür (11). Kilo kaybı üzerine olan etkisinin yetersiz olma sebebi, muhtemelen GLP-1 aktivasyonunu kısıtlı bir miktarda artırabilme kapasitesidir. Gilbert ve Pratley tarafından yürütülen bir çalışmada, GLP-1 aktivasyonu üzerinden antidiyabetik etkisi olan inkretin bazlı tedaviler karşılaştırılmış; DPP4 inhibitörlerinin GLP-1 aktivasyonunu; diğer inkretin bazlı tedavilere görece en az oranda yaptığı; bu sebeple kilo kaybı açısından inkretin mimetik ajanlar arasında daha etkisiz olduğu gösterilmiştir (12).

Pioglitazon grubundaysa, 6. ay sonunda kilo artışı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (yaklaşık 1 kg). DeFronzo ve ark. tarafından pioglitazon üzerine yapılan bir çalışmada da, pioglitazon tedavisi altındaki hastalarda genelde ilk yıl içinde 2-3 kg kilo artışı olduğu, bu artışın üç yıl sonunda durduğu ve doz bağımlı olduğu gösterilmiştir. İnsülin sekretagoglarıyla beraber pioglitazon kullanımı, kilo artışına katkı sağlamaktadır. Kilo artışının sebebinin, pioglitazonun hipotalamus'ta PPAR $\gamma$  reseptörlerini uyararak iştah artırıcı bir etki yaratması olduğu düşünülmektedir (13). Ek olarak sıvı ve tuz tutturucu etkisi de mevcuttur. 2010 yılında Zanchi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada pioglitazon tedavisinin özellikler DM ve hipertansiyon tanılı hastalarda diurnal proksimal tübüllerde sodyum retansiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (14). Dikkate değer bir nokta ise, klinikte pioglitazon

kullanımının makrovasküler komplikasyonlar üzerine etkilerinin incelendiği PROactive çalışmasında kilo kaybı değil, kilo alımının artmış sağkalım ile ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir (15). Pioglitazonun PPAR $\gamma$  reseptörlerini uyararak adipogenezle ilgili genleri tetkiklemesi; serbest yağ asitlerinin plazma konsantrasyonunu düşürerek karaciğer, kas ve visseral yağ depolarına akışını azaltmasının yanı sıra; PPAR $\gamma$  koaktivatör-1 (PGC-1)'i uyararak hücre içi lipid içeriğini azaltması, dolayısıyla lipotoksisiteyi düşürmesi; pioglitazonun sağ kalım üzerine olumlu etkilerinin altta yatan sebeplerinden birkaçı olabilir (13).

Çalışmamızda, DPP4-i ve pioglitazon kullanan gruplar haricinde diğer OAD gruplarında kilo ve VKİ değişiminde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tüm hastaların ilk ve 6. ay vizitlerinde yapılan karşılaştırmalarında AKŞ (%12,58) ve HbA1c% (%12,76) ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Gruplar bazında incelendiğindeyse, anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, tüm hastalar incelendiğinde serum albümin düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptanırken (%2,80), grup bazında yapılan istatistiklerde albümin değişiminde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tüm hastaların ilk ve 6. ay vizitlerinde yapılan karşılaştırmalarında serum üre (%12,13), kreatinin (%4,00) ve sodyum (%0,59) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. OAD'lere göre belirlenen gruplar bazında incelendiğindeyse anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tüm hastaların ilk ve 6. ay vizitlerinde yapılan karşılaştırmalarında serum AST (%11,85) ve ALT (%18,05) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Grup bazında incelendiğindeyse anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tüm hastaların ilk ve 6. ay vizitlerinde yapılan karşılaştırmalarında TANITA tartı değerlerine bakıldığında, iskeletsel kaslar (%1,02) ve hücre dışı sıvıda (%0,88) istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. OAD'lere göre belirlenen gruplar bazında incelendiğinde; grupların hiçbirinde hücre dışı sıvı değişimi açısından anlamlı bir fark saptanmazken; pioglitazon eklenen grupta iskeletsel kaslarda anlamlı bir artış (yaklaşık 0,57 kg) görülmüştür. Pioglitazon kullanmayan gruplardaysa yaklaşık 0,57 kg iskelet

kas kaybı görülmüştür. Yokota ve ark. tarafından, pioglitazonun iskeletsel kas enerji metabolizması üzerine yapılmış olan çalışmada; metabolik sendromlu hastaların tüm vücut aerobik kapasitesi ve iskelet kası enerji metabolizmasının, 4 aylık pioglitazon kullanımı sonrası önemli ölçüde iyileştiği gösterilmiş; bunun sebebinin pioglitazonun kısmen iskelet kası içindeki yağ asidi metabolizmasını iyileştirmesi yoluyla olabileceği düşünülmüştür (16). Fiorentino ve ark. tarafından, ATP sentezinde görevli iskeletsel kas mitokondriyal proteinlerine pioglitazonun etkisi üzerine yapılmış olan çalışmada da, T2DM hastalarında pioglitazon tedavisinin iskelet kas mitokondriyal proteomik profilini iyileştirmeye katkı sağladığı gösterilmiştir (17). Arghanem ve ark. tarafından pioglitazonun iskelet kas hücreleri üzerindeki moleküler mekanizmaları incelemek amacıyla yürütülmüş olan çalışmada, pioglitazonun yağ asidi mobilizasyonu ve insülin sinyal yolağı üzerindeki etkileri sayesinde lipotoksisiteyi iyileştirdiği ve böylece iskelet kas hücrelerini koruduğu bildirilmiştir. Çalışmada; iskelet kaslarındaki hücre proliferasyonu, sağ kalımı ve insülin sinyal yollarını regüle eden protein fosfataz 2A (PP2Ac) protein-protein etkileşimleri ve bu süreçteki anomaliler incelenmiştir. Çalışmada, pioglitazonun obez insülin resistansı olan hastaların bazı PP2Ac etkileşim anormalliklerini tersine çevirdiği ve onları sağlıklı gruptakilerle benzer hale getirebildiği gösterilmiş; böylece pioglitazonun moleküler bir çerçevede nasıl insülin rezistansını iyileştirebildiği aydınlatılmıştır (18). Diğer yandan, pioglitazonun hücre düzeyinde insülin rezistansı ve iskelet kasındaki olumlu etkileri üzerine yapılmakta olan ve henüz açığa kavuşturulmamış pek çok teori mevcuttur. Markova ve ark. Tarafından yürütülmüş, pioglitazonun insülin rezistansındaki patogenezinde rol oynayan protein kinaz C (PKC) izoformları üzerindeki etkisinin incelendiği fare deneyinde; genel kanının aksine, uzun süreli pioglitazon tedavisinin iskelet kas dokusundaki lipid içeriğini azaltmadığı, hatta bazı PKC izoformlarını aktive ederek kas dokusundaki insülin direncini azaltabileceği savunulmuştur (19). Halbuki, 2020 yılında Tan ve ark. tarafından yine fareler üstünde yapılmış olan; pioglitazonun iskelet kası enerji metabolizmasını yöneten AMPK yolağı ve iskelet kasındaki yağ birikimi üzerindeki etkisini inceleyen çalışmada;

pioglitazonun iskelet kasındaki lipid miktarını azalttığı gösterilmiş ve bunu AMPK yolağını etkileyerek yapabileceği öne sürülmüştür (20). Pioglitazonun, moleküler seviyedeki etkileri halen tam olarak bilinmese de, insülin rezistansını ve iskelet kas hücrelerinin aerobik kapasitesini iyileştirdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Daha önce oral antidiyabetiklerin biyoimpedans analizi yöntemiyle vücut kompozisyonuna etkisi üzerine yapılmış SGLT2 inhibitörleri üzerine yoğunlaşan bir çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilerdeki gibi, bu çalışmada da SGLT2 inhibitörleri yağsız kütlede veya ekstraselüler sıvıda değişime yol açmamıştır (21). Bizim hastalarımızda sıvı retansiyonu yoktu. Hastalarımızda ilaç kullanımında çekince yaratan sıvı kaybı tespit etmedik.

Tüm hastaların ilk ve 6. ay vizitlerinde yapılan karşılaştırmalarında serum hematokrit ve hemoglobin değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmazken, DPP4-i eklenen grupta serum hematokrit değerinde anlamlı bir azalma (yaklaşık %0,9) görülmüştür. Son zamanlarda, çoğu hematopoetik hücrenin yüzeyinde ifade edilen bir peptidaz olan DPP-4'ün hematopoetik sistem üzerindeki etkisi giderek daha fazla tanınmaktadır. Fareler üzerine bu konuda çalışmalar çok yaygın yapılmış olsa da, insanlar üzerinde yapılmış çok fazla yayın yoktur. Daha önce DPP4 inhibitörü almakta olan radyasyon veya kemoterapi almış farelerde hematopoezin arttığı gösterilmiştir (22). Jones ve ark. tarafından, DPP4 inhibitörlerinin hematopoetik uyarım üzerine yaptığı bir çalışmada, hematolojik malignite için kemoterapi almakta olan fareler profilaktik olarak PT-100 isimli bir dipeptidil peptidaz inhibitörü tedavisi almış, bunun sonucunda kontrol grubuna göre akut anemilerinin süresi azalmıştır. Bunun sebebinin, DPP4 inhibitörlerinin kemik iliği hücreleriyle etkileşime girerek hematopoetik progenitor hücrelerinin büyümesini, hayatta kalmasını uyarıcı belirli sitokinlerin (G-CSF, IL-6, IL-11 vb.) üretimini artırması ve böylece hem in vivo hem de in vitro hematopoezi uyarabilmesi olduğu savunulmuştur (23). Çalışmamızdaysa, hastaların anemisinde iyileşme görülmemiş, hatta hematokritte yaklaşık %0,9 düşüş saptanmıştır. 2023 yılında Merdin tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada, DPP4 inhibitörleri

kullanan hastalarda gelişen aneminin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı, bu sebeple klinikte aneminin etyolojisinde ilaç kaynaklı olmayan altta yatan sebepleri ön planda tutmanın yararlı olacağı savunulmuştur (24).

SGLT2 inhibitörü eklenen grupta serum hemoglobin düzeyinde anlamlı bir artış (yaklaşık 0,1 gr/dl) dikkati çekmiştir. SGLT2 inhibitörlerinin eritropoez üzerine etkileri çok incelenen bir konudur. İlk incelemelerde bunun sebebinin, renal proksimal tübüllerdeki sodyum emilimini önleyerek natriüretik eylemi artırmaları; böylece hemokonsantrasyona yol açmaları olduğu düşünülmüştür, ancak kompensatör mekanizmaların aktivasyonu sebebiyle bu etkinin geçici olduğu görülmüştür (25). Fonseca-Correa ve Correa-Rotter'in SGLT2 inhibitörlerinin etki mekanizması üzerine yaptıkları bir incelemede, bu ajanların anemiye iyileştirici etkilerinin nefroprotektif özelliklerinden ileri geldiği düşünülmüştür. Renal proksimal tübül hücrelerinin hücre işinin iyileştirilmesi ve enerji harcamasının azalması, oksijen talebini azaltarak kortikal oksijen birikimine neden olur. Dahası, proksimal tübüle glukozun iletilmesi ve SGLT-1 reseptörleri tarafından geri emilimi, renal dış medulladaki enerji harcamasını; dolayısıyla oksijen tüketimini artırır. Azalan oksijen; hipoksi indüklenebilir faktörleri (HIF-1 ve HIF-2) uyarır, bu da eritropoietin salınımını artırır. Böylece hemoglobin seviyeleri artar ve farklı dokulara oksijen taşınması desteklenir (26). Çeşitli klinik deneylerde, SGLT2 inhibitörü tedavisi alan hastalarda hemoglobin seviyelerinde iyileşme görülmüştür. Stefánsson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, dapagliflozinin erken dönemlerde diüretik; 4. haftadan itibaren eritropoietini uyarıcı etkileri sayesinde 8 hafta sonunda yaklaşık 0,6 mg/dl hemoglobini kadar arttığı görülmüştür (27- 28). 2020'de Ghanim ve ark. tarafından dapagliflozinin eritropoeze etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, dapagliflozinin dolaşımdaki hepsidin ve ferritin seviyesini baskıladığı ve diğer demir metabolizmasıyla ilişkili proteinlerin modülasyonunu içeren mekanizmalar aracılığıyla eritropoezi artırdığı, ayrıca bu şekilde diyetle alınan demirin duodenal emilimini artırdığı düşünülmüştür (29). Tüm bu mekanizmalar sayesinde, SGLT2 inhibitörlerinin, tipik olarak inflamatuvar bir durumda ilişkilendirilen kronik hastalık anemisi olan hastalardaki fonksiyonel demir eksikliğini nötralize ettiğine inanılmaktadır

(30). Kalp yetmezliği olan hastalarda, SGLT2 inhibitörlerinin plasebo grubuna göre anemiyi 2-3 kat daha yüksek oranda düzelttiği görölmüştür (31). Ayrıca, SGLT2 inhibitörlerinin, eritropoetin üretiminin ciddi bir şekilde sınırlı olduğu 3b/4 evresindeki kronik böbrek hastalığı veya renal anemisi olan hastalarda bile güçlü bir hematokrit artışıyla ilişkilendirildiği gösterilmiştir (32). Tüm bu gözlemler, SGLT2 inhibitörlerinin renal anemi tedavisinde değerlendirilmesi gereken ve diğer tedavi seçeneklerine göre daha az kardiyovasküler risk taşıyan bir seçenek olduğunu ortaya koymaktadır.

**Çalışmanın kısıtlılıkları:** Prospektif olarak yaptığımız bu çalışmada, hastaların sosyokültürel seviyeleri ve ülkede gelişen doğal afetler sebebiyle 6. ay kontrolüne çok sayıda hasta katılamamış; dolayısıyla istenilen veri sayısı elde edilememiştir. Tüm hastalar diyetisyen eşliğinde takibe alınmış olsa da, sosyokültürel sebeplerden ötürü ne kadar yaşam tarzı değişikliği ve düzenli ilaç kullanımına sadık kalıp kalmadıklarını bilemiyoruz.

## 6. SONUÇ

Yeni OAD başlanan hastaların yakın takibi ve bu takibe hastaların vücut kompozisyonlarının da eklenmesi önemlidir. Hedeflenen kilo ve VKİ'de azalma, daha düşük HbA1c% ve AKŞ değerleri, yakın monitörizasyon sayesinde daha kolay ulaşılabacaktır.

DPP4 inhibitörlerinin, görece daha az kilo kaybına sebep olması sebebiyle, kilo etkisine nötr bir ajan gerekliliği durumunda OAD olarak düşünülebilir. Diğer yandan, çalışmamızda gördüğümüz hematokriti azaltıcı etkisi konusunda, ilk etapta hasta bazlı altta yatan diğer sebepleri düşünmek yararlı olacaktır. DPP4 inhibitörlerinin DM hastalarının anemisi üzerine etkileri konusunda ek çalışmalar gereklidir.

Pioglitazonun diğer pek çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da kilo artışıyla ilişkili olduğu gösterilse de, diğer OAD'lerden farklı olarak; pioglitazon kullanan grupta iskeletsel kas kitlesinde artış gösterilmesi çok değerlidir. Kilo artışı birçok faktörle ilişkilidir, bu faktörlerden birisi de pioglitazonun visseral yağ dokusundan subkutan yağ dokusuna doğru yağ kütleindeki dağılımı değiştirmesi; bu şekilde insülin direnci ve glisemik kontrolde düzenleme sağlayarak sağkalıma yardımcı olmasıdır. Kas kitlesindeki artışın sebepleri henüz tam aydınlatılamamıştır. Daha çok hasta katılımının sağlandığı, kas biyopsisi ve vücut kompozisyonunun incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Pioglitazonun, kalp yetersizliği olmayan hastalarda kardiyovasküler riski düşüren ve insülin direnci olan hastalarda ön planda akla getirmemiz gereken bir ajan olduğu unutulmamalıdır. Sarkopenik hastalarda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Daha çok kilo kaybına yardımcı olabilmesi özelliğiyle öne çıkan SGLT2 inhibitörlerinin, çalışmamızda vücut kompozisyonunda değişime neden olduğu veya anlamlı kilo kaybına sebep olduğu yönünde bir veri elde edilememiştir. Diğer yandan, anemiyi düzeltmesi; özellikle kalp yetmezliği veya kronik böbrek hastalığı olan popülasyon için çok değerlidir. Kronik hastalık anemisi sebebiyle fonksiyonel demir eksikliği tedavisinde ileride akla

gelebilecek bir ajan olabileceği akılda tutulmalıdır. Ek bir sıvı kaybına yol açmamıştır.

OAD'lerin; T2DM hastalarındaki laboratuvara olan etkileri üzerine yapılan çalışmalar yaygın olsa da; vücut kompozisyonuna olan etkileri üzerine yapılan araştırmalar enderdir. Sonuç olarak; çalışmamızda T2DM hastalarına başlanan OAD'lerin laboratuvar ve vücut kompozisyonu ölçümlerini etkilediği görölmüştür. Özellikle pioglitazon artmış kas kitlesiyle ilişkilidir. Bizim çalışmamızda vaka sayısı az olmakla birlikte komplike olmayan hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin volüm deplesyonuna yol açmadığı ve pioglitazonun da anlamlı vücutta sıvı birikime yol açmadığını tespit ettik. Bu konudaki araştırmaların yaygınlaştırılması OAD'lerin vücut kompozisyonlarına etkisi ve özellikle kardiyorenal komplikasyonu olan hastalarda değerlendirilmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2013). *Diabetes Care*, 37(Supplement\_1), S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-s081>
2. Solis-Herrera, C. (2021, September 27). *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. Endotext - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
3. Sapra, A. (2023, June 21). *Diabetes*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
4. Shaw, J. E., Sicree, R., & Zimmet, P. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
5. Öcal EE, Önsüz MF. Diyabet Hastalığının Ekonomik Yükü. Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi. 2018; 3(1),24-31
6. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. (2022). *Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği*, 15(978-605-66410-5-3), 15–107.
7. De Rivas, B., Luque, M., Martell, N., Fernández, C., & Fernández-Cruz, A. (2007). Pioglitazone decreases ambulatory blood pressure in Type 2 diabetics with Difficult-to-Control Hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*, 9(7), 530–537. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.06694.x>
8. De Jong, M., Van Der Worp, H. B., Van Der Graaf, Y., Visseren, F. L., & Westerink, J. (2017). Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>
9. Shubrook, J. H., Radin, M., Ali, S. N., Chubb, B., DiPietrantonio, K., Collings, H., Wyn, R., & Smith, M. (2022). Preference for Type 2 Diabetes Therapies in the United States: A Discrete Choice Experiment. *Advances in Therapy*, 39(9), 4114–4130. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02181-7>
10. Haymana, C., Sonmez, A., Demirci, I., Fidan Yaylalı, G., Nuhoglu, I., Sancak, S., Yilmaz, M., Altuntas, Y., Dinccag, N., Sabuncu, T., Bayram, F., Satman, I., & TEMD Study Group. (2021). Patterns and preferences of antidiabetic drug use in Turkish patients with type 2 diabetes - A nationwide cross-sectional study (TEMD treatment study). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 171, 108556. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108556>
11. Haddad, F., Ghadeer Dokmak, Bader, M., & Karaman, R. (2023). A Comprehensive Review on Weight Loss Associated with Anti-Diabetic Medications. *Life*, 13(4), 1012–1012. <https://doi.org/10.3390/life13041012>

12. Gilbert, M. P., & Pratley, R. E. (2020). GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Frontiers in Endocrinology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00178>
13. DeFronzo, R. A., Inzucchi, S., Abdul-Ghani, M., & Nissen, S. E. (2019). Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, *16*(2), 133–143. <https://doi.org/10.1177/1479164118825376>
14. Zanchi, A., Maillard, M., Jornayvaz, F. R., Vinciguerra, M., Deleaval, P., Nussberger, J., Burnier, M., & Pechere-Bertschi, A. (2010). Effects of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma agonist pioglitazone on renal and hormonal responses to salt in diabetic and hypertensive individuals. *Diabetologia*, *53*(8), 1568–1575. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1756-2>
15. Singaram, V., & Pratley, R. (2007). The PROactive trial (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): what does it mean for primary care physicians? *Diabetes and Vascular Disease Research*, *4*(3), 237–240. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.047>
16. Yokota, T., Kinugawa, S., Hirabayashi, K., Suga, T., Takada, S., Omokawa, M., Kadoguchi, T., Takahashi, M., Fukushima, A., Matsushima, S., Yamato, M., Okita, K., & Tsutsui, H. (2017). Pioglitazone improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*, *8*(4), 535–541. <https://doi.org/10.1111/jdi.12606>
17. Fiorentino, T. V., Monroy, A., Kamath, S., Sotero, R., Cas, M. D., Daniele, G., Chavez, A. O., Abdul-Ghani, M., Hribal, M. L., Sesti, G., Tripathy, D., DeFronzo, R. A., & Folli, F. (2021). Pioglitazone corrects dysregulation of skeletal muscle mitochondrial proteins involved in ATP synthesis in type 2 diabetes. *Metabolism*, *114*, 154416. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154416>
18. Alghanem, L., Zhang, X., Jaiswal, R., Seyoum, B., Abdullah Mallisho, Zaher Msallaty, & Yi, Z. (2022). Effect of Insulin and Pioglitazone on Protein Phosphatase 2A Interaction Partners in Primary Human Skeletal Muscle Cells Derived from Obese Insulin-Resistant Participants. *ACS Omega*, *7*(47), 42763–42773. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04473>
19. Marková, I., Václav Zídek, Musilová, A., Miroslava Šimáková, Mlejnek, P., Ludmila Kazdová, & Pravenec, M. (2010). Long-Term Pioglitazone Treatment Augments Insulin Sensitivity and PKC-ε and PKC-θ Activation in Skeletal Muscles in Sucrose Fed Rats. *Physiological Research*, 509–516. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931852>
20. Tan, L., Song, A., Ren, L., Wang, C., & Song, G. (2020). *Effect of pioglitazone on skeletal muscle lipid deposition in the insulin resistance rat model induced by high fructose diet under AMPK signaling pathway*. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.03.014>
21. Schork, A., Saynisch, J., Vosseler, A., Jaghutriz, B. A., Heyne, N., Peter, A., Häring, H.-U., Stefan, N., Fritsche, A., & Artunc, F. (2019). Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study

- using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 46.  
<https://doi.org/10.1186/s12933-019-0852-y>
22. Zeng, L., George C.-Y. Chan, Jack Kit-Chung Ng, Winston Wing-Shing Fung, Kai Ming Chow, & Szeto, C. (2023). The effect of Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors on hemoglobin level in diabetic kidney disease: A retrospective cohort study. *Medicine*, 102(32), e34538–e34538. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000034538>
  23. Jones, B., Adams, S., Miller, G. T., Jesson, M. I., Watanabe, T., & Wallner, B. P. (2003). Hematopoietic stimulation by a dipeptidyl peptidase inhibitor reveals a novel regulatory mechanism and therapeutic treatment for blood cell deficiencies. *Blood*, 102(5), 1641–1648. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0208>
  24. Fatma Avci Merdin, & Alparslan Merdin. (2023). Do DPP-4 enzyme inhibitors affect hemoglobin, leucocyte and thrombocyte levels in patients with type 2 diabetes mellitus? *PubMed*, 27(10), 4614–4618. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202305\\_32470](https://doi.org/10.26355/eurrev_202305_32470)
  25. Ekanayake, P., & Mudaliar, S. (2023). Increase in hematocrit with SGLT-2 inhibitors - Hemoconcentration from diuresis or increased erythropoiesis after amelioration of hypoxia? *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 17(2), 102702. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102702>
  26. Fonseca-Correa, J. I., & Correa-Rotter, R. (2021). Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.777861>
  27. Stefánsson, B. V., Heerspink, H. J. L., Wheeler, D. C., Sjöström, C. D., Greasley, P. J., Sartipy, P., Cain, V., & Correa-Rotter, R. (2020). Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 34(12), 107729. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107729>
  28. Stefánsson, B. V., Heerspink, H. J. L., Wheeler, D. C., Sjöström, C. D., Greasley, P. J., Sartipy, P., Cain, V., & Correa-Rotter, R. (2020). Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 34(12), 107729. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107729>
  29. Ghanim, H., Abuaysheh, S., Hejna, J., Green, K., Batra, M., Makdissi, A., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2020). Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(4), e1056–e1063. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa057>
  30. Packer, M. (2022). Alleviation of Functional Iron Deficiency by SGLT2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. <https://doi.org/10.1111/dom.14963>
  31. Docherty, K. F., Curtain, J. P., Anand, I. S., Bengtsson, O., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Schou, M., Sjöstrand, M., Solomon, S. D., Jhund, P. S., & McMurray, J. J. V. (2021). Effect of

dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *European Journal of Heart Failure*, 23(4), 617–628.  
<https://doi.org/10.1002/ejhf.2132>

32. Maruyama, T., Takashima, H., Oguma, H., Nakamura, Y., Ohno, M., Utsunomiya, K., Furukawa, T., Tei, R., & Abe, M. (2019). Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 21(12), 713–720. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0212>

