



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**GLP-1 (GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1) ANALOGLARININ
DİYABETİK BİREYLERDE KISA DÖNEM
SOLUNUM FONKSİYONLARI VE EGZERSİZ ÖZYETERLİLİĞİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Çağla ALTUN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**GLP-1 (GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1) ANALOGLARININ
DİYABETİK BİREYLERDE KISA DÖNEM
SOLUNUM FONKSİYONLARI VE EGZERSİZ ÖZYETERLİLİĞİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Çağla ALTUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Okcan BASAT

İkinci Tez Danışmanı: Uz. Dr. Göktuğ SARİBEYLİLER

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince, kapsamlı ve engin tıbbi bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her konuda bana yol gösteren, saygıdeğer hocam, tez danışmanım ve Aile Hekimliği Klinik ve Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Okcan BASAT'a sonsuz saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin planlanma, araştırılma, yürütülme, yazılma sürecinde deneyimlerini ve bilgilerini benden esirgemeyen, bu süreç dışında da tıbbi konulardaki bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Uz. Dr. Gökтуğ SARIBEYLİLER'e,

Eğitim hayatım boyunca birlikte çalıştığım tüm hocalarım, uzman ve asistan hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca benden sevgi, ilgi ve maddi-manevi hiçbir desteği esirgemeyen canım anneme ve babama,

Deneyim ve fikirlerini benden esirgemeyerek tez yazma sürecimi kolaylaştıran en değerli dostuma teşekkür ederim.

Çağla ALTUN

İstanbul - 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI.....	3
2.2. DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRILMASI.....	3
2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	3
2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	4
2.3. DİABETES MELLİTUS TANISI	4
2.4. DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ.....	4
2.4.1. Nonfarmakolojik Tedavi	4
2.4.1.1. Tıbbi beslenme tedavisi.....	5
2.4.1.2. Egzersiz ve fizik aktivite.....	5
2.4.1.2.1. Diyabetik hastalarda önerilen egzersiz türleri.....	5
2.4.1.2.2. Genel egzersiz önerileri	6
2.4.2. Farmakolojik Tedavi	6
2.4.2.1. Biguanid grubu ilaçlar	6
2.4.2.2. İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar.....	7
2.4.2.2.1. Sulfonilüre grubu ilaçlar	7
2.4.2.2.2. Meglitinidler	7

2.4.2.3. Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar.....	8
2.4.2.4. Alfa glukozidaz inhibitörü grubu ilaçlar.....	8
2.4.2.5. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri	8
2.4.2.6. İnsülin tedavisi.....	9
2.4.2.7. Dipeptidil-peptidaz 4 inhibitörleri	9
2.4.2.8. Glp-1 analogları	10
2.4.2.8.1. Glp-1 analoglarının keşfi	10
2.4.2.8.2. Glp-1 analoglarının etki mekanizması	10
2.4.2.8.3. Günümüzde kullanılan Glp-1 analogları.....	10
2.4.2.8.4. Eksenatid BID	12
2.4.2.8.5. Liksisenatid	12
2.4.2.8.6. Liraglutid	12
2.4.2.8.7. Dulaglutid	13
2.4.2.8.8. Eksenatid LAR.....	13
2.4.2.8.9. Semaglutid	13
2.4.2.8.10. Glp-1 analoglarının kardiyovasküler sonuçları.....	14
2.4.2.8.11. Glp-1 analoglarının renal sonuçları.....	14
2.4.2.8.12. Glp-1 analoglarının yan etkileri	14
2.4.2.8.13. Glp-1 analoglarının kontrendikasyonları	15
2.5. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ.....	15
2.5.1. Spirometri Ve Akım-Hacim Eğrileri	15
2.5.2. Akciğer Hacimleri.....	15
2.5.3. Difüzyon Kapasitesi (DLCO)	16
2.5.4. 6 Dakika Yürüme Testi.....	16
2.6. DİYABETES MELLİTUS VE AKCİĞER FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ	16

3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI.....	18
3.2. ETİK KURUL ONAYI VE ONAM	18
3.3. ÇALIŞMA POPÜLASYONU	18
3.4. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ VE VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	18
3.4.1. Solunum Fonksiyon Testi.....	19
3.4.2. 6 Dakika Yürüme Testi.....	20
3.4.3. Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği	20
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	31
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	42
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
8. KAYNAKLAR.....	44
9. EKLER.....	58
EK 1: EGZERSİZ ÖZYETERLİLİK ÖLÇEĞİ	58

KISALTMALAR

6MWT	: 6 dakika yürüme testi (6 minute walk test)
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
Anti-GAD	: Anti-glutamik asit dekarboksilaz
APG	: Açlık plazma glukozu
ASKVH	: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
BKI	: Beden kütle indeksi
DLCO	: Difüzyon kapasitesi (Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)
DM	: Diabetes Mellitus
DPP4-İ	: Dipeptidil-peptidaz 4 inhibitörü
DPP4	: Dipeptidil-peptidaz 4
DSMES	: Diyabet öz yönetim eğitimi ve desteği (Diabetes self-management education and support)
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate)
Eksenatid BID	: Kısa etkili eksenatid (Exenatide Bis In Die)
Eksenatid LAR	: Uzun etkili eksenatid (Exenatide Long Acting Release)
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)
FEV1	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (Forced expiratory volume in 1 second)
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite (Functional residual Ccpacity)
FVC	: Zorlu vital kapasite (Forced vital capacity)
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus

GIP	: Gastrik inhibitör polipeptit
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1 (glucagon like peptid-1)
GLP-1A	: Glukagon benzeri peptid-1 analogu (glucagon-like peptide-1 analog)
HbA1c	: Glikozile hemoglobin A1c
IAA	: İnsülin otoantikoru (insulin autoantibody)
ICA	: Adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody)
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
NASH	: Non-alkolik steatohepatit
OAD	: Oral anti-diyabetik
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
RA	: Romatoid Artrit
RV	: Rezidüel volüm
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SGLT	: Sodyum glukoz ko-transporter
SGLT2-İ	: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü
SU	: Sulfonilüre grubu ilaçlar
T1DM	: Tip 1 diabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TBT	: Tıbbi beslenme tedavisi
TLC	: Total akciğer kapasitesi (Total Lung Capacity)
TZD	: Tiazolidindion

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular.....	23
Tablo 4.2. Tedavi Sürecine İlişkin Bulgular.....	24
Tablo 4.3. 3 Aylık Tedavi Süresi İçinde Uzun Etkili İnsülin Kullanan Hastalara İlişkin Özellikler.....	25
Tablo 4.4. Ana Çalışma Grubunun Antropometrik Ölçüm Parametrelerinin ve Laboratuvar Parametrelerinin Başlangıç ve 3 Aylık Tedavi Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması	25
Tablo 4.5. Ana Çalışma Grubunun Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri, 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesi ve Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorunun Başlangıç ve 3 Aylık Tedavi Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması	26
Tablo 4.6. Ana Çalışma Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesindeki Değişim ile Antropometrik Ölçüm Parametreleri, Laboratuvar Parametreleri ve Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorundaki Değişimler Arasındaki İlişki	26
Tablo 4.7. Ana Çalışma Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerindeki Değişim ile Antropometrik Ölçüm Parametreleri, Laboratuvar Parametreleri ve Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorundaki Değişimler Arasındaki İlişki	27
Tablo 4.8. Ana Çalışma Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası Egzersiz Özyeterlilik Ölçek Skorundaki Değişim ile Antropometrik Ölçüm Parametreleri ve Laboratuvar Parametrelerindeki Değişimler Arasındaki İlişki.....	28
Tablo 4.9. Başlangıç Vücut Ağırlığının %3'ünün Üzerinde Zayıflayan Hasta Alt Grubunun Vücut Ağırlığı ve Laboratuvar Parametrelerinin Başlangıç ve 3 Aylık Tedavi Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 4.10. Başlangıç Vücut Ağırlığının %3'ünün Üzerinde Zayıflayan Hasta Alt Grubunun Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri, 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesi	

ve Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorunun Başlangıç ve 3 Aylık Tedavi Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması	29
---	----

Tablo 4.11. Başlangıç Vücut Ağırlığının %3'ünün Üzerinde Zayıflayan Hasta Alt Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesindeki Değişim ile Vücut Ağırlığı ve Laboratuvar Parametrelerindeki Değişimler Arasındaki İlişki 29

Tablo 4.12. Başlangıç Vücut Ağırlığının %3'ünün Üzerinde Zayıflayan Hasta Alt Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerindeki Değişim ile Vücut Ağırlığı, Laboratuvar Parametreleri ve Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorundaki Değişimler Arasındaki İlişki 30

Tablo 4.13. Başlangıç Vücut Ağırlığının %3'ünün Üzerinde Zayıflayan Hasta Alt Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorundaki Değişim ile Vücut Ağırlığı ve Laboratuvar Parametrelerindeki Değişimler Arasındaki İlişki 30

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tip 2 diyabetli obez hastalarda akciğer fonksiyonlarında bozulma, egzersiz kapasitesinde azalma ve düşük fiziksel aktivite seviyeleri gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda GLP-1 analoglarının(GLP-1A) akciğer fonksiyonlarını ve egzersiz kapasitesini iyileştirebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, GLP-1A'ların diyabet hastalarında solunum fonksiyonları, egzersiz kapasitesi ve egzersiz özyeterliliği üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Yöntem: Bu çalışma tek merkezli, prospektif, gözlemsel ve analitik bir çalışma olarak planlandı. Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği ve Aile Hekimliği Polikliniği'ne 17 Mart 2023-17 Ağustos 2023 tarihleri arasında başvuran, dahil etme kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 28 hasta ile gerçekleştirildi. İlk muayenede hastalara, kişisel bilgi formu ve 18 soruluk egzersiz özyeterlilik ölçeği uygulandı. Antropometrik, laboratuvar ve solunum fonksiyon testi parametreleri ile 6 dakika yürüme testi (6MWT) mesafeleri kaydedildi. Eksenatid BID tedavisi bir ay boyunca günde iki kez 5 µg dozunda başladı ve tolere edebilen hastalarda günde iki kez 10 µg 'ye yükseltildi. Üçüncü ayın sonunda ölçümler tekrar edildi.

Bulgular: Çalışmamızı 25 kadın, 3 erkek olmak üzere toplam 28 hasta tamamladı. Ana çalışma grubunda, 3. ayın sonunda spirometrik parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubunda, FEV1(L) ve FVC (L) parametreleri başlangıca göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti. Ana çalışma grubunda, 3. ayın sonunda 6MWT mesafesi değişimi ile APG değişimi arasında anlamlı ilişki bulundu. Aynı grupta vücut ağırlığı (kg) ile FEV1(L) değişimi ve FVC(L) değişimi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda eksenatid BID'nin özellikle belirgin kilo kaybeden hastalarda solunum fonksiyonlarını iyileştirebildiği bulundu. Bu nedenle bu ilaç grubu özellikle astımı olan obez diyabetiklerde uygun bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar kelimeler: glp-1 analogları, diabetes mellitus, egzersiz özyeterliliği, egzersiz kapasitesi, solunum fonksiyon testi

ABSTRACT

Introduction and Objective: Impaired lung function, reduced exercise capacity and low levels of physical activity are observed in obese patients with type 2 diabetes. Studies have shown that glucagon-like peptide-1 analogs (GLP-1As) can improve lung function and exercise capacity. The aim of this study is to investigate the effects of GLP-1As on lung function, exercise capacity and exercise self-efficacy in diabetic patients.

Methods: This study was designed as a prospective, single-centre, observational, analytical study. It was conducted with 28 patients who presented to the Endocrinology and Family Medicine Clinic of Gaziosmanpasa Education and Research Hospital between March 17, 2023 and August 17, 2023, met the inclusion criteria and agreed to participate in the study. At the initial examination, personal information form and an 18-item exercise self-efficacy scale were administered to the patients. Anthropometric, laboratory and respiratory function test parameters with the distances covered during a 6-minute walk test were recorded. Exenatide BID began with a dose of 5 µg twice daily for one month and was increased to a twice daily dose of 10 µg in tolerant patients. Measurements were repeated at the end of three months.

Results: A total of 28 patients participated in our study, including 25 women and 3 men. In the main study group, no significant changes in spirometric parameters were observed at the end of the third month; however, in the subgroup of patients who had lost more than 3% of their initial body weight, FEV1 (L) and FVC (L) parameters were significantly higher than baseline. In the main study group, a significant correlation was observed between the changes in 6MWT and APG at the end of the third month. A negative statistically significant relationship was also found between body weight (kg) change and the change in FEV1 (L) and FVC (L) in the same group.

Conclusion: Exenatide BID was found to improve respiratory function especially in patients who have significant weight loss. Therefore, this group of drugs could be a suitable treatment option for obese diabetic patients with asthma.

Keywords: glucagon-like peptide-1 analogs, diabetes mellitus, exercise self-efficacy, exercise capacity, pulmonary function test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülin direnci veya insülin sekresyon defekti sonucu gelişen hiperglisemiyle karakterize kronik bir glukoz metabolizma bozukluğudur. Mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) komplikasyonlar nedeniyle uzun dönem sağlık sorunlarına yol açmaktadır (1,2). Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ayrıca, solunum fonksiyonunda bozulma ile ilişkilendirilmiştir (3).

Fiziksel aktivite, T2DM’li bireylerde diyabete bağlı komplikasyonlarda azalma ve metabolik kontrolde iyileşme ile ilişkilidir. Ancak yapılan tahminler T2DM’li bireylerin yalnızca %30-40’ının yeterince aktif olduklarını göstermektedir. Kardiyovasküler bozulma ve diğer komplikasyonlar nedeniyle hastalarda egzersiz toleransında azalma meydana gelebilir. Bu durum, hastalardaki fiziksel aktivite azlığının nedenlerinden biri olabilir. Ancak diyabetik hastalarda görülen fiziksel aktivite azlığını yalnızca somatik bozulmalarla açıklamak doğru değildir. Hastaların psikolojik durumu da fiziksel aktivite derecesinde belirleyicidir. Fiziksel aktivite davranışını etkileyen önemli psikolojik parametrelerden biri de “özyeterlilik” inancıdır. Yapılan çalışmalar, T2DM’li hastalarda, özyeterlilik ve egzersiz davranışı arasında önemli bir ilişki olduğunu ve yüksek özyeterlilik inancının egzersizin başlatılması ve devam ettirilmesinde belirleyici faktörlerden biri olduğunu göstermiştir (4,5).

T2DM tedavisinde önemli rol oynayan Glukagon benzeri peptid-1 analogları (GLP-1A), endojen glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)’e benzer bir inkretin etki meydana getirir. Bu etki, insülin sekresyonunu uyarıp glukagon sekresyonunu inhibe eder, gastrik boşalmayı yavaşlatır ve tokluk hissini artırır (6). Yapılan araştırmalar, bu ilaç grubunun, glisemik kontrol ve kilo kaybı üzerindeki etkileri dışında, akciğer fonksiyon ve kapasitesini potansiyel olarak iyileştirebileceğini göstermektedir. Bu durum, GLP-1A’ların, çeşitli mekanizmalarla, inflamatuvar yanıtı, oksidatif stresi ve havayolu aşırı duyarlılığını azaltma etkileriyle ilişkilendirilmektedir (7,8). Literatürde mevcut olan çalışmalar, uzun etkili GLP-1A’lar ile gerçekleştirilmiş olup, birçoğunda

solunum fonksiyon testi (SFT) parametrelerinde iyileşme olduğu gösterilmiş, egzersiz kapasitesi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir (8-11).

Çalışmamızda, GLP-1A'ların kısa dönemde, diyabet hastalarının solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasiteleri, ek olarak da egzersiz özyeterliliği üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunun bozulması, insülin etkisinin kusurlu olması veya her ikisine bağlı olarak hipergliseminin varlığı ile karakterize heterojen bir metabolik bozukluktur. Diyabet ilişkili kronik hiperglisemi durumu; göz, böbrek ve sinirleri etkileyen uzun vadeli mikrovasküler komplikasyonların yanı sıra artan kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (12).

2.2. DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRILMASI

DM; tip 1 diabetes mellitus (T1DM), tip 2 diabetes mellitus (T2DM), gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve sekonder veya diğer spesifik diyabet türleri olarak 4 ana klinik tipe ayrılır. Hastaların büyük çoğunluğunu ilk iki diyabet tipi oluşturur. GDM, gebelik sırasında tanı konulan DM tipidir. Sekonder veya diğer spesifik diyabet türleri; beta hücre fonksiyonunun monogenik kusurları, insülin etkisindeki veya yapısındaki genetik kusurlar, pankreatit ve hemokromatoz gibi pankreasın ekzokrin doku hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç/kimyasal veya cerrahiyle indüklenen veya enfeksiyonlarla tetiklenen formlar, nadir görülen immün aracılı formlar ve diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlardır (13).

2.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

DM'li hastaların %5-10' unu oluşturan T1DM, genellikle otoimmünite sonucu gelişen, beta hücre yıkımıyla karakterize ve çoğunlukla mutlak insülin eksikliğine yol açan bir hastalıktır. Bu süreç; anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru (ICA) veya insülin otoantikoru (IAA) aracılığıyla gerçekleşir. İlerleyen süreçte tüm T1DM hastalarında normoglisemiyi korumak için insülin tedavisi gerekir (14,15). T1DM ve T2DM ayrımında dikkat edilmesi gereken birkaç nokta mevcuttur. T1DM'li vakalar genellikle; genç yaşta (<35 yaş), düşük beden kütle indeksi'ne (BKI) sahip (<25 kg/m²), istemsiz kilo kaybı olan hastalardır. T1DM, çocuklarda genellikle klasik poliüri/polidipsi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi belirtilerle ortaya çıkarken, yetişkinlerde başlangıç semptomları daha değişken olabilir (16).

2.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

T2DM, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması düzensizliği ile karakterize bir hastalıktır ve tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (17). T2DM patogeneğinde glukoz homeostazında gözlenen başlıca anormallikler; insülin sekresyonunda bozulma, kas, karaciğer ve adipositlerde gelişen insülin direnci ve splanknik glukoz alımında azalma olarak sınıflandırılabilir (18). İnsülin direncinin derecesine kıyasla, insülin sekresyonunda da yetersizlik mevcuttur. Bu yetersizliğin nedeni muhtemelen multifaktöriyel olmakla birlikte genellikle metabolik olarak kabul edilir (13).

2.3. DİABETES MELLİTUS TANISI

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kılavuzuna göre, diyabet tanısı dört yöntemle konulabilir. Bu yöntemler: Açlık plazma glukozu (APG), 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT), glikozile hemoglobin A1c (HbA1c) ve rastgele plazma glukozudur. Test sonuçları aşağıdaki kriterleri sağladığı durumda tanı doğrulanır.

- 1) En az sekiz saatlik açlık sonrası ölçülen APG değerinin $\geq 126\text{mg/dl}$ olması
- 2) 75 gr glukozlu sıvı içirildikten iki saat sonra plazma glukoz düzeyinin $\geq 200\text{mg/dl}$ olması
- 3) Standardize metotlarla ölçülen HbA1c değerinin $\geq \%6,5$ olması
- 4) Hiperglisemi semptomları olan bir hastada rastgele bakılan plazma glukoz düzeyinin $\geq 200\text{mg/dl}$ olması.

Belirgin hiperglisemi kliniği olmayan durumlarda test aynı veya farklı bir yöntemle tekrar edilmeli, diyabet tanısı konulamayan ancak glukoz metabolizma bozukluğu olduğu düşünülen bireylere OGTT önerilmelidir (16).

2.4. DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

2.4.1. Nonfarmakolojik Tedavi

Sağlıklı yaşam alışkanlıklarının oluşturulması ve psikolojik iyilik halinin sürdürülmesi, DM tedavi hedeflerine ulaşmak ve yaşam kalitesini maksimize etmek için temel unsurlardır. Bu hedeflere ulaşmak için uygulanması gereken basamaklar; diyabet öz-yönetim eğitimi (DSMES), tıbbi beslenme tedavisi, rutin fizik aktivite,

sigaranın bırakılması, sağlıklı yaşam danışmanlığı ve psikososyal bakımdır (19). DSMES'nin ihtiyaç ve hedefleri; sağlıklı başa çıkma, sağlıklı beslenme, aktif olma, ilaç alma, izleme, riski azaltma ve problem çözme olarak özetlenebilir (20).

2.4.1.1. Tıbbi beslenme tedavisi

Tercihen, DM bakımında kapsamlı bilgi ve deneyime sahip, sertifikalı beslenme uzmanları tarafından kişiye özgü bireyselleştirilmiş beslenme planlaması yapılmalıdır. Buna uygun olarak sunulan tıbbi beslenme tedavisi (TBT), T1DM'li kişilerde HbA1c'de %1.0-1.9, T2DM'li kişilerde ise %0.3-2.0'lik düşüş sağlar. Fazla kilolu veya obez bireylerde glisemik kontrol, lipidler ve kan basıncında faydalı sonuçlar elde etmek için minimum %5 kilo kaybı önerilmeli, tüm hastalarda karbonhidrat tüketimi, gliseminin düzenlenmesi açısından kısıtlanmalıdır (19).

2.4.1.2. Egzersiz ve fizik aktivite

DM hastalarında egzersiz, kardiyovasküler riski ve mortaliteyi azaltır, kilo yönetimine yardımcı olur ve insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü iyileştirir (21). Lipid profili, oksidatif stres, antioksidan kapasite ve kronik inflamasyon gibi T2DM değişkenlerini düzenlemeye yardımcı olur (22,23). Bu nedenle, T2DM tedavisinde günlük fiziksel aktivitenin ve yapılandırılmış egzersiz programlarının artırılması önerilir (23).

2.4.1.2.1. Diyabetik hastalarda önerilen egzersiz türleri

Aerobik egzersiz; yürüme, bisiklet sürme, koşma ve yüzme gibi büyük kas gruplarının tekrarlı ve sürekli olarak çalıştırıldığı egzersizleri ifade eder (24,25). Yapılan çalışmalarda, düzenli aerobik egzersizin, HbA1c seviyelerini azalttığı, kardiyopulmoner fonksiyonda iyileşme ve lipid oksidasyonunda artış sağladığı, sonuç olarak DM mortalitesinde azalmaya yardımcı olduğu bulunmuştur (26-28).

Büyük kas gruplarının dinlenme durumunda dış dirence karşı kasılması için yapılan direnç egzersizi iskelet kaslarını güçlendirmeye yardımcı olur (29). T2DM'li yetişkinlerde direnç egzersizi antrenmanı, kemik mineral yoğunluğu, kas kütlesi, kan basıncı, kan lipidleri ve insülin duyarlılığı gibi alanlarda %10-15 kadar iyileşme sağlar (30).

Normal yaşlanma sürecinde gelişen eklem hareketliliğindeki azalma, hiperglisemi tarafından hızlanır. Esneme egzersizleri genellikle hareket açıklığını ve esnekliği artırır. Genellikle düşük yoğunluklu ve kolay uygulanan bu egzersizler, yaşlı yetişkinler için aktif bir yaşam tarzına geçişi kolaylaştırır (30).

Denge egzersizi antrenmanı, alt vücut gücünü artırmayı ve düşme olasılığını azaltmayı amaçlayan aktiviteleri içeren çok bileşenli bir egzersiz antrenmanıdır. Denge, koordinasyon, yürüyüş ve çeviklik gibi farklı motor becerilerin eğitimini içerir. Özellikle yaşlı yetişkinler veya düşme riski ve korkusu olan bireyler için faydalıdır (31).

Denge egzersizleri, periferik nöropatisi olan yetişkinlerde bile denge ve yürüme becerisini geliştirerek düşme riskini azaltabilir (32,33). Yoga, tai chi ve pilates gibi egzersizler de T2DM hastalarında önerilebilir (30).

2.4.1.2.2. Genel egzersiz önerileri

Diyabetik bireylerin büyük bir kısmı için haftada en az 150 dakika orta yoğunluklu fiziksel aktivite uygundur. Bu süre haftada en az 3 güne yayılmalı ve aktivitesiz gün sayısı arka arkaya 2'den fazla olmamalıdır. Daha kısa süreli (haftada minimum 75 dk) yüksek yoğunluklu antrenmanlar, daha genç ve iyi kondisyondaki bireyler için yeterli olabilir (30).

Diyabetik bireyler için, ardışık olmayan günlerde, haftada 2-3 seans direnç egzersizi, diyabetik yaşlı bireyler için haftada 2-3 kez esneklik ve denge egzersizleri önerilir. Esneklik, kas gücü ve dengeyi arttırmak için bireysel tercihlere bağlı olarak yoga ve tai chi de dahil edilebilir (30).

Diyabetik veya prediyabetik bireylerin egzersiz dışında da gün içi fiziksel aktivitelerini artırmaları teşvik edilir (30).

2.4.2. Farmakolojik Tedavi

2.4.2.1. Biguanid grubu ilaçlar

Metformin, günümüzde geçerli olan tek biguanid olup dünyada en yaygın kullanılan antihiperglisemik ajandır ve yaşam tarzı müdahaleleri ile birlikte neredeyse

tüm kılavuzlarda önerilen ilk tedavidir (34,35). Mitokondriyal gliserofosfat dehidrojenazı seçici olarak inhibe ederek glukoneogenez ve hepatik glukoz salınımını azaltır. Vücut ağırlığı üzerinde nötr etkilidir (36). HbA1c'de %1-2 oranında azalma sağlar (37). Başlıca yan etkileri laktik asidoz ve gastrointestinal sistem üzerinedir (35,38). Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 30-44 ml/dak/1.73 m² olan bireylerde metformin kullanımı gözden geçirilmeli ve daha düşük dozlarda dikkatli bir şekilde kullanılmalı, eGFR'si <30 ml/dak/1,73 m² olan bireylerde kullanılmamalıdır (39). Diğer kontrendikasyonlar arasında belirgin hipoksik komorbiditeler, şiddetli karaciğer hastalığı ve oruç gibi metabolik asidoz riskini artıran durumlar bulunur (35).

2.4.2.2. İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar

2.4.2.2.1. Sulfonilüre grubu ilaçlar

Sulfonilüre grubu ilaçlar (SU), pankreas β -hücresi plazma membranı üzerindeki K-ATP kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde kapatarak insülin sekresyonunu uyarır (38). Bu grup ilaçlar güvenli ve ucuz bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, hipoglisemi, özellikle yaşlı ve multimorbid hastalarda önemli bir yan etki olarak kullanımını sınırlamaktadır (35,38). HbA1c düzeyinde %1-2 oranında düşüş sağlar (36). Hipoglisemi riskini artırması, pankreas fonksiyonunu korumaması ve kilo alımına neden olması gibi faktörler göz önünde bulundurulduğunda, özellikle obezite durumunda dikkatli kullanılmalıdır (40).

2.4.2.2.2. Meglitinidler

Meglitinidler, SU'lar gibi, pankreastaki adacık beta hücrelerindeki SUR-1'e bağlanarak K-ATP kanallarının kapanmasına ve insülin salınımına neden olur. SU'lara göre farklı bağlanma bölgeleri vardır (41). Meglitinidlerin reseptörle etkileşimi SU'lara göre daha "gevşek" olduğundan, eylemleri SU'lardan daha hızlı ve daha kısadır, bu da geç başlangıçlı hipogliseminin azalmasına neden olur (41,42). Yemeklerden önce uygulandıklarında erken faz postprandiyal insülin sekresyonunu indükleyerek yemek sonrası glikoz dalgalanmalarını kontrol ederler (41).

2.4.2.3. Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar

Tiazolidindionlar (TZD), PPAR γ reseptörlerinin aktivasyonu aracılığıyla doğrudan insülin direncini azaltır. Bu durum, mezenkimal kök hücrelerinin adipositlere diferansiyasyonunu kolaylaştırır, periferik adipositlerde lipogenezi teşvik eder, karaciğer ve periferik trigliseritleri azaltır, visseral adiposit aktivitesini azaltır ve adiponektin seviyelerini artırır. TZD'lerin bu temel etkileri insülin direncini belirgin şekilde iyileştirir, metabolik sendromu düzeltir ve insülin gereksinimlerini azaltır (43). HbA1c'de ortalama %1 (%0.8– %1.4) oranında azalma sağlayan TZD'ler karaciğer yağlanmasını azaltarak non-alkolik steatohepatit (NASH) üzerinde de fayda gösterirler. TZD'ler kalp yetmezliği, mesane kanseri ve kemik kırığı riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (43,44).

2.4.2.4. Alfa glukozidaz inhibitörü grubu ilaçlar

Alfa-glukozidaz inhibitörleri, ince bağırsağın fırçamsı kenarında bulunan alfa-glukozidaz enzimini reversibl olarak inhibe ederek karbonhidratların parçalanmasının ve emiliminin gecikmesini sağlar ve buna bağlı olarak postprandiyal glukoz seviyelerini azaltır. APG ve HbA1c üzerinde ılımlı etkileri vardır. HbA1c'de %0.5-1.0 oranında düşüş sağlar. Birden fazla prandial doz gerekliliği, gaz ve ishal gibi gastrointestinal yan etkileri kullanımlarını önemli ölçüde sınırlamaktadır (34,38).

2.4.2.5. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri

Sodyum glukoz ko-transporter (SGLT)'ler, proksimal tübülün luminal zarında bulunan sodyum-glukoz taşıyıcılarıdır. Bu taşıyıcılar glomerüler filtrattan günlük yaklaşık 180 g (1 mol) glikozu geri emerler. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) bu taşıyıcılara bağlanarak glukoz geri emilimini % 50-60 oranında azaltırlar (45). eGFR <60 ml/dk/1.73 m² olduğu durumlarda, süzülen glukoz miktarında (dolayısıyla geri emilimi inhibe edilecek glukoz miktarında) azalma olur. İlerleyen diyabetik nefropati ile ilişkili tübüler hasarla da birlikte kan glukozunu düşürme etkileri azalmaya başlar. eGFR <45 ml/dk/1.73 m² olanlarda önerilmezler (46,47).

EMPA-REG kardiyak güvenlik çalışmasına göre SGLT2-İ'ler ile tedavi edilen diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların kalp yetmezliği için hastaneye yatış ve

mortalitelerinde önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (48). HbA1c seviyelerinde %0.6 ila %0.9, APG'de 1.1 mmol/L ila 1.9 mmol/L, vücut ağırlığında 1.6 kg ila 2.5 kg, sistolik kan basıncında 2.8 mmHg ila 4.9 mmHg ve diyastolik kan basıncında 1.5 mmHg ila 2.0 mmHg arasında azalma sağlanmıştır (49,50).

Alt ekstremitte amputasyonları, DKA, idrar yolu enfeksiyonları, mikotik enfeksiyonlar, kemik kırığı riski gibi yan etkileri gözönüne alınarak tedavi kararı verilmesinde fayda vardır (51).

2.4.2.6. İnsülin tedavisi

T2DM'li hastalarda, OAD'lerle istenen hedeflere ulaşılamadıysa ($HbA1c \geq 10$ (≥ 86 mmol / mol)) veya bu ilaçlara karşı kontrendikasyon mevcutsa, kişide insülin eksikliği düşündüren bulgular varsa, hiperglisemik acil durumlarında, akut hastalık varlığında veya cerrahi operasyon durumunda, gebelik-laktasyon döneminde, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği bulunanlarda, pankreas yetersizliği olan hastalarda ve diyetle kontrol altına alınamayan GDM varlığında insülin tedavisi gereklidir (52,53).

2.4.2.7. Dipeptidil-peptidaz 4 inhibitörleri

Dipeptidil-peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-İ), inkretin hormonu GLP-1'in parçalanmasını sağlayan dipeptidil-peptidaz 4 (DPP4) enzimini inhibe ederek insülin salgısını glukoza bağımlı olarak uyarıp, glukagon salgısını inhibe eder. Bu nedenle hipoglisemi riski düşüktür ve kilo alımına neden olmaz (35). Bu grubun, monoterapide HbA1c'yi ortalama olarak %0.6-0.7 düzeyinde iyileştirdiği gösterilmiştir (54). SAVOR-TIMI 53 çalışmasına göre, saxagliptin ile tedavi edilen grupta kalp yetmezliği ile ilişkili hastaneye yatış oranının kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür. Son yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kalp yetmezliği kılavuzunda, olası kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle, kalp yetmezliği olan diyabetik hastalarda DPP4-İ uygulanmasından kaçınılması önerilmiştir (55,56).

2.4.2.8. Glp-1 analogları

2.4.2.8.1. Glp-1 analoglarının keşfi

Glukoz bağımlı insulinitropik peptit olarak da adlandırılan gastrik inhibitör polipeptit (GIP), 1973 yılında domuz ince bağırsağından izole edilmiştir. Gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiği bilinen bu hormonun postprandiyal insülin salgısını uyardığı 1980 yılında keşfedilmiş ve ilk inkretin olarak kabul edilmiştir (57). Bir diğer inkretin hormon olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), 1980'lerin başında, intestinal L hücrelerinde üretilen bir proglukanın parçalanma ürünü olarak keşfedilmiştir (58).

2.4.2.8.2. Glp-1 analoglarının etki mekanizması

İnkretin etki, sağlıklı bireylerde, oral yolla alınan glukozun, intravenöz glukoz ile aynı oranda glisemik artışa yol açsa bile, ona kıyasla daha yüksek bir insülin yanıtını tetiklemesi anlamına gelir. Ancak bu etki T2DM hastalarında önemli ölçüde azalmış veya kaybolmuştur. DM'li hastalarda gelişen edinilmiş inkretin defektinin, GIP'in insülinotropik etkilerinin azalması nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. GLP-1'de ise insülinotropik etkiler korunmuş, bununla birlikte postprandiyal GLP-1 seviyelerinde küçük ancak önemli bir azalma görülmüştür. Bu nedenle, T2DM tedavisinde inkretin etkisini güçlendirmeye yönelik ilaç çalışmalarının çoğu GLP-1A'lar üzerine odaklanmıştır (59).

GLP-1A'lar, sadece hiperglisemi durumunda insülin salınımını attırdığı için hipoglisemiye neden olmazlar (60). Pankreas'taki adacık α -hücrelerinden glukagon salınımını baskımlarken, β -hücrelerinden insülin salınımını glukoz bağımlı bir şekilde uyarırlar. Aynı zamanda beta hücre apoptozunu inhibe ederler. GLP-1A'ların açlık hiperglisemisi üzerindeki etkisi, adacık α hücreleri ve β hücreleri aracılığıyla gerçekleşirken, postprandiyal glukoz kontrolü büyük ölçüde mide boşalmasını geciktirici etkisiyle olmaktadır (61).

2.4.2.8.3. Günümüzde kullanılan Glp-1 analogları

GLP-1A'lar, kısa ömürlü reseptör aktivasyonu sağlayan kısa etkili bileşikler (kısa etkili eksenatid (Eksenatid BID), liksisenatid gibi) ve önerilen dozda sürekli olarak GLP-1 reseptörünü aktive eden uzun etkili bileşikler (liraglutide, uzun etkili

eksenatid (Eksenatid LAR), dulaglutid, albiglutid, ve semaglutid) olarak sınıflandırılabilir (62).

Günümüzde kullanımı onaylanmış yedi adet GLP-1A bulunmaktadır. Bunlar; günde iki kez kullanılan eksenatid BID, haftada bir kez kullanılan eksenatid LAR, günde bir kez kullanılan liksisenatid, günde bir kez kullanılan liraglutid, haftada bir kez kullanılan dulaglutid, haftada bir kez kullanılan semaglutid ve günde bir kez kullanılan oral semaglutiddir. Albiglutid 2017 yılında satışlardaki düşüş nedeniyle piyasadan çekilmiştir. FDA ilk GLP-1A olan eksenatid'i 2005 yılında onaylamıştır. Oral semaglutid tablet FDA tarafından 2019 yılında onaylanmıştır. Oral semaglutid dışındaki tüm ilaçlar subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır (63).

Kısa etkili GLP-1A konsantrasyonları, subkutan enjeksiyon sonrasında kısa sürede pik seviyeye çıkar ancak birkaç saat sonra ilaç konsantrasyonu sıfırlanır (64).

Uzun etkili GLP-1A'lar, 24 saatlik veya 7 günlük bir dönemde hafif dalgalanmalarla seyreden sürekli bir ilaç konsantrasyonu sağlarlar. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde sindirim sistemi üzerindeki etkileri azalan uzun etkili GLP-1A'ların insülin ve glukagon salgısı üzerindeki etkileri daha belirgin hale gelir. Bu da öğün sonrası kan şekeri kontrolünde ve APG düzeylerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (64).

GLP-1'in in vivo yarı ömrünü uzatmak için kullanılan yöntemlerden biri, peptidin DPP4 tarafından proteolitik bozulmasına karşı dirençli hale getirmektir. Eksendin-4 molekülünün peptid yapısı değiştirilerek üretilen eksenatid ve liksisenatid, bu modifikasyona örnek olarak verilebilir. Ancak, intakt peptid hala böbrek eliminasyonuna tabi olduğundan sadece DPP4 tarafından parçalanmaya karşı direnç GLP-1'in yarı ömrünü sınırlı bir şekilde uzatabilir (65,66). GLP-1'in etkilerini uzatmak için ikinci bir strateji, peptidin plazma albuminine bağlanması temeline dayanır ve bu da GLP-1'in böbrek filtrasyonunu önleyebilir. Albümin, molekülün yağ asidi yan zincirine non-kovalent olarak bağlanır. Bu yaklaşım uzun etkili GLP-1A'lar olan liraglutid ve semaglutid'in üretiminde kullanılmıştır (65,67).

Bir diğer uzun etkili GLP-1A olan albiglutid, molekülün albümin ile kovalent olarak bağlanması stratejisi ile üretilmiştir (68).

GLP-1 molekülünün, IgG'nin Fc fragmenti ile konjuge edilmesiyle geliştirilen dulaglutid bu sayede renal klerense karşı direnç kazanmıştır (69,70).

Uzun etkili GLP-1A'lardan olan eksenatid LAR, eksenatid molekülünün biyobozunur mikroküreler ile birleştirilmesiyle elde edilmiş, bu sayede subkutan uygulanım sonrasında polimer hidrasyonu ve parçalanması süreciyle subkutan aralığa yavaşça salınımı sağlanmıştır (71).

2.4.2.8.4. Eksenatid BID

Eksenatid BID, endojen GLP-1 ile düşük (53%) amino asit dizisi benzerliğine sahip olan sentetik bir eksendin-4 versiyonudur (72). Başlangıçta 5 µg/doz olacak şekilde günde iki kez uygulanan eksenatid dozu, bir ay sonra hastanın tolere edebilmesine bağlı olarak 10 µg/doza kadar artırılabilir. Maksimum etkiyi elde etmek için, sabah ve akşam yemeğinden 60 dakika önce enjekte edilmelidir. Günde iki kez 10 µg dozunda kullanıldığında, HbA1c konsantrasyonlarını %0.8-1.5 oranında azaltmakta, gözlenen ortalama vücut ağırlığı azalması 2 kg ila 3 kg arasında değişmektedir. Eksenatid BID'nin en sık bildirilen yan etkilerinden olan bulantı hastaların yaklaşık %40-60'ında kusma ise %10'undan azında görülür (73,74).

2.4.2.8.5. Liksisenatid

Kısa (3-4 saat) yarılanma ömrü nedeniyle istenen glisemik kontrol için gün içinde birden fazla doz gerekeceği düşünülen liksisenatid için yapılan başlangıç doz belirleme çalışmalarında, günde bir veya iki kez uygulanım sonrası meydana gelen HbA1c azalması sadece küçük farklılıklar göstermiştir (75,76). Bu nedenle günde bir kez 20 µg kullanılması önerilmektedir (77). Genel olarak HbA1c'de %0.7-1.0, vücut ağırlığında 1-3 kg arası azalma sağlar (61).

2.4.2.8.6. Liraglutid

T2DM'li hastalarda diyet ve egzersizle birlikte kullanılmak üzere Ocak 2010'da FDA onayını almıştır. İnsan endojen GLP-1 peptidiyle %97 benzerlik paylaşan bir amino asit dizisini içeren liraglutid, yapısındaki yağ asidi (palmitoil asit) aracılığıyla albümine reversibl olarak bağlanarak yarı ömrü uzatılmıştır (78). Liraglutid günde bir kez uygulanır, ancak doz titrasyonu gerekir. Genellikle

gastrointestinal tolerabiliteyi artırmak için haftada bir kez 0.6 mg dozunda başlanır, sonrasında haftalık olarak titre edilerek glisemik hedeflere ulaşılan kadar doz günlük 1.8 mg'a kadar artırılabilir (78). Obezite tedavisinde ise 0.6 mg ile başlanarak günlük 3 mg'a kadar çıkılabilir (78).

Liraglutid 1.8 mg ile yapılan çalışmalarda gözlenen vücut ağırlığı azalması 3.1 kg ila 4.3 kg arasında, HbA1c düzeyindeki azalma ise %1.1 ila %1.8 arasında değişmektedir (79). 2.4 mg semaglutid ile 3 mg liraglutidin karşılaştırıldığı STEP-8 çalışmasında, semaglutid kolunda ortalama 15.3 kg, liraglutid kolunda ise ortalama 6.8 kilo kaybı gözlenmiştir (80).

2.4.2.8.7. Dulaglutid

Dulaglutid, IgG'ye bağlanmış bir GLP-1 peptidi olup, doğal GLP-1'e kıyasla artan yarı ömrü (~90 saat) nedeniyle uzamış bir biyolojik aktivite sergiler ve bu da ilacın haftada bir kez uygulanabilmesini sağlar (61). Haftalık 0.75 veya 1.5 mg'lık dozlarda kullanılan dulaglutid'le yapılan 3 ila 24 aylık çalışmalarda HbA1c'deki azalma %0.5 ile %2.2 oranında olmuş, Ağırlık ise 3 ila 12 aylık çalışmalarda 2.1 ile 6.4 kg arasında azalmıştır (81).

2.4.2.8.8. Eksenatid LAR

Uzun etkili formülasyon eksenatid LAR, haftada bir kez uygulamayla ilacın plazma seviyesini sabit tutmak için geliştirilmiştir. Haftada bir kez cilt altı enjeksiyonu sonrasında eksenatid, mikrosferlerden difüzyon ve mikrosferlerin parçalanması yoluyla yavaşça salınır ve tedavinin yaklaşık 6-8 haftasında stabil plazma konsantrasyonuna ulaşır (82). Haftalık 2 mg/doz subkutan olarak kullanılan eksenatid LAR için yapılan randomize kontrollü çalışmalara göre hastaların HbA1c düşüşleri; %1.28-1.9 arasında, kilo kaybı ise 2 -3.7 kg arasında olmuştur (83).

2.4.2.8.9. Semaglutid

Semaglutid, liraglutid'e yapısal olarak benzer ancak daha büyük bir bağlayıcı molekül içeren yağ asidi türevinden oluşan bir bileşiktir. 8. pozisyonundaki alanin amino-izobütirik aside dönüştürülerek albümin bağlama verimliliği ve stabilitesi artırılmıştır, bu da yarı ömrün yaklaşık 160 saat olmasını sağlamıştır (84). Semaglutidin 0,5 ve 1

mg'lık haftada bir kez subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanan formu ve 3, 7 ve 14 mg'lık günde bir kez oral kullanılan formu mevcuttur (85). Subkutan formlar içinde T2DM tedavisi için onaylanmış en yüksek doz 1 mg'lık formdur. 2021 yılında 2.4 mg'lık haftalık subkutan formu obezite tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (63,86). Semaglutid kullanan hastalarda HbA1c'de doza bağlı olarak %1.5-1.8 arasında düşüş görülmüştür (87). 2.4 mg semaglutidle yapılan geniş randomize kontrollü çalışmalarda hastalarda 12. haftada ortalama %6, 28. haftada ise %12 oranında kilo kaybı görülmüştür (88).

2.4.2.8.10. Glp-1 analoglarının kardiyovasküler sonuçları

Yedi GLP-1A üzerinde yedi kardiyovasküler sonuç çalışması yapılmış, özellikle dördünde (Liraglutid, Albiglutid (piyasadan kaldırıldı), Semaglutid ve Dulaglutid) kardiyovasküler olayların istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. T2DM ve tanısı konmuş aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) olan veya birden fazla ASKVH risk faktörü olan hastalarda majör advers kardiyovasküler olay riskini azaltmak için kardiyovasküler faydası kanıtlanmış bir GLP-1A veya SLT2-İ kullanılması önerilmektedir (63,89,90).

2.4.2.8.11. Glp-1 analoglarının renal sonuçları

T2DM'li hastalarda yapılan kardiyovasküler sonuç çalışmalarında, renal etkilenimler çalışmaların sekonder çıktıları olarak incelenmiştir. LEADER çalışmasında liraglutid ve SUSTAIN-6 çalışmasında semaglutid, hastalarda yeni nefropati gelişimini ve var olan nefropatinin ilerlemesini azaltmıştır (91).

2.4.2.8.12. Glp-1 analoglarının yan etkileri

GLP-1A'lar, gastrointestinal sistemde üretilen bir peptidin etkisini taklit ettiği için, yan etkilerinin çoğu bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistemle ilgilidir. Bu yan etkileri doza bağlıdır ve doz artışı yavaşça yapılmalıdır (92). Düşük riskli olarak sınıflandırılmış olsalar da özellikle insülin veya SU'larla birlikte kullanıldıklarında hipoglisemiye neden olabilirler (93). Eksenatid LAR kullanan hastalarda, kısa etkili formuna göre daha fazla enjeksiyon bölgesi reaksiyonu kaydedilmiştir. Yine Eksenatid LAR kullanan hastalarda warfarinle birlikte kullanıldığında INR artışı gözlenmiştir (94). GLP-1A kullanan hastalarda fatal

hemorajik ve nekrotizan pankreatit riski artmıştır. Tedavi sırasında pankreatit gelişen hastalarda tedavi durdurulmalıdır (95). Semaglutidle yapılan SUSTAIN-6 çalışmasında artmış diyabetik retinopati komplikasyonları riski gözlenmiştir (96).

2.4.2.8.13. Glp-1 analoglarının kontrendikasyonları

Pankreatit veya safra taşı öyküsü olanlarda, ailede medullar tiroid kanseri öyküsü bulunanlarda, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, gastroparezi veya enflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda ve gebelerde kontrendikedir (63,97).

2.5. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Solunum fonksiyon testleri (SFT) temel olarak; total akciğer kapasitesi (TLC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC) ve FEV1/FVC oranıdır. Solunum fonksiyon testi sırasında operatörün doğru talimatları vermesi iyi bir performans açısından çok önemlidir. Talimatlar hastanın derin bir nefes alarak akciğerlerini tamamen şişirmesi, sonrasında hızlı ve güçlü bir şekilde nefes vererek akciğerlerini tamamen boşaltmasını içermelidir (98).

2.5.1. Spirometri Ve Akım-Hacim Eğrileri

FVC, tam bir inspirasyonla başlanıp, mümkün olduğunca güçlü ve tam bir şekilde yapılan bir ekspirasyon sırasında çıkan, FEV1 ise FVC manevrasının birinci saniyesinde çıkan hava hacmidir (99). Obstrüktif akciğer hastalığı FEV1/FVC oranı düşük ($<70\%$) olmasıyla tanımlanır. Hastalık şiddeti tahmini FEV1 yüzdesi değerine göre yapılır. $FEV1/FVC < 70\%$ olan hastalarda tahmini FEV1 değerinin düşük ($<80\%$) olması havayolu kısıtlılığının irreversible olduğu anlamına gelirken, normal ($>80\%$) olduğu durumlarda FEV1/FVC oranı düşüklüğü havayolu kısıtlılığının erken bulgusu olarak değerlendirilir (100). Restriktif akciğer hastalığı FEV1/FVC oranının normal ($>70\%$) olduğu durumlarda tahmini FVC %'sinde düşüklük ($<80\%$) ile birlikte TLC değerinin düşük ($<80\%$) olmasıyla tanımlanır (101,102). TLC restriktif akciğer hastalığı tanısında altın standarttır (101).

2.5.2. Akciğer Hacimleri

TLC maksimal inspirasyon sonunda akciğerlerde bulunan hava hacmi, Rezidüel volüm (RV) derin ekspirasyonun bitiminde akciğerlerde kalan hava hacmi

olarak tanımlanır. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ise rahat bir solunum sonunda akciğerlerde kalan hava hacmidir (98,103). Obstrüktif hastalıkta, önce RV ardından FRC yükselir. FRC'nin yükselmesi hiperinflasyon olarak adlandırılır ve solunum işinin artmasına neden olur. RV'nin artışı akciğer elastikiyetinin kaybı (amfizem), bronşiyol daralması ve mukus tıkaçı gibi faktörlere bağlıdır. RV ve FRC yaşlanma ile de artmaktadır. Şiddetli amfizemde ise TLC'de artış görülür. Kısıtlayıcı akciğer hastalığında ise altın standart TLC azalmasıdır (98,103).

2.5.3. Difüzyon Kapasitesi (DLCO)

Gazların alveolar-kapiller membranlardan geçişini ölçen DLCO mililitre/dakika/mmHg cinsinden birimlendirilir. Düşük DLCO (tahmini değeri %80'nin altında) pulmoner vasküler hastalık, interstisyel akciğer hastalığı erken dönemi veya amfizemle ilişkilendirilebilir (101,104).

2.5.4. 6 Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi, egzersiz kapasitesini objektif olarak değerlendirmek ve birçok solunum ve solunum dışı durumlarda prognoz belirlemek için standart bir testtir. Bu testte hastadan 6 dakika boyunca, 30 metrelik trafiği az olan bir koridorda en uzak mesafeye kadar yürümesi istenir ve yürüme mesafesi metre cinsinden ölçülür (101).

2.6. DİYABETES MELLİTUS VE AKCİĞER FONKSİYONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Akciğer fonksiyon bozuklukları, uluslararası diyabet dernekleri tarafından diyabetle ilişkili bir komplikasyon olarak listelenmemiş olsa da bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır (105).

Diyabetik hastalarla yapılan çalışmalarda, hastaların akciğer hacimlerinde, pulmoner difüzyon kapasitelerinde, ventilasyon kontrolünde, bronkomotor tonusta ve nöroadrenerjik bronşiyal innervasyonda anormallikler gözlenmiştir (106). Bu anormallikler; kronik hiperglisemi, diyabetik otonom nöropati ve diyabetik mikroanjyopati ile ilişkilidir. Diyabete bağlı kronik hiperglisemi, sistemik ve pulmoner düzeyde enflamasyona neden olarak akciğer dokusunda hasara yol açar

(107). Diyabetik otonom nöropati, hastalarda bronkomotor tonus ve ventilasyon kontrolünde bozulmaya neden olur (106). Diyabetik mikroanjiyopati ise renal tubuler ve kas kapillerlerindeki benzer şekilde pulmoner düzeyde de bazal laminalarda kalınlaşmaya neden olur. Bu kalınlaşma; nodüler fibrozise neden olarak DLCO'da; interstisyel alanda artışa neden olarak, akciğerin genişleme kapasitesinde azalmaya yol açar (106,107). Diyabet tüm bu fizyopatolojik mekanizmalar ile birlikte; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım ve restriktif akciğer hastalığı gibi birçok akciğer patolojisiyle de ilişkilendirilmiştir (106,107).

Farklı çalışmalar farklı bulgular ortaya koysa da, diyabetik hastalarda FEV1, FVC, TLC ve DLCO'da azalma olduğu kaydedilmiştir. Yine de bu hastalarda spirometri testlerinin normal olabileceği akılda bulundurularak, pulmoner fonksiyonlardaki bozulmayı ortaya koymak için daha duyarlı testlere ihtiyaç duyulabileceği belirtilmiştir (105,106,108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışma, tek merkezli, prospektif, gözlemsel, analitik çalışma niteliğindedir.

3.2. ETİK KURUL ONAYI VE ONAM

Bu çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.03.2023 tarih ve 41 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

3.3. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Araştırmamıza, SBÜ Gaziosmanpaşa EAH Endokrinoloji polikliniği ve Aile Hekimliği polikliniğine, 17 Mart 2023- 17 Ağustos 2023 tarihleri arasında başvuran;

- ✓ 18 yaş üstü,
- ✓ Tip 2 diyabet tanısı olan,
- ✓ Metformin ve/veya sülfonilürelerin maksimum tolere edilebilir dozlarında yeterli glisemik kontrol sağlanamamış,
- ✓ Vücut kitle indeksi tedavi başlangıcında 35 kg/m²'nin üzerinde olan
- ✓ Klinik değerlendirme sonrası eksenatid BID tedavisi başlanması kararı verilmiş olan bireyler dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

- ✓ Akciğer patolojileri nedeniyle operasyon geçirme öyküsü olmak
- ✓ Sistemik kortikosteroid tedavisi kullanıyor veya kullanmış olmak
- ✓ Bilinen kronik karaciğer ve böbrek hastalığına sahip olmak
- ✓ Egzersiz yapmasına engel fiziksel bir bozukluğu olmak
- ✓ NHYA Evre 3-4 kalp yetmezliği tanısı olmak

3.4. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ VE VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan ilk muayenede (0. ay) literatür doğrultusunda hazırlanan Kişisel Bilgi Formunda istenen bilgiler alındı. Bu formda, hastaya ait sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, sigara içme durumu),

diyabet süresi, diyabet için önceden aldığı tedaviler, ek hastalık veya diyabet ilişkili komplikasyon varlığı sorgulandı. Hastaların; antropometrik ölçüm parametreleri (boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, BKI, bel-kalça oranı) ve solunum fonksiyon testi parametreleri ölçüldü. 6 dakika yürüme testi sonuçları metre cinsinden kaydedildi. Hastalara 18 soruluk egzersiz öz yeterlilik ölçeği uygulandı. Hastaların eksenatid BID başlanması kararının alındığı ziyaret öncesinde hali hazırda yapılmış olan laboratuvar testleri (HbA1c, APG) kaydedildi. Laboratuvar testleri en az 8 saatlik açlık sonrası sabah alınan kan örneklerinden çalışılmıştı. Rutin poliklinik uygulaması çerçevesinde, hastalara Eksenatid BID 5 µg 2*1 dozunda bir aylık süreyle başlandı ve birinci ay sonunda ilacı tolere edebilen hastaların tedavi dozu 10 µg 2*1'e yükseltildi. 3. ayın sonunda hastaların rutin poliklinik kontrolleri esnasında, bir önceki muayenede olduğu gibi antropometrik parametreleri ölçüldü, solunum fonksiyon testi ve 6 dakika yürüme testi uygulandı. Egzersiz özyeterlilik ölçeği tekrar edildi. Bu esnada, rutin poliklinik uygulaması çerçevesinde yapılan laboratuvar test sonuçları (HbA1c, APG) yeniden kaydedildi. Bu ilaç grubunun ana etkilerinden biri kilo verdirme olduğu için, ana çalışma grubuyla birlikte, bir alt grup olarak %3'ten fazla kilo kaybı olan hastaların verilerini ayrıca inceledik.

3.4.1. Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testi uygulaması aşağıdaki kurallara uygun biçimde tek bir operatör tarafından uygulanmıştır.

- 1- Hastaya ait sosyodemografik (yaş, cinsiyet, etnik köken) ve antropometrik (boy, kilo) özellikler kaydedilir.
- 2- Hasta dik ve rahat bir pozisyonda oturtulur.
- 3- Hastanın burnu nazal klip veya manuel oklüzyonla kapatılır, tek kullanımlık ağızlığı dudaklarıyla sıkıca kavraması sağlanır.
- 4- 4-5 kez normal tidal solunum yapar
- 5- Derin ve güçlü bir inspirasyon gerçekleştirir
- 6- Ardından en az 6 en fazla 15 saniye sürecek şekilde hızlı ve güçlü bir ekspirasyon yapması sağlanır.
- 7- Doğru şekilde yapılmış 3 test elde edilene kadar, en fazla 8 kez tekrar edilir.
- 8- Bu 3 testten elde edilen en yüksek değerler kaydedilir (109).

Bu çalışmada spirometre parametrelerinden; FVC (L), FVC(%), FEV1 (L), FEV1(%) ve FEV1/FVC (%) MIR marka MiniSpir model spirometre ile (Roma, İtalya) ölçülmüştür.

3.4.2. 6 Dakika Yürüme Testi

6 dakika yürüme testi (6MWT), fonksiyonel egzersiz kapasitesini belirlemek için kullanılan geçerli bir saha testidir. Hastadan 30 metrelik, sakın ve düz bir koridorda 6 dakika boyunca yürümesi istenir. Teste başlamadan önce, hastaya, test süresi boyunca kendi belirlediği en iyi hızda yürümesinin istendiği, ancak istediği zaman durup dinlenebileceği veya testi sonlandırabileceği belirtilir. Testin sonunda yürüme mesafesi metre cinsinden ölçülerek kaydedilir (110).

Testin mutlak kontrendikasyonları: son 1 ay içinde unstabil angina pectoris veya miyokard infarktüsü geçirmiş olmak, rölatif kontrendikasyonları ise istirahat kalp hızının dakikada 120'nin üzerinde olması, sistolik kan basıncının 180 mmHg'dan veya diyastolik basıncının 100 mmHg'dan büyük olmasıdır. Test sırasında göğüs ağrısı, tahammül edilemez nefes darlığı, bacak krampları, sendeleme, terleme veya solgun görünüm fark edilmesi durumunda test sonlandırılır. (110). 6 dakika yürüme testi tek bir operatör tarafından belirtilen kurallara uygun bir biçimde uygulanmıştır.

Sağlıklı bireylerde, 400 - 700 m arasında olan bir 6MWT mesafesi normal olarak kabul edilirken, 350 m'den daha az bir mesafe artmış mortalite riskiyle ilişkilendirilir veya anormal olarak değerlendirilir (111).

Cinsiyete göre beklenen 6MWT mesafesi aşağıdaki formüllerle hesaplanabilir:

-Erkek: $867 - (5.71 \times \text{yaş (yıl)}) + (1.03 \times \text{boy (cm)})$

-Kadın: $525 - (2.86 \times \text{yaş (yıl)}) + (2.71 \times \text{boy (cm)}) - (6.22 \times \text{BKI})$ (112).

3.4.3. Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği

Ölçek, Bandura Tarafından 1997 yılında geliştirilmiş olup Türkiye'de geçerliliği, Bozkurt tarafından 2009 yılında yapılmıştır (113,114).

Ölçek toplam %0' dan %100' lük maksimum güce kadar 10 birimlik aralıklar ile derecelendirilen 18 maddeden oluşmaktadır. Katılımcılar özyeterlilik inançlarının

gücüne göre; 0' dan (yapılamıyor) 50' ye (orta seviyede kesinlikte yapabiliyor) ve 100' e (kesinlikle yapabiliyor) kadar kaydedecektir. Ölçek toplam puanı, tüm maddelerin ortalaması olarak hesaplanır. Türkçe özyeterlilik çalışmasında birinci ve ikinci görüşmelerden elde edilen korelasyon katsayısı 0.96, orijinal Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği'nin korelasyon katsayısı 0.94' tür (114). Çalışmaya aldığımız hastalara ölçek sorularının nasıl yanıtlanacağı anlatıldı, sonrasında ölçek formu hastalar tarafından dolduruldu.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler “IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)” kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Medyan (IQR) olarak sunulmuştur. Veriler normallik varsayımları açısından incelendiğinde Shapiro Wilk değerleri $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir. Bundan dolayı öncesi sonrası karşılaştırılmasında Wilcoxon test kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 37 hastanın 9'u (%24,3) çeşitli sebeplerle takipten çıkarıldı. Bu nedenle, toplamda 28 hasta ile çalışma tamamlandı. Çalışmaya devam edemeyen 9 hastadan 1'i alerjik şikayetler nedeniyle, 2'si ise şiddetli gastrointestinal sistem yakınmaları nedeniyle tedaviye devam edemedikleri için takipten çıkarıldı. 1 hastada Guillain Barre sendromu benzeri asendan paralizi gelişmesi nedeniyle tedavi kesildi. Hasta nörolojiye yönlendirildi ancak sonrasında hastaya ulaşamadı. 5 hasta ise tedaviye devam etmek istemedikleri için kendi istekleriyle çalışmadan ayrıldı. Çalışmamızı tamamlayan 28 hastanın 25'i (%89,29) kadın, 3'ü (%10,71) erkekti. Yaşları 39 ile 66 yıl arasında (ort: $51,51 \pm 8,35$), diyabet süreleri 6 ay ile 25 yıl arasında (ort: $10,64 \pm 6,51$) değişmekteydi. %57,14'ü (n:16) hiç sigara içmemiş, %14,29'u (n:4) ise aktif içiciydi. %78,57'sinde (n:22) esansiyel hipertansiyon (HT), %67,86'sında (n:19) hiperlipidemi (HL) tip 2 diyabete eşlik etmekteydi. Hastaların tümü, eksenatid BID başlanmadan önce oral antidiyabetik (OAD) tedavisi almakta olan hastalardı. OAD tedavisine ek olarak; %50'si (n:14) uzun etkili insülin, %28,57'si (n:8) sık aralıklı insülin tedavisi almaktalardı.

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar açısından bakıldığında, %25’inde (n:7) nöropati, %10,71’inde (n:3) nefropati, %7,14’ünde (n:2) retinopati mevcuttu. Hastaların demografik özelliklerine ilişkin bulgular Tablo 4.1.’de görülmektedir.

Tablo 4.1. Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular

Değişken	Grup	n	%
Cinsiyet	Kadın	25	89,29
	Erkek	3	10,71
Sigara içme durumu	Hiç içmemiş	16	57,14
	Aktif içici	4	14,29
	Eski içici	8	28,57
Ek hastalıklar*	Hipertansiyon	22	78,57
	Hiperlipidemi	19	67,86
	Koroner arter hastalığı	7	25
	Serebrovasküler hastalık	1	3,57
	Astım	6	21,43
	Disritmi	6	21,43
	Hipotiroidi (Tedavi altında ötiroid)	3	10,71
Önceden aldığı tedaviler*	Uzun etkili insülin	14	50
	Sık aralıklı insülin	8	28,57
	Oral antidiyabetik	28	100
Diyabet komplikasyonları*	Nöropati	7	25
	Retinopati	2	7,14
	Nefropati	3	10,71
Yaş (yıl)	$\bar{X} \pm Ss$	51,51 $\pm$ 8,35	
Diyabet süresi (yıl)	$\bar{X} \pm Ss$	10,64 $\pm$ 6,51	

*Yanıtlar çoklu cevap olduğundan n sayısı örneklem hacmini geçmektedir. $\bar{X}$: Ortalama değer, Ss: Standart sapma

Eksenatid BID, önerilen kullanım şekline uygun olarak, ilk ay günde iki kez 5 µg/doz olarak verildi. Tolere edebilen hastalarda 2. aydan itibaren günde 2 kez 10 µg/doza çıkıldı. Hastaların %71,43'ünde (n:20) 2. aydan itibaren, günde 2 kez 10 µg/doz'a geçildi. %28,57'si (n:8) gastrointestinal yan etkiler nedeniyle önerilen tedavi şeklinden daha düşük dozlarla tedaviye devam etti. Eksenatid BID ile ilişkili yan etkilere bakıldığında, hastaların %28,57'sinde (n:8) yan etki gözlenmezken, %60,71'inde (n:17) bulantı, %17,86'sında (n:5) kusma, %17,86'sında (n:5) kabızlık gözlemlendi. Hastaların tümü eksenatid BID ile birlikte OAD tedavisi aldı, %50'sinde (n:14) uzun etkili insülin tedavisi devam etti. Tedavi sürecine ilişkin bulgular Tablo 4.2.'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Tedavi Sürecine İlişkin Bulgular

Değişken	Grup	n	%
Kullanılan eksenatid BID dozu	1. ay 2x5 µg, 2 ay boyunca 2x10 µg	20	71,43
	2 ay boyunca 2x5 µg, 3. ay 2x10 µg	3	10,71
	3 ay boyunca 2x5 µg	5	17,86
Tedavi sürecinde gelişen yan etkiler*	Bulantı	17	60,71
	Kusma	5	17,86
	İshal	4	14,29
	Kabızlık	5	17,86
	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	1	3,57
	Hipoglisemi	2	7,14
	Üsye benzeri şikayetler	1	3,57
Eksenatid BID'ye ek olarak verilen tedaviler*	Uzun etkili insülin	14	50
	Oral antidiyabetik	28	100

*Yanıtlar çoklu cevap olduğundan n sayısı örneklem hacmini geçmektedir.

3 aylık tedavi süresi içinde uzun etkili insülin tedavisi alan 14 hastanın 13'ü (%92,8) glarjin insülin, 1'i levemir insülin aldı. Günlük ortalama insülin dozları, glarjin insülin kullanan 13 hasta için ortalama 26 IU, levemir insülin kullanan 1 hasta içinse 17 IU idi. Glarjin insülin kullanan 13 hastanın 4'ünde (%30,7) 3 aylık tedavi sürecinde doz artışı, 1 hastada ise (%7,69) doz azaltımı yapıldı. Doz artışı yapılan hastalar başlangıçta ortalama 37,5 IU dozunda glarjin insülin almaktalardı. Bu hastaların insülin dozları ortalama 25 IU (%66,6) arttırıldı. Dozu azaltılan bir hasta ise 26 IU glarjin insülin almaktayken, 3 aylık süre içinde bu doz 6 IU (%23) azaltıldı. 3

aylık tedavi süresi içinde uzun etkili insülin kullanan hastalara ilişkin özellikler Tablo 4.3.'te görülmektedir.

Tablo 4.3. 3 Aylık Tedavi Süresi İçinde Uzun Etkili İnsülin Kullanan Hastalara İlişkin Özellikler

Kullanılan Uzun Etkili İnsülin Tipi			n	%
İnsülin Glarjin	n, %		13	92,9
	Başlangıç ortalama insülin dozu (IU)		26	
	Doz değişikliği yok		8	61,5
	Doz artışı yapıldı	n, %	4	30,7
		Başlangıç ortalama insülin dozu (IU)	37,5	
		Doz artış miktarı (IU) ve yüzdesi	25 (%66,6)	
	Doz azaltımı yapıldı	n, %	1	7,8
		Başlangıç insülin dozu (IU)	26	
		Doz azaltım miktarı (IU) ve yüzdesi	6 (%23)	
İnsülin Levemir	n, %		1	7,1
	Kullanılan insülin dozu (IU)		17	

Tablo 4.4.'te görüldüğü gibi ana çalışma grubunun vücut ağırlığı (kg) ($p<0.001$), BKİ (kg/m²) ($p=0.001$) ve bel çevresi (cm) ($p=0.008$) medyan değerleri, başlangıca göre 3 aylık tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu.

Tablo 4.4. Ana Çalışma Grubunun Antropometrik Ölçüm Parametrelerinin ve Laboratuvar Parametrelerinin Başlangıç ve 3 Aylık Tedavi Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Başlangıç	3 Aylık Tedavi Sonrası	p
	Medyan (IQR) N=28	Medyan (IQR) N=28	
Vücut ağırlığı (kg)	106.25 (27.00)	99.50 (31.75)	<0.001
BKİ (kg/m ²)	40.20 (11.10)	39.90 (11.52)	0,001
Bel çevresi (cm)	124.00 (21.00)	121.00 (22.00)	0,008
Kalça çevresi (cm)	124.00 (26.00)	120.00 (31.00)	0,051
Bel/kalça oranı	0.95 (0.08)	0.95 (0.10)	0,558
HbA1c (%)	8.00 (2.60)	7.30 (3.10)	0,155
APG (mg/dl)	155.00 (98.00)	142.00 (103.10)	0,139

Wilcoxon test, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.5.'te görüldüğü gibi ana çalışma grubunun solunum fonksiyon testi parametreleri, 6MWT mesafesi (m) ve egzersiz özyeterlilik ölçeği skoru medyan değerleri başlangıca göre 3 aylık tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi.

Tablo 4.5. Ana Çalışma Grubunun Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri, 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesi ve Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorunun Başlangıç ve 3 Aylık Tedavi Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Başlangıç Medyan (IQR) N=28	3 Aylık Tedavi Sonrası Medyan (IQR) N=28	p
FEV1(L)	2.05 (0.82)	2.14 (0.66)	0,412
FEV1%	88.00 (16.00)	87.00 (15.00)	0,990
FVC(L)	2.35 (0.84)	2.35 (0.82)	0,333
FVC%	84.00 (17.00)	84.00 (19.00)	0,741
FEV1/FVC oranı	88.40 (8.30)	87.20 (8.10)	0,175
6MWT mesafesi (m)	375.00 (112.00)	397.00 (98.00)	0,350
Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skoru	36.11 (35.00)	37.22 (42.78)	0.110

Wilcoxon test, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.6.'da görüldüğü gibi ana çalışma grubunun 3 aylık tedavi sonrası 6MWT mesafesindeki değişim ile APG (mg/dl)'deki değişim arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r = -0.500$, $p = 0.007$).

Tablo 4.6. Ana Çalışma Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesindeki Değişim ile Antropometrik Ölçüm Parametreleri, Laboratuvar Parametreleri ve Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorundaki Değişimler Arasındaki İlişki

Değişkenler	6MWT mesafesi (m) Δ
Vücut ağırlığı (kg) Δ	r p
BKİ (kg/m ²) Δ	r p
Bel çevresi (cm) Δ	r p
Kalça çevresi (cm) Δ	r p
Bel kalça oranı Δ	r p
HbA1c (%) Δ	r p
APG (mg/dl) Δ	r p
Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skoru Δ	r p

Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), Δ : Değişim

Tablo 4.7.'de görüldüğü gibi ana çalışma grubunun solunum fonksiyon testi parametrelerindeki değişim ile antropometrik ölçüm parametreleri, laboratuvar parametreleri ve egzersiz özyeterlilik ölçeği skorundaki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ancak vücut ağırlığı (kg) ile FEV1(L) değişimi ($r=-0.431$, $p=0.022$) ve FVC(L) değişimi ($r=-0.410$, $p=0.030$) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Tablo 4.7. Ana Çalışma Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerindeki Değişim ile Antropometrik Ölçüm Parametreleri, Laboratuvar Parametreleri ve Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorundaki Değişimler Arasındaki İlişki

Değişkenler		FEV1(L) Δ	FEV1% Δ	FVC(L) Δ	FVC% Δ	FEV1/FVC Δ
Vücut ağırlığı (kg) Δ	r	-0,431*	-0,328	-0,410*	-0,323	-0,075
	p	0,022	0,089	0,010	0,094	0,706
BKİ (kg/m ²) Δ	r	-0,300	-0,185	-0,304	-0,222	-0,012
	p	0,121	0,346	0,115	0,256	0,953
Bel çevresi (cm) Δ	r	-0,231	-0,193	-0,307	-0,264	0,085
	p	0,236	0,325	0,112	0,175	0,665
Kalça çevresi (cm) Δ	r	-0,270	-0,230	-0,214	-0,190	-0,113
	p	0,165	0,238	0,274	0,333	0,566
Bel kalça oranı Δ	r	-0,054	0,021	-0,166	-0,130	0,346
	p	0,787	0,914	0,399	0,509	0,071
HbA1c (%) Δ	r	0,091	0,106	0,053	0,117	-0,203
	p	0,644	0,591	0,789	0,552	0,299
APG (mg/dl) Δ	r	-0,123	-0,118	-0,225	-0,135	0,083
	p	0,534	0,548	0,250	0,494	0,673
Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skoru Δ	r	0,234	0,277	0,235	0,237	0,196
	p	0,231	0,154	0,230	0,224	0,317

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), **Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), Δ : Değişim

Tablo 4.8.'de görüldüğü gibi ana çalışma grubunun 3 aylık tedavi sonrası egzersiz özyeterlilik ölçek skorundaki değişim ile antropometrik ölçüm parametreleri ve laboratuvar parametrelerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Ana Çalışma Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası Egzersiz Özyeterlilik Ölçek Skorundaki Değişim ile Antropometrik Ölçüm Parametreleri ve Laboratuvar Parametrelerindeki Değişimler Arasındaki İlişki

Değişkenler	Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skoru Δ
Vücut ağırlığı (kg) Δ	r 0,076 p 0,699
BKİ (kg/m ²) Δ	r -0,036 p 0,855
Bel çevresi (cm) Δ	r -0,175 p 0,374
Kalça çevresi (cm) Δ	r -0,238 p 0,223
Bel kalça oranı Δ	r 0,211 p 0,281
HbA1c (%) Δ	r -0,010 p 0,958
APG (mg/dl) Δ	r 0,039 p 0,844

Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), Δ : Değişim

Tablo 4.9.'da görüldüğü gibi başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubunun, vücut ağırlığı (kg) ($p<0.001$), HbA1c(%) ($p=0.023$), ve APG (mg/dl) ($p=0.012$) medyan değerleri, başlangıca göre 3 aylık tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu.

Tablo 4.9. Başlangıç Vücut Ağırlığının %3'ünün Üzerinde Zayıflayan Hasta Alt Grubunun Vücut Ağırlığı ve Laboratuvar Parametrelerinin Başlangıç ve 3 Aylık Tedavi Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Başlangıç Medyan (IQR) N=18	3 Aylık Tedavi Sonrası Medyan (IQR) N=18	p
Vücut ağırlığı (kg)	97.90 (19.38)	88.50 (18.63)	<0.001
HbA1c (%)	8.05 (2.80)	6.70 (3.18)	0,023
APG (mg/dl)	145.50 (101.75)	114.50 (85.00)	0,012

Wilcoxon test, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.10.'da görüldüğü gibi başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubunun FEV1(L) ($p=0.047$) ve FVC(L) ($p=0.045$) medyan değerleri, başlangıca göre 3 aylık tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu.

Tablo 4.10. Başlangıç Vücut Ağırlığının %3'ünün Üzerinde Zayıflayan Hasta Alt Grubunun Solunum Fonksiyon Testi Parametreleri, 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesi ve Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorunun Başlangıç ve 3 Aylık Tedavi Sonrası Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Başlangıç Medyan (IQR) N=18	3 Aylık Tedavi Sonrası Medyan (IQR) N=18	p
FEV1(L)	2.00 (0.64)	2.20 (0.51)	0,047
FEV1%	88.00 (12.25)	91.00 (18.00)	0,306
FVC(L)	2.20 (0.77)	2.58 (0.66)	0,045
FVC%	85.50 (16.50)	88.50 (14.75)	0,187
FEV1/FVC oranı	88.45 (7.98)	87.45 (8.00)	0,286
6MWT mesafesi (m)	392.00 (104.25)	420.00 (88.25)	0,133
Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skoru	40.00 (33.47)	41.38 (41.25)	0.155

Wilcoxon test, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.11.'de görüldüğü gibi başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubunun 3 aylık tedavi sonrası 6MWT mesafesindeki değişim ile vücut ağırlığı (kg) ve laboratuvar parametrelerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.11. Başlangıç Vücut Ağırlığının %3'ünün Üzerinde Zayıflayan Hasta Alt Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesindeki Değişim ile Vücut Ağırlığı ve Laboratuvar Parametrelerindeki Değişimler Arasındaki İlişki

Değişkenler	6MWT mesafesi (m) Δ
Vücut ağırlığı (kg) Δ	r -0,134 p 0,595
HbA1c (%) Δ	r -0,225 p 0,369
APG (mg/dl) Δ	r -0,413 p 0,088

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), Δ : Değişim*

Tablo 4.12.'de görüldüğü gibi başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubunun 3 aylık tedavi sonrası solunum fonksiyon testi parametrelerindeki değişim ile vücut ağırlığı, laboratuvar parametreleri ve egzersiz özyeterlilik ölçeği skorundaki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Başlangıç Vücut Ağırlığının %3'ünün Üzerinde Zayıflayan Hasta Alt Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası Solunum Fonksiyon Testi Parametrelerindeki Değişim ile Vücut Ağırlığı, Laboratuvar Parametreleri ve Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorundaki Değişimler Arasındaki İlişki

Değişkenler		FEV1(L) Δ	FEV1% Δ	FVC(L) Δ	FVC% Δ	FEV1/FVC Δ
Vücut ağırlığı (kg) Δ	r	0,124	0,063	0,126	0,120	0,124
	p	0,623	0,803	0,619	0,635	0,623
HbA1c (%) Δ	r	0,232	0,212	0,037	-0,009	0,232
	p	0,354	0,399	0,884	0,971	0,354
APG (mg/dl) Δ	r	0,041	-0,005	-0,325	0,432	0,041
	p	0,871	0,984	0,188	0,074	0,871
Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skoru Δ	r	0,332	0,280	0,248	0,098	0,316
	p	0,178	0,261	0,321	0,699	0,201

Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), Δ : Değişim

Tablo 4.13.'te görüldüğü gibi başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubunun 3 aylık tedavi sonrası egzersiz özyeterlilik ölçeği skorundaki değişim ile vücut ağırlığı ve laboratuvar parametrelerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Başlangıç Vücut Ağırlığının %3'ünün Üzerinde Zayıflayan Hasta Alt Grubunun 3 Aylık Tedavi Sonrası Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skorundaki Değişim ile Vücut Ağırlığı ve Laboratuvar Parametrelerindeki Değişimler Arasındaki İlişki

Değişkenler	Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği Skoru Δ
Vücut ağırlığı (kg) Δ	r 0,316
	p 0,201
HbA1c (%) Δ	r -0,005
	p 0,984
APG (mg/dl) Δ	r 0,105
	p 0,677

Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), Δ : Değişim

5. TARTIŞMA

GLP1-A'ların kısa dönemde, T2DM hastalarının solunum fonksiyonları, egzersiz kapasiteleri ve egzersiz özyeterliliği üzerine etkilerinin değerlendirilmesinin amaçlandığı bu çalışmada, ana çalışma grubunda, 3 aylık tedavi süresi sonunda vücut ağırlığındaki (kg) değişim ile FEV1 (L) değişimi ve FVC (L) değişimi arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı. Aynı grupta, APG değerindeki değişim ile 6MWT mesafesindeki değişim arasında da negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı. Aynı zamanda vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresinde anlamlı azalma görüldü. Başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubunda, 3. ayın sonunda FEV1(L) ve FVC(L) parametreleri ile APG ve HbA1c değerlerinde anlamlı bir iyileşme saptandı. Egzersiz özyeterlilik ölçeği başlangıç medyan skoru 36.11, 3. ay medyan skoru 37.22 bulundu.

GLP-1A'lar, glisemik kontrol ve kilo kaybı üzerindeki belirgin etkileri nedeniyle, günümüzde özellikle fazla kilolu veya obeziteli T2DM'li bireylerin tedavisinde kullanılan bir ilaç grubudur (62). Kısa etkili GLP1-A Eksenatid BID'nin diyabetik hastalarda metabolik kontrol üzerindeki etkilerine bakıldığında; HbA1c'de %0.79 ila 1.5, vücut ağırlığında 1.07 ila 3.98 kg, APG'de 10.8 ila 25.2 mg/dl, bel çevresinde ise ortalama 1.34 cm azalma sağladığı gözlenmiştir (79,115,116).

Bizim çalışmamızda, ana çalışma grubunda başlangıca göre 3 aylık tedavi sonrasında vücut ağırlığı medyan değeri 6,75 kg, BKİ medyan değeri 0.2 kg/m², bel çevresi medyan değeri 3 cm azaldı ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HbA1c medyan değeri (-0,7%) ve APG medyan değerindeki (-13 mg/dL) değişimler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubunda ise HbA1c medyan değerinde (-1,35%) ve APG medyan değerinde (-31 mg/dL) istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma görüldü. Belirgin kilo kaybı olan hastalarda glisemik kontrolün daha iyi olması GLP-1A'ların glisemik kontrol üzerindeki etkilerinin kilo kaybıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

GLP-1A'ların diyabetik hastalardaki solunum fonksiyonlarını iyileştirebileceği teorisi çeşitli çalışmalarda ortaya konulan bulgular sonucunda ortaya atılmış ve

araştırılmaya başlanmıştır. 1990'lı yıllarda fare akciğerinde, ilerleyen süreçte ise insan akciğerinde GLP-1 reseptörünün ifade edildiği saptanmış olup GLP-1'in, hücre sinyal yolu aktivasyonu aracılığıyla hava yolu düz kas tonusunu düzenleyerek temelinde hiperglisemik durumlar bulunan hastalardaki hava yolu aşırı duyarlılığını azaltabileceği gösterilmiştir (117-119). Bu bilgiler ışığında GLP1-A'lar ile astım ve KOAH hastaları üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmış ve sonuçta, KOAH ve astım akut alevlenmelerinin şiddeti ve sıklığının azaldığı gözlenmiştir (120,121). Tüm bu bulgular, GLP-1A'ların, diyabetik bireylerdeki solunum fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırılmasına olanak sağlamıştır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde kısa etkili eksanatid BID'nin solunum fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak uzun etkili GLP-1A'larla yapılan benzer çalışmalar mevcuttur.

Rogliani ve arkadaşları tarafından, 2019 yılında 32 katılımcıyla gerçekleştirilen ve GLP-1A'ların T2DM'li hastalardaki solunum fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yapılan gözlemsel çalışmada 3 grup (GLP-1A'lar tedavi edilen "GLP-1 grubu" (n:12), metformin monoterapisi alan "kontrol grubu" (n:10), insülin-metformin kombinasyon tedavisi alan "insülin grubu"(n:10)) karşılaştırılmış, GLP-1 grubunda uzun etkili GLP-1A'lar (liraglutid, dulaglutid, eksanatid; haftalık doz 1.50 mg ile 2.5 mg arasında) kullanılmıştır. Hastalar 1, 3, 6, 12 ve 24. aylarda gözlemlenmiştir. GLP-1A grubunda FEV1(ml) değeri, tedavinin 3. ayında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır. (186 ml) Bu artış gözlem süresi boyunca sabit kalmış, ortalama FEV1(ml) artışı 195 ml olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavinin sonunda maksimum FEV1(ml) artışı 218 ml olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavinin sonunda, GLP-1A grubunda gözlenen FEV1(ml)'deki iyileşme, kontrol ve insülin gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. HbA1c deki iyileşme ile solunum fonksiyonlarındaki iyileşme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tedavinin 3. ayında, GLP-1A grubunda, FVC(ml)'de 280 ml artış gözlenmiştir. Gözlem süresi boyunca, FVC(ml) değerleri sabit kalmış, ortalama FVC(ml) artışı 253 ml olup bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. GLP-1A grubundaki FVC(ml) artışı, kontrol ve insülin gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Gözlem süresinin sonunda GLP-1A grubundaki hastaların BKİ

değerinde saptanan numerik azalma (-0.21 [95%CI $-1.20 - 0.77$]), insülin ve kontrol gruplarında gözlenmemiştir. Çalışmada BKİ ile SFT parametreleri arasında bir korelasyon kurulmamış olmakla birlikte, çalışma sonuçlarının kilo kaybıyla ilişkili olmuş olabileceği belirtilmiştir (8).

Rogliani ve arkadaşlarının çalışmasında ana grupta SFT parametrelerinde anlamlı bir iyileşme gözlenmişken, bizim çalışmamızda, ana çalışma grubunun SFT parametrelerinde benzer bir iyileşme gözlenmedi. Rogliani ve arkadaşlarının çalışmalarında kullandıkları uzun etkili GLP-1A'lar, yapılan çalışmalara göre klinik ve kilo verdirme üzerindeki etkinlikleri açısından yüksek etkinlikli ajanlar arasında sayılırken, bizim çalışmamızda kullandığımız ekzenatid BID, düşük etkinlikli ajanlar arasında sayılmaktadır (93). Bu durumu değerlendirmek için yaptığımız alt grup analizinde, başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hastalarda, başlangıca göre 3 aylık tedavi sonrasında FEV1(L) medyan değerinde 0,2 L ($p=0.047$), FVC(L) medyan değerinde 0,38 L ($p=0.045$) artış oldu ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durum, Rogliani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada belirttikleri, çalışma sonuçlarının kilo kaybıyla ilişkilendirilebileceği yorumuyla tutarlı bulundu.

Altıntaş Doğan ve arkadaşları tarafından 2022 yılında, liraglutidin non-diabetik, obez, koah hastalarındaki respiratuar etkilerini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada 16 kişilik “müdahale” grubu ile 14 kişilik “plasebo” grubu incelenmiştir. Müdahale grubundaki Hastalar 40 hafta boyunca liraglutid tedavisi almış, bu süreçte 4., 20., ve 40. Haftalarda liraglutid tedavisi ve kilo kaybının etkileri gözlenmiş, 40. Haftanın sonunda liraglutid tedavisi kesilmiş, 44. Haftada yapılan gözlemlerde yalnızca kilo kaybının etkileri değerlendirilmiştir. 40. haftada, plaseboya kıyasla, liraglutid kolunda, FVC(%) artışı %7.69, FVCbest değerindeki artış 0.33 L olmuş ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Liraglutid tedavisinin kesildiği 40. Hafta ile 44. Haftalar arasında hastaların vücut ağırlığında belirgin bir değişim olmamıştır. Ancak 40. Haftada gözlenen SFT parametrelerindeki anlamlı iyileşme, 44. Haftanın sonunda gözlenmemiştir. SFT parametrelerindeki iyileşmenin yalnızca kilo kaybı ile ilişkili olması durumunda, hastalardaki kilo kaybı değişimi sabit kaldığında, solunum fonksiyonlarındaki anlamlı değişimin de sabit

kalması beklenmiş. Ancak mevcut kilolarında değişme olmayan hastaların, liraglutid tedavisi kesilmesiyle birlikte SFT parametrelerindeki anlamlı değişikliğin kaybolması, kilo ile ilişkili kalıcı bir etkiden ziyade, bu durumun liraglutid tedavisiyle ilişkili bir iyileşme olduğunu düşündürmüştür. 40. haftada, liraglutid grubunda FEV1(L) değeri, plasebo grubundan 106 ml daha yüksek bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, FEV1(%) ve FEV1/FVC oranında da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (10).

Bizim çalışmamızda, başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubunda, başlangıça göre 3 aylık tedavi sonrasında FEV1(L) ve FVC(L) parametrelerinde anlamlı iyileşme bulunması, Altıntaş Doğan ve arkadaşlarının ulaştıkları sonuçtan farklı olarak SFT parametrelerindeki iyileşmenin liraglutidin kilo verdirici etkisiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Lopez-Cano ve arkadaşları tarafından 2022 yılında 137 katılımcıyla gerçekleştirilen, liraglutidin diyabetik hastalarda solunum fonksiyonları üzerine etkilerini araştırdıkları ve 7 hafta süren LİRALUNG çalışması yapılmıştır. Çalışmada 72 hastanın dahil olduğu “liraglutid” grubu ile 65 hastanın dahil olduğu “plasebo” grubu incelenmiştir. Kilo kaybına bağlı yanlılığı en aza indirmek amacıyla araştırma süresi kısa tutulmuştur. Tedavinin sonunda, liraglutid kolunda, FVC(%) değeri başlangıç değerine göre % 5.4 artmış, bu artış plaseboya kıyasla %5.2 oranında daha fazla bulunmuş, sonuç olarak da tedavi etkisi, %5.2'lik artış ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmanın sonunda BKI'da küçük ancak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($\Delta -0.5 \text{ kg/m}^2$ [95% CI -0.8 to -0.3]). FVC(%)'deki artış ile, HbA1c, APG veya BKI'daki iyileşmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmanın sonunda FEV1(%)'deki artış bazal değer ve plasebodaki artış ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. FEV1(%)'deki değişimin daha uzun bir gözlem süresiyle değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (9).

Bizim çalışmamızda da 3 aylık tedavi sonrasında BKI'daki değişim ile SFT parametrelerindeki değişim arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ana çalışma grubunda vücut ağırlığındaki (kg) değişim ile FEV1 (L) değişimi ($r=-0.431$, $p=0.022$) ve FVC (L) değişimi ($r=-0.410$, $p=0.030$) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta

alt grubunda SFT parametrelerindeki değişim ile vücut ağırlığındaki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ana çalışma grubunda 3. ayın sonunda başlangıca göre SFT parametrelerinde anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen, vücut ağırlığı ile SFT parametreleri arasında negatif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon görüldüğü için, başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubunda da benzer bir korelasyon saptanması beklenmekle birlikte, bu korelasyonun gözlenmeme sebebi bu hasta alt grubunda, vücut ağırlığı kullanılarak yapılacak bir korelasyon analizi için yeterli örneklem sayısının bulunmaması olabilir.

Bizim çalışmamızda Lopez-Cano ve arkadaşları ile Altıntaş Doğan ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarından farklı olarak ana çalışma grubu ve başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubunda, başlangıca göre 3 aylık tedavi sonrasında FVC(%) medyan değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum yapılan çalışmalara göre uzun etkili GLP-1A liraglutidin ekstenatid BID'ye göre daha yüksek etkinlikli bir GLP-1A olması ve hastalarda daha fazla kilo verdirici etkiye sahip olmasıyla açıklanabilir (93).

Rogliani ve arkadaşları ile Lopez-Cano ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da, 3 aylık tedavi sonrasında SFT parametrelerindeki değişim ile HbA1c ve APG'deki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonuç GLP-1A'ların SFT parametreleri üzerine olumlu etkilerinin, glisemik etkileriyle ilişkili olmadığını düşündürmekle birlikte, HbA1c ve APG kullanılarak yapılacak bir korelasyon analizi için örneklem sayısının yetersiz kalmış olmasıyla ilişkili olabilir.

Bizim çalışmamızda ana çalışma grubunun FEV1(L) medyan değeri başlangıca göre 3 aylık tedavi sonrasında göre 0,09 litre arttı. Ancak bu artış Altındağ ve arkadaşları ile Lopez-Cano ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Altıntaş Doğan ve arkadaşlarının çalışma sonucuna benzer şekilde FEV1/FVC oranında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı.

Çalışmamızda, eksenatid BID doğrudan kendi etkisi itibariyle ana çalışma grubunda SFT parametrelerinde iyileşmeye sebep olmadı. Başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde (medyan -6,75 kg) zayıflayan hastalar (n:18, %64,2) alt grup olarak değerlendirildiğinde FEV1(L) medyan değeri (0,2 litre) ve FVC(L) medyan değerinde (0,38 litre) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Bu durum eksenatid BID tedavisinin, bu tedaviyi alan obez diyabetliler içinde, klinik olarak anlamlı seviyede kilo veren hastaların solunum fonksiyonlarında iyileşme sağladığını, fakat bu iyileşmenin GLP-1A'ların akciğere yönelik doğrudan agonistik etkilerinden ziyade, kilo verdirici etkileri aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Diyabetik hastalarda, değişmiş ventilasyon yanıtı ve solunum kaslarının zayıflığı nedeniyle kardiyorespiratuvar performans ve egzersiz toleransında azalma olabilmektedir. Bu hastalarda fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda, 6MWT mesafesinin non-diyabetik bireylere göre daha kısa olduğu gözlenmiştir (106,108). Kardiyovasküler koruma sağladığı bilinen GLP-1A'ların kardiyorespiratuvar performans ve egzersiz toleransı üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda ise farklı sonuçlar ortaya konulmuştur (11).

Wagner ve arkadaşları tarafından 2018 yılında 24 hastayla yapılan ve uzun etkili GLP-1A liraglutidin T2DM'li hastalardaki fiziksel performans üzerine etkilerini araştırılan LIPER2 çalışmasında, 6 ayın sonunda 6MWT mesafesinde bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır (122).

Arturi ve arkadaşlarının 2017 yılında 32 T2DM ve kronik kalp yetmezliği olan hastayla gerçekleştirdikleri 52 hafta süren çalışmada, liraglutid ile insülin glarjin ve sitagliptin karşılaştırılmış, liraglutid kolunda, 6MWT mesafesi başlangıç ölçüm değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. (218 ± 15 vs. 263 ± 20 m; $P < 0.001$) Ancak sitagliptin veya insülin glarjin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmamıştır (123).

Merza ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yayınlanan ve 9 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında, diyabetik ve non-diyabetik hastalarda uzun etkili GLP-1A'ların kalp yetmezliği üzerindeki etkinliği

araştırılmıştır. Bu çalışmada GLP-1A'ların 6MWT mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşmeye neden olmadığı bulunmuştur (124).

Huixing ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yayınlanan başka bir meta-analiz çalışmasında, diyabetik ve non-diyabetik hastalarda uzun etkili GLP-1A'ların (liraglutid ve albiglutid) kalp yetmezliği ve kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendiren 5 çalışma incelenmiş, GLP-1A'ların 6MWT mesafesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığı bulunmuştur. (WMD, 19.08 m; 95% CI, 4.81–33.36; P = 0.01) (125).

Bizim çalışmamızda 6MWT mesafesi medyan değerinde, başlangıca göre 3 aylık tedavi sonrasında sayısal bir artış saptanmış olsa da (22 m) bu artış Wagner ve arkadaşları ile Merza ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı değildi. Arturi ve arkadaşları ile Huixing ve arkadaşları'nın uzun etkili GLP-1A'larla yaptıkları çalışma sonuçlarından farklı olan bu durum, eksenatid BID'nin, uzun etkili GLP-1A'lara göre daha düşük etkinlikli olması ve kilo verdirme etkisinin daha düşük olmasıyla açıklanabilir (93).

Dinakar ve arkadaşlarının 2015 yılında 102 diyabetik hastayla yaptıkları kesitsel çalışmada, 6MWT ile APG, HbA1c ve BKI arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış, bel-kalça oranı ve 6MWT mesafesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (126).

Bizim çalışmamızda 3 aylık tedavi sonrasında, HbA1c ve BKI değişimler ile 6MWT mesafesi değişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Dinakar ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızın gözlemsel analitik bir çalışma olması ve parametrelerdeki değişimler arasındaki ilişkinin incelenmiş olması, aynı zamanda HbA1c ve BKI kullanılarak yapılacak bir korelasyon analizi için örneklem sayımızın yeterli gelmemiş olmasıyla açıklanabilir. Yapılan bir çalışmada BKI ile 6MWT arasında non-linear bir ilişki olduğu, BKI ile birlikte ağırlık veya ağırlığın karesinin kullanılmasının istatistiksel olarak daha doğru sonuç vereceği bildirilmiştir (127). Bizim çalışmamızda yine vücut ağırlığı (kg) değişimi ile 6MWT mesafesi değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum çalışmamızda

değerlendirmeye almadığımız ancak egzersiz kapasitesini etkileyebilecek olan diğer antropometrik ölçüm parametreleri(örneğin; kas kütlesi) ile ilişkili olabilir (128).

Adeniyi ve arkadaşları tarafından 2010 yılında 36 erkek 22 kadın katılımcıyla yapılan kesitsel çalışmada 6MWT mesafesi ile bel çevresi ve BKİ arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış, ancak yalnızca erkek katılımcıların bel-kalça oranı ile 6MWT mesafesi arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. APG hem kadında hem de erkekte 6MWT ile negatif yönlü ilişkilendirilmiştir. ($p<0,01$) (129).

Bizim çalışmamızda, ana çalışma grubu incelendiğinde, 3 aylık tedavi sonrası APG değişimi ile 6MWT mesafesi değişimi arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($r=-0.500$, $p=0.007$). Ancak bel-kalça oranı değişimi ile 6MWT mesafesi değişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum, Adeniyi ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızın gözlemsel analitik bir çalışma olması ve değişimler arasındaki korelasyonun incelenmiş olmasıyla, Adeniyi ve arkadaşlarının çalışma popülasyonu göze alındığında ise bizim çalışmamızda kadın ve erkek oranının eşit dağılmamış olmasıyla ilişkili olabilir.

Düzenli fiziksel aktivitenin faydalı etkilerine rağmen, T2DM hastalarının yalnızca %30-40'ının yeterli düzeyde aktif olduğu tahmin edilmektedir ve bu oran, T2DM olmayan kişilere kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür. Diyabet ilişkili komplikasyonlar ve sosyodemografik faktörler dışında “özyeterlilik” düşüklüğü de azalmış fiziksel aktivite ile ilişkilendirilmiştir. Özyeterlilik, Sosyal Bilişsel Kuram'dan türetilen bir kavram olup "bireyin belirli kazanımları elde etmek için gereken eylemleri organize etme ve gerçekleştirme yeteneğine olan inancı" olarak tanımlanmaktadır (4). Farklı ölçekler kullanılarak yapılan çalışmalarda, diyabetik hastalarda, genel popülasyona kıyasla daha düşük egzersiz özyeterlilik skorları elde edilmiştir (130,131). Bu sonuçlardan hareketle T2DM'li bireylerdeki fiziksel aktivite azlığı, aynı bireylerdeki düşük egzersiz özyeterliliği ile ilişkilendirilebilir.

T2DM'li bireylerde egzersiz özyeterliliği ve metabolik parametreleri inceleyen çalışmalarda, bu değişkenlerin birbirleriyle ilişkili olduğu gözlenmiştir. Lee ve arkadaşları'nın 2011 yılında 157 diyabet hastasıyla yaptıkları 28 hafta süren tek-kör

randomize kontrollü çalışmada, 84 diyabet hastasının yer aldığı müdahale grubuna 6 oturumluk diyabet öz-yönetim kursu verilmiş, hastalar; 0, 8, 16 ve 28. haftalarda çeşitli parametreler açısından incelenmiştir. Hastalara, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeylerini ölçen 19 soruluk DM özyeterlilik ölçeği de uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda müdahale grubundaki hastaların HbA1c, BKİ ve bel-kalça oranındaki klinik iyileşmenin, özyeterlilikle paralel olduğu gösterilmiştir. Ancak ölçek faktörleriyle ilgili (örneğin egzersiz özyeterliliği faktörü) bir analiz yapılmamıştır (132). Benzer bir sonuç Rosal ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada da gözlenmiştir. 252 diyabet hastasıyla yaptıkları toplamda 12 ay süren gözlemsel çalışmada, 124 kişilik müdahale grubuna popülasyona spesifik olarak geliştirdikleri davranış değişimini destekleyici müdahaleleri içeren bir özyönetim eğitimi verilmiştir. Hastaların glisemik parametreleri ve diyabet öz-yönetimi ile ilgili yeterlilikleri 0, 4 ve 12. aylarda değerlendirilmiştir. Hastalara diyet ve fiziksel aktivite öz-yeterliliklerindeki değişimin değerlendirildiği 17 maddelik bir ölçek de uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda öz-yeterlilik skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptanmış ve bu iyileşme ile HbA1c'deki iyileşme arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada da ölçek faktörleriyle ilgili bir analiz yapılmamıştır (133).

Lee ve arkadaşları ile Rosal ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak, bizim çalışmamızda ana çalışma grubu ve başlangıç vücut ağırlığının %3'ünün üzerinde zayıflayan hasta alt grubu incelendiğinde, egzersiz özyeterlilik ölçeği skoru medyan değerinde, başlangıca göre 3 aylık tedavi sonrasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. Antropometrik parametreler ve glisemik parametrelerdeki değişimler ile egzersiz özyeterlilik ölçeği skoru değişimi arasındaki ilişki, literatürdeki çalışmaların aksine bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu farklılıklar, literatürdeki çalışmaların, -bizim çalışmamızda yer almayan ancak özyeterlilik üzerinde belirleyici etkileri olan- diyabet öz-yönetimini iyileştirici müdahalelerle gerçekleştirilmiş olması ve kullandıkları özyeterlilik ölçeklerinde yer alan “egzersiz özyeterliliği” faktörünün ayrıca analiz edilmemiş olmasından kaynaklanabilir.

Heijden ve arkadaşlarının, diyabetik hastalarda, Bandura'nın Egzersiz Özyeterlilik Ölçeğiyle yaptıkları çalışmada ölçek ortalama total skoru 42 olarak sonuçlanmıştır (4). Bizim çalışmamızda da Heijden'in çalışmasına yakın sonuçlar elde edildi, ölçek başlangıç medyan skoru 36.11, 3. ay medyan skoru 37.22 bulundu.

Literatürde diyabetik hastalarda egzersiz özyeterliliği ile SFT parametreleri ve 6MWT mesafesi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunamamıştır. Ancak farklı hasta popülasyonlarında bu ilişkinin incelendiği çalışmalar mevcuttur.

Blackstock ve arkadaşlarının 2018 yılında 198 KOAH hastasıyla yaptıkları 8 hafta süren ve 2 grubun karşılaştırıldığı çalışmada, bir gruba yalnızca egzersiz eğitimi verilmiş, diğer grup ise egzersiz eğitimiyle birlikte fiziksel aktivite programına alınmıştır. Hastaların başlangıçtaki egzersiz özyeterlilikleri 12 maddelik Genel Öz Yeterlilik Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda yalnızca egzersiz eğitimi verilen grupta 6MWT mesafesindeki değişimle başlangıç özyeterlilik skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (134). Houge ve arkadaşlarının 2022 yılında romatoid artrit (RA) hastalarıyla yaptıkları çalışmada ise, uyguladıkları 5 soruluk egzersiz özyeterlilik ölçeği skoru ile 6MWT mesafesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştur (135).

Bizim çalışmamızda Blackstock ve arkadaşları ile Houge ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak, 3 aylık tedavi sonrasında egzersiz özyeterlilik ölçeği skoru değişimiyle 6MWT mesafesi değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızda Houge ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak, parametrelerin 3 aylık tedavi sonrasındaki değişimleri arasındaki ilişkinin incelenmiş olması, incelediğimiz hasta grubunun farklı olması, hastalarımızın daha kilolu olması, Blackstock ve arkadaşlarının çalışmasıyla karşılaştırdığımızda ise, bunlara ek olarak bizim çalışmamızda egzersiz eğitimi ve/veya fiziksel aktivite programlarını içeren bir müdahale bulunmaması bu durumu açıklayabilir.

Awotidebe ve arkadaşlarının 2017 yılında 125 KOAH hastasıyla yaptıkları kesitsel çalışmada, hastalara 10 maddelik Algılanan Egzersiz Özyeterlilik Ölçeği uygulanmış, egzersiz özyeterlilik skorları ile SFT parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (136).

Bizim çalışmamızda da 3 aylık tedavi sonrasında egzersiz özyeterlilik ölçeği skoru değişimiyle SFT parametrelerindeki değişimler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Awotidebe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ifade ettikleri gibi, bizim çalışmamızda da, hastaların fiziksel aktivite düzeyleri ile ilgili verilerin eksik olması ve kendi bildirimlerine dayalı abartılı veya küçümsenerek verilmiş olabilecek özyeterlilik skorlarının neden olabileceği olası yanlılık bu sonuca neden olmuş olabilir (136).



6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızı yaptığımız süre boyunca ülkemizde piyasada kullanıma sunulan GLP-1A'lar içerisinde T2DM endikasyonu olup SGK geri ödeme kapsamında olan tek GLP-1A, eksenatid BID olduğundan çalışmamızda eksenatid BID kullanılmış, diğer GLP-1A'lar ise kullanılmamıştır.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Eksenatid BID ile yaptığımız bu çalışmada, 3 aylık tedavi süresi sonunda, ana çalışma grubunda SFT parametrelerinde iyileşme gözlenmemekle birlikte, anlamlı sayılabilecek ölçüde (%3'ten fazla) kilo veren hasta alt grubunda, FEV1(L) ve FVC(L) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Bu durum GLP-1A'ların akciğere yönelik doğrudan bir agonistik etkiyle değil, kilo verdirici etkileriyle SFT parametreleri üzerine olumlu bir etki yaptığını göstermektedir.
- 2- Bizim çalışmamızda GLP1-A tedavisinin egzersiz özyeterliliği üzerinde direkt bir etkisi olduğu gözlenmedi. Bununla birlikte GLP-1A'ların T2DM hastalarında Diyabet öz-yönetim eğitimi ve desteği ile birlikte uygulanması, özellikle iştahı baskılayıcı etkileri ile birlikte solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesindeki potansiyel iyileştirici etkileri, hastalarda daha yüksek egzersiz özyeterliliği inancının oluşmasına ve sonuç olarak öz-yönetim girişimlerinin daha başarılı olmasına yardımcı olabilir.
- 3- Obeziteli hastalarda astım sıklığında artış olduğu göz önüne alındığında, GLP1-A grubu ajanların solunum fonksiyonları üzerine etkilerini incelemek için daha fazla örneklem sayısını içeren ve daha kapsamlı araştırmaların yapılmasına gereksinim bulunmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine*. 2010;38(11):602-606.
2. Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. Recent advances in the treatment of insulin resistance targeting molecular and metabolic pathways: fighting a losing battle? *Medicina*. 2022;58(4):472.
3. Díez-Manglano J, Samper UA. Pulmonary function tests in type 2 diabetes: a meta-analysis. *ERJ open research*. 2021;7(1)
4. Van der Heijden M, Pouwer F, Pop V. Psychometric properties of the exercise self-efficacy scale in Dutch primary care patients with type 2 diabetes mellitus. *International journal of behavioral medicine*. 2014;21:394-401.
5. Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, Natali A. Type 2 diabetes and reduced exercise tolerance: a review of the literature through an integrated physiology approach. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):1-17.
6. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AF. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: a pathophysiological update. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23:5-29.
7. Yu M, Wang R, Pei L, et al. The relationship between the use of GLP-1 receptor agonists and the incidence of respiratory illness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2023;15(1):164.
8. Rogliani P, Matera MG, Calzetta L, et al. Long-term observational study on the impact of GLP-1R agonists on lung function in diabetic patients. *Respiratory Medicine*. 2019;154:86-92.
9. López-Cano C, Ciudin A, Sánchez E, et al. Liraglutide improves forced vital capacity in individuals with type 2 diabetes: data from the randomized crossover LIRALUNG study. *Diabetes*. 2022;71(2):315-320.

10. Altintas Dogan AD, Hilberg O, Hess S, Jensen TT, Bladbjerg E-M, Juhl CB. Respiratory effects of treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients suffering from obesity and chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2022;405-414.
11. Hamasaki H. Effects of glucose-lowering agents on cardiorespiratory fitness. *World Journal of Diabetes*. 2018;9(12):230.
12. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2019;131:6-15.
13. Genuth SM, Palmer JP, Nathan DM. Classification and diagnosis of diabetes. 2021;
14. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(Supplement_1):S62-S69.
15. Baynes HW. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab*. 2015;6(5):1-9.
16. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes care*. 2023;46:S19-S40.
17. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1(1):1-22.
18. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical clinics*. 2004;88(4):787-835.
19. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022;46(Supplement_1):S68-S96. doi:10.2337/dc23-S005
20. Davis J, Fischl AH, Beck J, et al. 2022 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care*. 2022;45(2):484-494. doi:10.2337/dc21-2396

21. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes care*. 2010;33(12):2692.
22. Bennetsen SL, Feineis CS, Legaard GE, Lyngbæk MP, Karstoft K, Ried-Larsen M. The impact of physical activity on glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:486.
23. Esefeld K, Kress S, Behrens M, et al. Diabetes, sports and exercise. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2021;129(S 01):S52-S59.
24. King AC, Powell KE, Kraus WE. The US physical activity guidelines advisory committee report—Introduction. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2019;51(6):1203-1205.
25. Herriot MT, Colberg SR, Parson HK, Nunnold T, Vinik AI. Effects of 8 weeks of flexibility and resistance training in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(12)
26. Wormgoor SG, Dalleck LC, Zinn C, Harris NK. Effects of high-intensity interval training on people living with type 2 diabetes: a narrative review. *Canadian journal of diabetes*. 2017;41(5):536-547.
27. Gillen JB, Gibala MJ. Interval training: a time-efficient exercise strategy to improve cardiometabolic health. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018;43(10):iii-iv.
28. Warner SO, Yao MV, Cason RL, Winnick JJ. Exercise-induced improvements to whole body glucose metabolism in type 2 diabetes: the essential role of the liver. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:567.
29. Kraemer WJ, Ratamess NA, Flanagan SD, Shurley JP, Todd JS, Todd TC. Understanding the science of resistance training: An evolutionary perspective. *Sports medicine*. 2017;47:2415-2435.
30. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American College of Sports Medicine. *Medicine and science in sports and exercise*. 2022;

31. Bouça-Machado R, Rosário A, Caldeira D, et al. Physical activity, exercise, and physiotherapy in Parkinson's disease: defining the concepts. *Movement disorders clinical practice*. 2020;7(1):7-15.
32. Morrison S, Colberg SR, Mariano M, Parson HK, Vinik AI. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(4):748-750.
33. Morrison S, Simmons R, Colberg SR, Parson HK, Vinik AI. Supervised balance training and Wii Fit–Based exercises lower falls risk in older adults with type 2 diabetes. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018;19(2):185.e7-185.e13.
34. White Jr JR. A brief history of the development of diabetes medications. *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association*. 2014;27(2):82.
35. Pfeiffer AF, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(5):69.
36. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future cardiology*. 2018;14(6):491-509.
37. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes care*. 2012;35(2):446-454.
38. Quianzon CC, Cheikh IE. History of current non-insulin medications for diabetes mellitus. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*. 2012;2(3):19081.
39. Tuot DS, Scherzer R, Leong H, Hung AM, Grunfeld C, Shlipak MG. Use of cystatin C to inform metformin eligibility among adult veterans with diabetes. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2016;3:1-6.
40. Malin SK, Kashyap SR. Type 2 diabetes treatment in the patient with obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2016;45(3):553-564.
41. DeMarsilis A, Reddy N, Boutari C, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions. *Metabolism*. 2022:155332.

42. Grant JS, Graven LJ. Progressing from metformin to sulfonylureas or meglitinides. *Workplace health & safety*. 2016;64(9):433-439.
43. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the forgotten diabetes medications. *Current diabetes reports*. 2019;19:1-13.
44. Yau H, Rivera K, Lomonaco R, Cusi K. The future of thiazolidinedione therapy in the management of type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reports*. 2013;13:329-341.
45. Wright EM. SGLT2 inhibitors: physiology and pharmacology. *Kidney360*. 2021;2(12):2027.
46. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(1):11-26.
47. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):323-334.
48. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-2128.
49. Harfouch B, Chilton R. Sodium Glucose Co-Transporter Inhibition, an Expanding Impact. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2023;24(5):130.
50. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(8):783-794.
51. Singh M, Sharma R, Kumar A. Safety of SGLT2 inhibitors in patients with diabetes mellitus. *Current Drug Safety*. 2019;14(2):87-93.
52. *DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU 2022*. vol 15. Baskı (Çevrim içi). TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu; 2022.

53. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, et al. EADSG guidelines: insulin therapy in diabetes. *Diabetes therapy*. 2018;9:449-492.
54. Cho Y, Kang Y, Lee S, et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolism*. 2018;44(5):393-401.
55. Vörös I, Onódi Z, Tóth VÉ, et al. Saxagliptin cardiotoxicity in chronic heart failure: the role of DPP4 in the regulation of neuropeptide tone. *Biomedicines*. 2022;10(7):1573.
56. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-3726.
57. Maxwell V, Shulkes A, Brown JC, Solomon TE, Walsh JH, Grossman MI. Effect of gastric inhibitory polypeptide on pentagastrin-stimulated acid secretion in man. *Digestive diseases and sciences*. 1980;25:113-116.
58. Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature*. 1983;304(5924):368-371.
59. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*. 2006;368(9548):1696-1705.
60. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(3):1239-1246.
61. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(12):728-742.

62. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. *Molecular metabolism*. 2021;46:101102.
63. Latif W, Lambrinos KJ, Rodriguez R. Compare and contrast the glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1RAs). 2021;
64. Quast DR, Schenker N, Menge BA, Nauck MA, Kapitza C, Meier JJ. Effects of lixisenatide versus liraglutide (short-and long-acting GLP-1 receptor agonists) on esophageal and gastric function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2137-2145.
65. Lindgren J, Refai E, Zaitsev SV, Abrahmsén L, Berggren PO, Karlström AE. A GLP-1 receptor agonist conjugated to an albumin-binding domain for extended half-life. *Peptide Science*. 2014;102(3):252-259.
66. Christensen M, Miossec P, Larsen BD, Werner U, Knop FK. The design and discovery of lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert opinion on drug discovery*. 2014;9(10):1223-1251.
67. Zorzi A, Linciano S, Angelini A. Non-covalent albumin-binding ligands for extending the circulating half-life of small biotherapeutics. *MedChemComm*. 2019;10(7):1068-1081.
68. Yousefpour P, Varanko A, Subrahmanyam R, Chilkoti A. Recombinant Fusion of Glucagon-Like Peptide-1 and an Albumin Binding Domain Provides Glycemic Control for a Week in Diabetic Mice. *Advanced Therapeutics*. 2020;3(10):2000073.
69. Glaesner W, Mark Vick A, Millican R, et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2010;26(4):287-296.
70. Fineman M, Cirincione B, Maggs D, Diamant M. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(8):675-688.

71. Fineman M, Flanagan S, Taylor K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of exenatide extended-release after single and multiple dosing. *Clinical pharmacokinetics*. 2011;50:65-74.
72. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(11):7402-7405.
73. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(11):2628-2635.
74. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(5):1092-1100.
75. Christensen M, Knop FK, Holst JJ, Vilsboll T. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs: the investigational drugs journal*. 2009;12(8):503-513.
76. Ratner R, Rosenstock J, Boka G, Investigators DS. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2010;27(9):1024-1032.
77. Baker DE, Levien TL. Lixisenatide. *Hospital Pharmacy*. 2017;52(1):65-80.
78. Hasanzad M, Sarhangi N, Nikfar S, Ostad SN, Aghaei Meybodi HR. A narrative review of current trends in liraglutide: insights into the unmet needs in management of type 2 diabetes and obesity. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020;19(2):1863-1872.
79. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2021;12:2042018821997320.

80. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *Jama*. 2022;327(2):138-150.
81. Robinson S, Boye KS, Mody R, et al. Real-world effectiveness of dulaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: a literature review. *Diabetes Therapy*. 2020;11:1437-1466.
82. Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(6):1487-1493.
83. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2019;35(1):e3070.
84. Kapitza C, Nosek L, Jensen L, Hartvig H, Jensen CB, Flint A. Semaglutide, a once-weekly human GLP-1 analog, does not reduce the bioavailability of the combined oral contraceptive, ethinylestradiol/levonorgestrel. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(5):497-504.
85. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Therapeutic potential of semaglutide, a newer GLP-1 receptor agonist, in abating obesity, non-alcoholic steatohepatitis and neurodegenerative diseases: a narrative review. *Pharmaceutical Research*. 2022;39(6):1233-1248.
86. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends in cardiovascular medicine*. 2021;
87. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(4):275-286.
88. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity*. 2020;28(6):1050-1061.

89. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Erratum. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl. 1): S158–S190. *Diabetes Care*. 2023;46(4):898-898.
90. Sheahan KH, Wahlberg EA, Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgraduate medical journal*. 2020;96(1133):156-161.
91. Association AD. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes care*. 2023;46:S191-S202.
92. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(4):317-332.
93. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes care*. 2011;34(Suppl 2):S279.
94. Painter NA, Morello CM, Singh RF, McBane SE. An evidence-based and practical approach to using Bydureon™ in patients with type 2 diabetes. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2013;26(2):203-210.
95. Anderson SL, Trujillo JM. Association of pancreatitis with glucagon-like peptide-1 agonist use. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(5):904-909.
96. Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia*. 2023;66(10):1832-1845.
97. Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011;27(6):528-542.
98. Hughes J. Interpreting pulmonary function tests. *Breathe*. 2009;6(2):102-110.
99. Quanjer PH, Tammeling G, Cotes J, Pedersen O, Peslin R, Yernault J. Lung volumes and forced ventilatory flows. *European respiratory journal*. 1993;6(Suppl 16):5-40.

100. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(5):1256-1276.
101. Ponce M, Sankari A, Sharma S. Pulmonary Function Tests. 2022 Sep 3. *StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2023;
102. Jankowich M, Elston B, Liu Q, et al. Restrictive spirometry pattern, cardiac structure and function, and incident heart failure in African Americans. The Jackson Heart Study. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(10):1186-1196.
103. Leith D, Brown R. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *European Respiratory Journal*. 1999;13(2):468-472.
104. Nguyen L-P, Harper RW, Louie S. Using and interpreting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) correctly. *Consultant*. 2016;56(5):440-445.
105. Kopf S, Groener JB, Kender Z, et al. Breathlessness and restrictive lung disease: an important diabetes-related feature in patients with type 2 diabetes. *Respiration*. 2018;96(1):29-40.
106. Pitocco D, Fusco L, Conte EG, et al. The diabetic lung-a new target organ? *The review of diabetic studies: RDS*. 2012;9(1):23.
107. Zhang L, Jiang F, Xie Y, Mo Y, Zhang X, Liu C. Diabetic endothelial microangiopathy and pulmonary dysfunction. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1073878.
108. Kuziński K, Słomiński W, Jassem E. Impact of diabetes mellitus on functional exercise capacity and pulmonary functions in patients with diabetes and healthy persons. *BMC endocrine disorders*. 2019;19(1):1-8.
109. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(8):e70-e88.

110. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-117.
111. Fell B, Hanekom S, Heine M. A modified six-minute walk test (6MWT) for low-resource settings-a cross-sectional study. *Heart & Lung*. 2022;52:117-122.
112. Jenkins S, Cecins N, Camarri B, Williams C, Thompson P, Eastwood P. Regression equations to predict 6-minute walk distance in middle-aged and elderly adults. *Physiotherapy theory and practice*. 2009;25(7):516-522.
113. Bandura A. Self-Efficacy, The Exercise of Control. *W H Freeman & Company*. 1997;
114. Bozkurt N. Meme kanseri hastalarında egzersiz öz yeterlilik ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenirliğinin incelenmesi. *Ege Üniversitesi*. 2009;
115. Yuan X, Gao Z, Hao Z, Ma H, Duan K, Yang C. Effect of long-acting versus short-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists on improving body weight and related metabolic parameters in type 2 diabetes: A head-to-head meta-analysis. *Medicine*. 2023;102(43):e35739.
116. Sun F, Wu S, Guo S, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis. *Endocrine*. 2015;48:794-803.
117. Richter G, Göke R, Göke B, Arnold R. Characterization of receptors for glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on rat lung membranes. *FEBS letters*. 1990;267(1):78-80.
118. Richter G, Feddersen O, Wagner U, Barth P, Goke R, Goke B. GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1993;265(4):L374-L381.
119. Rogliani P, Calzetta L, Capuani B, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor: a novel pharmacological target for treating human bronchial hyperresponsiveness. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2016;55(6):804-814.

120. Foer D, Beeler PE, Cui J, Karlson EW, Bates DW, Cahill KN. Asthma exacerbations in patients with type 2 diabetes and asthma on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2021;203(7):831-840.
121. Huang J, Yi H, Zhao C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) signaling ameliorates dysfunctional immunity in COPD patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018;3191-3202.
122. Wagner A, Miranda-Calderın G, Ugarte-Lopetegui M, et al. Effect of liraglutide on physical performance in type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, controlled trial (LIPER2). *Diabetes & Metabolism*. 2019;45(3):268-275.
123. Arturi F, Succurro E, Miceli S, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. *Endocrine*. 2017;57:464-473.
124. Merza N, Akram M, Mengal A, et al. The Safety and Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Problems in Cardiology*. 2023:101602.
125. Huixing L, Di F, Daoquan P. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on prognosis of heart failure and cardiac function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Therapeutics*. 2023;
126. Dinakar S, Sridevi S. A Study To Find The Correlation Between Six Minutes Walk Distance And Blood Glucose Level In Diabetic Patients Quick Response code'3 (4). *doi*. 2015;10:1099-1104.
127. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*. 2003;123(2):387-398.
128. Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *American Review of Respiratory Disease*. 1985;131(5):700-708.

129. Adeniyi A, Uloko A, Sani-Suleiman I. Relationship Between the 6-minute Walk Test and Correlates of Type 2 Diabetes: Indication for caution in exercise prescription. *African Journal of Physiotherapy and Rehabilitation Sciences*. 2010;2(1):21-24.
130. Grace SL, Barry-Bianchi S, Stewart DE, Rukholm E, Nolan RP. Physical activity behavior, motivational readiness and self-efficacy among Ontarians with cardiovascular disease and diabetes. *Journal of Behavioral Medicine*. 2007;30:21-29.
131. Williams K, Bond M. The roles of self-efficacy, outcome expectancies and social support in the self-care behaviours of diabetics. *Psychology, health & medicine*. 2002;7(2):127-141.
132. Lee A, Siu C-F, Leung K-T, Lau LC, Chan CC, Wong K-K. General practice and social service partnership for better clinical outcomes, patient self efficacy and lifestyle behaviours of diabetic care: randomised control trial of a chronic care model. *Postgraduate medical journal*. 2011;87(1032):688-693.
133. Rosal MC, Ockene IS, Restrepo A, et al. Randomized trial of a literacy-sensitive, culturally tailored diabetes self-management intervention for low-income latinos: latinos en control. *Diabetes care*. 2011;34(4):838-844.
134. Blackstock FC, Webster KE, McDonald CF, Hill CJ. Self-efficacy predicts success in an exercise training-only model of pulmonary rehabilitation for people with COPD. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2018;38(5):333-341.
135. Houge IS, Hoff M, Halsan O, Videm V. Exercise Self-Efficacy and patient global assessment were associated with 6-min walk test distance in persons with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2022;41(12):3687-3696.
136. Awotidebe T, Awopeju O, Bisiriyu L, et al. Relationships between respiratory parameters, exercise capacity and psychosocial factors in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2017;60(6):387-392.

9. EKLER

EK 1: EGZERSİZ ÖZYETERLİLİK ÖLÇEĞİ

Talimat: 1-18 numaralı her soru için düzenli olarak haftada 3 veya daha fazla egzersiz programlarını yapabilmeye ne kadar güvendiğinizi derecelendirmelisiniz.

Lütfen her durum için egzersiz programlarını yapmada hissettiğiniz güveni en iyi şekilde anlatan dereceyi seçiniz.

0 10 20 30 40 50 60 70

GÜVEN
(0-100)

1. Yorgun olduğumda
2. İşten dolayı baskı altında hissettiğim durumlarda
3. Kötü havalarda
4. Egzersize ara vermeme neden olan yaralanmanın iyileşmesinden sonra
5. Kişisel problemlerim sırasında ya da sonra
6. Keyifsiz hissettiği zaman
7. Endişeli hissettiğim zaman
8. Egzersize ara vermeme neden olan hastalığın iyileşmesinden sonra
9. Egzersiz yaparken fiziksel rahatsızlık hissettiğim zaman
10. Tatil sonrasında
11. Evde yapılacak çok fazla işim olduğunda
12. Ziyaretçilerim (misafirlerim) olduğunda
13. Yapacak daha ilginç bir şeyler olduğu zaman
14. Egzersiz hedefime ulaşamamışsam
15. Aile ya da arkadaşlarımdan destek almıyorsam
16. Tatil süresince
17. Başka zaman kısıtlamalarım olduğunda
18. Aile problemleri yaşadktan sonra