

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Sayid Shafi ZUHUR

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA
EKSENATİD KULLANIMI İLE VÜCUT AĞIRLIĞI,
AÇLIK KAN ŞEKERİ, LİPİT PROFİLİ VE
HEMOGLOBİN A1C DEĞERLERİNDEKİ DEĞİŞİM

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Efe TUZCU

TEKİRDAĞ - 2023

TEŐEKKÜR

Asistanlık ve tez yazım sürecinde hep yanımda olan baŐta saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sayid Shafi ZUHUR olmak üzere, iç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe, sevgi ve Őefkatlerini esirgemeyen değerli hocalarıma;

Eđitimim boyunca beraber çalıŐtıđım tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemŐire arkadaşlarıma, sekreterlerimize, personel ve diğer tüm hastane ve fakülte çalıŐanlarına;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ailem ve tüm arkadaşlarıma ;

En içten duygularıyla teŐekkürlerimi sunarım.

Dr Efe Tuzcu

Tekirdağ, 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	3
SİMGE VE KISALTMALAR	4
ŞEKİLLER DİZİNİ	5
TABLolar DİZİNİ	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1 DİABETES MELLİTUS	8
2.1.1 Tanım ve Sınıflama	8
2.1.2 Tanı ve Semptomlar	9
2.2 TİP 2 DİYABET	10
2.2.1 Patofizyoloji	10
2.2.2 Risk faktörleri ve Prevalans	10
2.2.3 Obezite ve Tip 2 diyabet ilişkisi	11
2.2.4 Tip 2 diyabet tedavisi	14
2.2.5 İnkretinler	17
GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 RA)	20
Eksenatid	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
3.1 Araştırma Modeli	25
3.2 Araştırma Örneklemi	25
3.3 Verilerin Toplanması	26
3.4 İstatiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	48
ÖZET	49
SUMMARY	50
REFERANSLAR	51

SİMGE VE KISALTMALAR

DM: Diabetes Mellitus

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

SGLT-2: Sodyum Glukoz Taşıma Proteini 2

DDP-4: Dipeptidil Peptidaz 4

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid 1

GLP-1 R: Glukagon Benzeri Peptid 1 Reseptörü

GLP-1 RA: Glukagon Benzeri Peptid 1 Reseptör Agonisti

GIP: Gastrik İnhibitör Polipeptid

HbA1C: Glikozile Hemoglobin A1C

ALT: Aspartat Aminotransferaz

AST: Alanin Aminotransferaz

APG: Açlık Plazma Glukozu

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

FDA: Food and Drug Administration

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 - Kilo artışı ve diyabet riski

Şekil 2 - Glukoz regülasyonu

Şekil 3 - GLP-1'in direkt ve indirekt metabolik etkileri

Şekil 4 - Tip 2 diyabet tedavisinde FDA tarafından onaylanan GLP-1 R agonistlerinin zaman çizelgesi



TABLolar DİZİN

Tablo 1 - Diabetes mellitus sınıflaması

Tablo 2 - Diyabet tanı kriterleri

Tablo 3 - Prediyabet tanı kriterleri

Tablo 4 - Vücut kitle indeksine (VKİ) göre fazla kilo ve obezite sınıflaması

Tablo 5 - Anti-hiperglisemik tedaviler

Tablo 6 - GLP-1 reseptör agonistleri: Kullanımı ve kardiyovasküler hastalıklı veya yüksek riskli hastalarda sonuçları

Tablo 7 - Hastaların demografik özellikleri

Tablo 8 - Hastaların eksenatid dışı tip 2 diyabet ve obezite tedavileri

Tablo 9 - Hastaların eşlik eden komorbiditeleri

Tablo 10 - Eksenatid kullanımı ile kilo ve vücut kitle indeksi değişkenleri

Tablo 11 - Eksenatid kullanımı ile HbA1C değişkeni

Tablo 12 - Eksenatid kullanımı ile açlık plazma glukozu değişkeni

Tablo 13 - Eksenatid kullanımı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı değişkenleri

Tablo 14 - Eksenatid kullanımı ile ALT ve AST değişkenleri

Tablo 15 - Eksenatid kullanımı ile lipid profili değişkenleri

Tablo 16 - İnsülin kullanımı bulunan hastaların eksenatid kullanımı ile kilo ve vücut kitle indeksi değişkenleri

Tablo 17 - İnsülin kullanımı bulunan hastaların eksenatid kullanımı ile HbA1C değişkeni

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defekt nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, progresif bir metabolizma bozukluğudur. Tedavi edilmediği takdirde akut ve kronik komplikasyonlara sebep olup hastalarda mortalite ve morbidite artışına sebep olmaktadır.

Tip 2 diyabet için önemli risk faktörlerinden biri olan obezite, yüksek enerji alımına sekonder olarak vücutta aşırı yağ birikimi ile gelişir. Tanım ve derecelendirmesinin vücut kitle indeksi (VKİ)'ne dayanarak “VKİ= Ağırlık (kg)/Boy (m²)” formülü ile değerlendirilir. Ülkemizde yetişkin toplumunda obezite prevalansının %30'luk yüksek oranlarına varmaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların %59'unun obezitesi, %31'nin ise fazla kilosu olduğunu görülmektedir (1).

Tip 2 diyabetin fizyopatolojisinde inkretin etkisinde defekt, insülin direnci, insülin sekresyon düşüklüğü, hipertrigliseridemi, inflamasyon gibi faktörler rol almaktadır.

İnkretin bazlı tedaviler DPP-4 (Dipeptidil peptidaz-4) inhibitörü, GLP-1 (Glukagon benzeri peptid-1) reseptör agonistleri şeklindedir. GLP-1 reseptör agonistleri insülin düzeyinde artış, glukagon düzeyinde azalma sağlar. Gastrik boşalmada yavaşlama ve iştahı azalttığı bilinmektedir. Bu şekilde kan şekeri regülasyonunun yanı sıra kiloda azalmaya yol açmaktadırlar (2).

Ülkemizde şu anda GLP-1 reseptör agonistlerinden sadece günde 2 defa eksenatid belirli koşullar altında SGK tarafından karşılanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda eksenatid alımı sonrası açlık plazma glukozunda 10-30 mg/dl, HbA1C'de % 0,5-1,5, kilo da 2-4 kg ortalama düşüş sağlandığı bildirilmiştir. Ayrıca bunun

yanında LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürmekte olup kardiyovasküler koruma sağladığı bildirilmiştir (3).

Bu çalışmada amacımız 2014 Ağustos ile 2021 Ağustos tarihleri arasında hastanemizin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde oral antidiyabetik ve/veya bazal insüline ek olarak verilen eksenatid tedavisinin tedavi öncesine göre açlık plazma glukozu, HbA1C, lipid profili ve vücut ağırlığı üzerindeki etkisini araştırmayı planladık. Çalışmaya 18 yaşından büyük tip 2 diabetes mellitus ve obezitesi olan, daha önce GLP-1 reseptör agonist tedavisi almayan, pankreatit ve medüller tiroid kanseri hikayesi olmayan hastalar dahil edilecektir. Çalışmaya yeni hasta alınmayacak ve retrospektif olarak eksenatid etkisi araştırılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanım ve Sınıflama

Diabetes mellitus, ciddi klinik sonuçlara yol açan glukoz metabolizmasının kronik bir bozukluğudur. Açlık halinde ya da yemek sonrası durumlarda hiperglisemi olarak tanımlanır. Diyabetin çoklu sistem komplikasyonları, mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (iskemik kalp hastalığı, inme, periferik vasküler hastalık) sonuçları içerir (4). Ek olarak hiperglisemi ile ilişkili olarak immün sistem disfonksiyonu (bozulmuş nötrofil kemotaksisi), periodontal hastalıklar, tekrarlayan idrar yolları enfeksiyonu, üriner inkontinans, gastroparezi, deri mantar enfeksiyonları, hepatosteatoz, glokom, anksiyete ve depresyon, alzheimer, demans, tenosinovit gibi geniş komplikasyonlarla ilişkisi bulunmaktadır (4, 5).

Diabetes mellitus dünya genelinde 540 milyondan fazla yetişkini etkilemektedir. Etkilenen insan sayısının 2030 da 643 milyona ve 2045 de 783 milyona ulaşması beklenmektedir (6). Vakalarının büyük çoğunluğunu tip 1 ve tip 2 diyabet mellitus oluşturmaktadır. Bu iki grup içerisinde de tip 2 diyabet tüm vakaların %90'ından fazlasını kapsamaktadır.

Tablo 1 - Diabetes mellitus sınıflaması (7)

-
1. Tip 1 Diyabet (Tip 1 DM): Tip 1 diyabet mutlak insülin eksikliğinden kaynaklanır ve otoimmün bir temeli vardır. Bağışıklık aracılı beta hücrelerinin yok edilmesi bu bozukluğun ayırt edici özelliğidir. Hiperglisemi yalnızca beta hücrelerinin %90'ı tahrip olduğunda ortaya çıkar. Erişkinin latent otoimmün diyabeti (LADA) bu tip içerisinde kabul edilir.
 2. Tip 2 Diyabet (Tip 2 DM): Tip 2 diyabet, sıklıkla insülin direncine bağlı olarak gelişen, düzenli beta hücre insülin salınımının ilerleyici kaybıdır. Diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturan en yaygın diyabet türüdür.
 3. Diğer spesifik diyabet tipleri: Diğer nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan belirli tip diyabet türleri, örneğin monojenik diyabet formları (örneğin neonatal diyabet ve gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları-MODY), ekzokrin pankreas hastalıkları (örneğin kistik fibrozis ve pankreatit gibi) ve ilaç veya kimyasal madde kaynaklı diyabet (örneğin glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi veya organ nakli sonrası gibi).
 4. Gestasyonel Diyabet: Gebeliğin yarısından sonra teşhis edilen ve gebelik öncesinde diyabet tanısının bulunmadığı durumdur. Hamilelik ilerledikçe, artan insülin direnci daha fazla insülin talebi yaratır. Hamileliklerin çoğunluğunda talep karşılanır ve insülin direnci ile insülin arzı arasındaki denge korunur. Ancak direnç üstün gelirse hiperglisemi gelişir.
-

2.1.2 Tanı ve Semptomlar

Diyabet semptomları arasında poliüri (aşırı idrara çıkma), polidipsi (aşırı susama), polifaji (aşırı yeme) veya iştahsızlık, halsizlik, ağız kuruluğu, açıklanamayan kilo kaybı vardır. Bulanık görme, inatçı enfeksiyonlar gibi sık görülmeyen semptomlar görülebilir (5).

Tanının veya tedavinin gecikmesi durumunda diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) gibi mortalite riski yüksek akut komplikasyonlar ile karşımıza çıkabilmektedir.

Diyabet için mevcut tanı kriterleri şu şekilde özetlenmiştir.

Tablo 2 - Diyabet tanı kriterleri (8)

1. HbA1C >6.5% Test, DCCT ölçümüne standardize edilmiş ve NGSP tarafından sertifikalandırılmış bir yöntem kullanılarak laboratuvarında yapılmalıdır.*

veya

2. Açlık Plazma Glukozu (APG) 126 mg/dl (7.0 mmol/l) veya daha yüksek olmalıdır. Açlık, en az 8 saat boyunca herhangi bir kalorili gıda alınmamış olması olarak tanımlanır.*

veya

3. OGTT sırasında 2 saatlik plazma glukozu 200 mg/dl (11.1 mmol/l) veya daha yüksek olmalıdır. Test, 75 g anhidroz glukozun su içinde çözülmüş eşdeğeri içeren bir glukoz yükü kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlandığı şekilde yapılmalıdır.*

veya

4. Hiperglisemi veya hiperglisemik kriz belirtileri gösteren bir hastada, rastgele plazma glukozu 200 mg/dl (11.1 mmol/l) veya daha yüksek olmalıdır.

*Kesin hipergliseminin olmadığı durumlarda, 1-3 arası kriterler tekrarlanan testlerle doğrulanmalıdır.

Kısaltmalar: DCCT: Diabetes Control and Complications Trial, NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

2.2 TİP 2 DİYABET

2.2.1 Patofizyoloji

Tip 2 diyabet, hem insülin salgısının kusurları hem de insülin etkisinin kusurları ile tanımlanır. Göreceli insülin salgısı yetersizliği, insülin direnci ve hiperglisemi hastalığın karakteristik özellikleridir (4).

Tip 2 diyabetli bireyler arasında temelde farklı olan bir metabolik fenotip bulunmaktadır; bir kısım bireyde beta hücre disfonksiyonuna bağlı insülin salgısında daha belirgin bir kusuru vardır, diğerlerinde ise insülin etkisine karşı direnç ön plandadır. Tip 2 diyabetin patogeneğinde multifaktöriyel birçok etken bulunmakla beraber tüm vakalarda mevcut glukoz seviyesi ve insülin duyarlılığı derecesi için yetersiz insülin salgısı ile karakterizedir (9, 10).

Tip 2 diyabetli kişilerde beta hücre kütlelerinde %60'a kadar azalmanın meydana geldiği tahmin edilmektedir. Ancak bu durum hiperglisemiye tek başına açıklamamaktadır. Zira

parsiyel pankreatektomi uygulamaları tek başına hiperglisemi durumu gelişmesine yol açmamaktadır. Beta hücre fonksiyonları içerisinde glukoz algılama ile ilgili özgü fonksiyonel bir takım bozukluklar tip 2 diyabetin patogenezinin parçasıdır. Ek olarak beta hücre kusurları diyabet süresi arttıkça kötüleşir (5).

İnsülin direnci daha çok çevresel faktörlerden aşırı yemek yeme, sedanter yaşam tarzı ve fazla kiloluk, obeziteden etkilenir. Yaş ve genetik faktörlerin etkisi de görülür (11).

İnsülin salgısı kusuru ise çoğunlukla genetik faktörlere bağlıdır. Diyabetik adacıklarda amiloid birikimi, verimsiz insülin biyosentezi gibi çok faktörlü etkenler kısmen genetik aynı zamanda çevresel etkenler, örneğin glukotoksisite ve lipotoksisite beta hücre fonksiyonlarını etkileyebilir (11, 12).

2.2.2 Risk faktörleri ve Prevalans

Tip 2 diyabet riski prediyabet, obezite, yaşla ve fiziksel aktivitenin eksikliğiyle artar. Gestasyonel diyabet mellitus (GDM) geçiren kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemiye sahip olanlarda, polikistik over sendromu bulunanlarda ve belirli ırksal/etnik alt gruplarda daha sık görülür. Genellikle birinci derece akrabalarda güçlü bir genetik yatkınlık veya aile öyküsü ile ilişkilidir (tip 1 diyabetten daha fazla). Ancak tip 2 diyabetin genetik temeli tam anlaşılamamıştır (13, 14).

Tablo 3 - Prediyabet (8)

-
1. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) : Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl olması veya
 2. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) : 75 gr OGTT sonrası 2.saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl olması veya
 3. HbA1C %5,7-6,4 olması
-

Tip 2 diyabetin dünya genelinde yaygınlığı artmaktadır(15). Bu artışın bir kısmı demografik değişikliklere (örneğin, nüfusun yaşlanması) bağlıdır, ancak insidans oranları da artmaktadır ve obezite artışı ile birlikte giderek artan sedanter yaşam tarzları ile paralellik göstermektedir. Tip 2 diyabet, obez adölesanlar ve genç yetişkinlerde giderek daha fazla tanımlanmaktadır (16).

Türkiye’de, nüfusun %13,7’sinden fazlası tip 2 diyabetten etkilenmektedir. Ek olarak nüfusun %28,7’sinde prediyabet görülmektedir (1). Nüfusun %31,2’si obez, %37,5’u ise fazla kiloludur (1).Tip 2 diyabeti bulunan hastaların ise %59’unun obezitesinin, %31’nin ise fazla kilosunun olduğu gözlenmektedir (1).

2.2.3 Obezite ve Tip 2 diyabet ilişkisi

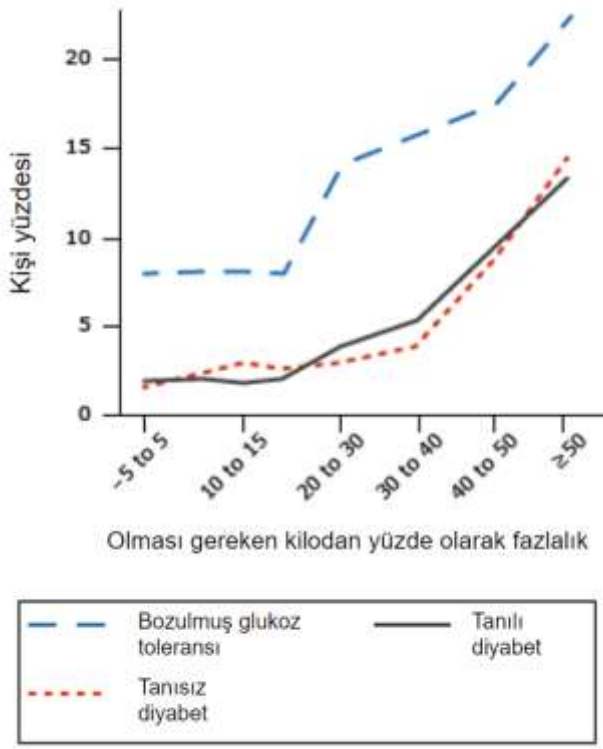
Obezite fazla yağ birikimini ifade eder. Antropometrik ölçümler ile vücut yağı tahmin edilir. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilo ve boy ilişkilendirmesi yaparak fazla kilo ve obezitenin sınıflamasında kullanılır. Kilonun kilogram cinsinden boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır.

Tablo 4 - Vücut kitle indeksine (VKİ) göre fazla kilo ve obezite sınıflaması(17)

GRUPLAR	VKİ (kg/m ²)	OBEZİTE SINIFI
Zayıf	<18.5	
Normal	18.5-24.9	
Fazla Kilolu	25.0-29.9	
Obez	≥30.0	
Hafif derecede Obez	30.0-34.9	SINIF 1
Orta derecede Obez	35.0-39.9	SINIF 2
Morbid Obez	≥40	SINIF 3

Prediyabet veya tip 2 diyabet geliştiren çoğu hastada en çarpıcı özellikler, artmış kilo alımı ve azalmış fiziksel aktivite olup her ikisi de diyabet riskini artırır (16, 18, 19). Tip 2 diyabet riski kilo artışıyla artmaktadır (şekil 1) ve santral obezite daha fazla insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkilidir (20).

Şekil 1 - Kilo artışı ve diyabet riski (21)



Obezite, periferik olarak insülin aracılı glukoz alımına karşı direnci artırır ve aynı zamanda beta hücrelerinin glukozu karşı duyarlılığını azaltır (22, 23, 24). Bu kusurlar kilo kaybı ile geri döndürülebilirler ve diyabetin remisyonu ile birlikte kan glukoz konsantrasyonlarında normalleşme sağlar (23, 25).

Obezitenin insülin direncine nasıl neden olduğu mekanizması tam anlaşılamamıştır. Lipoliz ile adipoz dokudan salınan serbest yağ asitleri ve gliserol günlük kalori ihtiyacının büyük bir kısmını karşılar. Lipoliz primer olarak insülin (inhibisyon) ve katekolaminler (stimülasyon) tarafından düzenlenir. Kortizol, büyüme hormonu ve atriyal natriüretik peptid de lipolizi stimüle eder (26).

Yüksek serbest yağ asidi konsantrasyonları obeziteden bağımsız olarak kas hücrelerine glukoz alımını ve karaciğerde glukoz salınımını etkileyerek insülin direncine neden olmaktadır. Bu nedenle, yağ dokusu serbest yağ asidi salınımının anormal düzenlenmesi, insülin direncinin gelişmesinde önemli bir bileşendir (27).

Santral obezite, yağ doku lipolizinde bir dizi anormallikle ilişkilidir ve en belirgin olarak yemek sonrası serbest yağ asidi salınımı ve konsantrasyonlarının yüksek olmasıyla karakterizedir; bu anormallik özellikle tip 2 diyabette belirgindir. İnsülinin kas içine glukoz

alımını, oksidasyonunu ve depolanmasını stimüle etmesi, plazma serbest yağ asidi konsantrasyonlarını bastırma yeteneği, santral obezitede azalmıştır (20).

Çalışmalar, lipotoksisitenin pankreatik beta hücre kusurunda rol alabildiğini göstermektedir. Artan serbest yağ asitlerinin obezitede görülen insülin salgı bozukluklarına katkıda bulunduğu ve sonunda beta hücre kusuruna yol açtığı düşünülmektedir. Obezitede beta hücre kusuruna olası bir katkıda bulunan diğer bir faktör, adacık amiloid polipeptidin aşırı üretimidir. Bu protein, insülinle birlikte salgılanır ve beta hücrelerinde toksik amiloid birikimler oluşturabilir. Amiloid birikimler, tip 2 diyabetli hastalardan otopsiyle elde edilen pankreatik adacıklarda bulunmuştur (10, 27, 28).

Yağ dağılımının şekli ve beta-3-adrenerjik reseptöründe genetik bir anormallik gibi faktörlerin de katkıda bulunduğu görülmektedir. c-Jun amino-terminal kinaz (JNK) yolu, obezite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin önemli bir aracısı olabilir, JNK aktivitesi obezitede artmıştır ve insülin etki mekanizmasına müdahale etmektedir. Obezite hayvan modellerinde, JNK1'in yokluğunun azalmış yağ birikimi ve artmış insülin duyarlılığı ile sonuçlandığı görülmüştür (29).

Birçok çalışma obeziteye bağlı inflamasyonun diyabet ve ateroskleroz patogenezi olan etkisini araştırmaktadır. Tip 2 diyabet insidansı, C-reactive protein, interleükin-6, plazminojen aktivatör inhibitör 1, tümör nekrozis faktör- α , kemokinler ve lökosit gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği ile korele olduğu görülmektedir (30, 31, 32, 33, 34).

Adipoz dokudan salgılanan adipokinlerden leptin, adiponektin, resistin, retinol bağlayıcı protein-4 ve obestatin obezite, glukoz regülasyonu ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkide bağlantı noktaları olarak gözükmektedir.

Leptin adipoz dokunun kütlesiyle orantılı üretilir ve depolanan yağ miktarı ile ilgili sinyal üretir. Hayvan ve insan çalışmalarında leptin eksikliği ve leptin direncinin obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğunu göstermiştir (27).

Adiponektin adipositlerden üretilen bir sitokin olup diyabetik hastalarda serbest yağ asitlerini düşürüp lipid profilinde düzelme, glisemik kontrolde iyileşme ve inflamasyonda düşüş sağlamaktadır. Kısacası insülin etkisinde iyileşme sağlamaktadır ve obezitede salgılanma miktarı azalmaktadır (27, 35).

Resistin adipositlerden salınım bir sinyal molekülüdür. Obezitesi indüklenmiş farelerde salındığı görülmüştür. İnsülin aracılı glukoz alımını azaltmakta ve glukoz üretimini arttırmaktadır (36).

Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4) adipositlerden salınan bir proteindir. Diyabet ve obezitede insülin direnci ile ilişkilidir. Egzersiz ile insülin direncinin düzeldiği durumlarda korele olarak RBP-4 seviyelerinde azalma görülmüştür.

Obestatin gastrointestinal yoldan salınan bir hormondur. Diyabet hastalarında normale oranla dolaşımında düşük konsantrasyonda olduğu gözlenmiştir (37).

2.2.4 Tip 2 diyabet tedavisi

Tip 2 diyabet tedavisi hasta eğitimi, yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavilerden oluşur. Tedavide hasta eğitiminin sağlanması, mikro ve makrovasküler komplikasyonların takibi ve önlenmesi, normogliseminin sağlanmasını hedeflenir (27).

Normogliseminin sağlanması ve HbA1C değerinin düşüşü mikro ve makrovasküler komplikasyon riskini düşürür, uzun vade sonuçlarını iyileştirir. Genel olarak HbA1C değerinde %7'nin altı hedeflenir. Normoglisemik hedef ve buna ulaşmak için yapılan tedavi tercihleri bireye özgü olmalı, hastanın yaş, yaşam beklentisi ve komorbidetelerine göre hedef modifiye edilmeli, yan etkiler ve hipoglisemi riskleri göz önüne alınarak hedef HbA1C değeri belirlenmelidir (38).

Yaşam tarzı değişikliği

Tip 2 diyabet riskini etkileyen major çevresel faktörler aşırı beslenme, sedanter yaşam stili ve sonuç olarak fazla kiloluluk ve obezitedir. Bu faktörleri tersine çevirmek tip 2 diyabet gelişimini önler, tip 2 diyabet tanılı hastalarda glisemik kontrolü sağlar (39, 40).

Yaşam tarzı değişikliği hasta eğitimi, diyet, fiziksel aktivite ve kilo yönetimini içerir. Diyabet eğitimi beslenme, fiziksel aktivite, metabolik kontrolün sağlanması ve komplikasyonların önlenmesi üzerinedir (27).

Diyet değişiklikleri kalori kısıtlaması yapılarak, düşük karbonhidrat, düşük yağ alımı düzenlenerek planlanabilir. Kalori kısıtlaması glisemik kontrolü düzenler, insülin direncini düşürür ve ek olarak kilo kaybı sağlayarak bu etkileri güçlendirir (24, 41).

Düzenli fiziksel aktivite tip 2 diyabette kilo kaybı sağlamanın yanında bağımsız olarak da faydalıdır. İnsülin yanıtılığını artmasını sağlar, bozulmuş glukoz toleransını gelişmesini yavaşlatır (42).

Kilo yönetimi tip 2 diyabet tanılı hastalarda terapötik hedef olarak değerlendirilmelidir. Kilo yönetimi yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedaviler ve bariatrik cerrahiyi içerir. Kilo

kaybı sağlamak veya almayı önlemek için fiziksel aktivite ve diyet ilk tercihtir. Kilo kaybı insülin direnci ve bozulmuş beta hücre fonksiyonlarında düzelme ile glisemik kontrolü sağlar (43). Kiloda yüzde 5-10 kayıp ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında, uyku apne ve diğer tip 2 diyabet komorbiditelerinde iyileşme görülür (44).

Farmakolojik tedaviler

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ajanlar insülin sekresyonu sağlayarak, insülin duyarlılığını artırarak, gastrointestinal yolak içerisinde karbonhidrat transferini ve emilimini geciktirerek, üriner glukoz atılımını sağlayarak etki ederler.

Başlangıç tedavisi asemptomatik, non-katabolik (poliüri, polidipsi, istem dışı kilo kaybı olmaması) hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve monoterapiyi içerir. Ancak başlangıç tedavisine rağmen devam eden dirençli hiperglisemi durumu veya düzenli takiplerde normogliseminin bozulması ikinci bir ajan eklenmesi endikasyonu doğurur.

Monoterapi tercihi genellikle metformin olmakla beraber hastaya özgü tercih edilmeli yaş, komorbiditeler, yan etkiler, HbA1C hedefleri göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Aynı kişiselleştirme kuralları tedaviye ikinci ajan eklenmesi endikasyonlarında da geçerlidir. Antihiperglisemik tedavi seçenekleri tablo 5'te özetlenmiştir.

Tedaviler	Beklenen HbA1C düşüşü (%)	Avantajlar	Dezavantajlar
Başlangıç tedavisi			
Yaşam tarzı değişimi, kilo kaybı ve fiziksel aktivite artışı	1 - 2	Geniş metabolik etkilerde iyileşme	Yetersiz kilo kaybı ve kaybedilen kiloların geri alınması nedeniyle birçok kişi için yetersiz
Metformin	1 - 2	Kilo üzerinde nötr etki , düşük hipoglisemi riski, tolere edilebilirlik yüksek, düşük maliyet, uzun süreli klinik tecrübe	Gastrointestinal yan etkiler, renal yetmezlikte kontrendike (GFR <30 mL/min/1.73 m ²)
Ek tedaviler			
İnsülin (başlangıç olarak tek doz uzun etkili.	1.5 - 3.5	Doz limiti yok, hızlı ve güçlü etki, lipid profilinde iyileşme, katabolik tabloda ilk tercih	1 ile 4 arası enjeksiyon sayısı, günlük kan şekeri takip gerekliliği, kilo alımı, yüksek hipoglisemi riski, yüksek maliyet

Sülfonilüreler	1 - 2	Hızlı etkili, ucuz	Kilo alımı, hipoglisemi riski
GLP-1 reseptör agonistleri (oral yada günlük haftalık enjeksiyonlar)	0.5 - 2	Kilo kaybı, kanıtlanmış aterosklerotik KVH olan ya da KVH için yüksek riskli hastalarda olumlu sonuçlar	Enjeksiyon gerekliliği, gastrointestinal yan etkiler, maliyet
İkili GLP-1 ve GIP reseptör agonist (haftalık enjeksiyon)	2 - 2.5	kilo kaybı	Enjeksiyon gerekliliği, gastrointestinal yan etkiler, maliyet
Tiyazolidindionlar	0.5 - 1.4	Lipid profilinde iyileşme, alkolik olmayan steatohepatit üzerine olumlu etkiler	Sıvı retansiyonu, kalp yetmezliği, kilo alımı, osteoporoz
Glinidler	0.5 - 1.5	Hızlı etkili	Kilo alımı, hipoglisemi riski
SGLT2 inhibitörleri	0.5 - 0.7	Kilo kaybı, sistolik kan basıncında düşme, KVH olan ya da KVH için yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler mortalitede düşüş, nefropatili hastalarda olumlu etki	Genitoüriner enfeksiyonlar, hipotansiyon, diyabetik ketoasidoz riskinde artış, öglisemik diyabetik ketoasidoz
DPP-4 inhibitörleri	0.5 - 0.8	Kilo nötr	Maliyet
Alfa glukozidaz inhibitörleri	0.5 - 0.8	Kilo nötr	Sık gastrointestinal yan etkiler
Pramlintide	0.5 - 1	Kilo kaybı	Günde 3 enjeksiyon, Gastrointestinal yan etkiler, maliyet, uzun dönem güvenilirliği belli değil

2.2.5 İnkretinler

İnkretinler gastrointestinal sistemden salgılanarak glukoz bağımlı insülin sekresyonunu uyaran hormonlardır. Yirminci yüzyılın başında tanımlanmış ve oral gıda alımına yanıt olarak bazı intestinal faktörlerin salgılandığı ve kan şekerini düşürücü etki yaptıkları görülmüştür. 1964 yılında oral glukoz alımı ile olan insülin cevabının intravenöz verilen glukozla oranla 2-3 kat daha fazla olduğu görülmüş ve bu inkretin etki olarak adlandırılmıştır (46).

İnkretinler gıda alımı ile güçlü korelasyon gösterirler. Gastrointestinal kanaldan salgılanıp pankreas beta hücreleri, gastrik mukoza, böbrek, kalp, akciğer, bağışıklık hücreleri ve hipotalamus gibi birçok bölgesinde bulunan reseptör aracılığıyla etki gösterirler (47) (Şekil - 3).

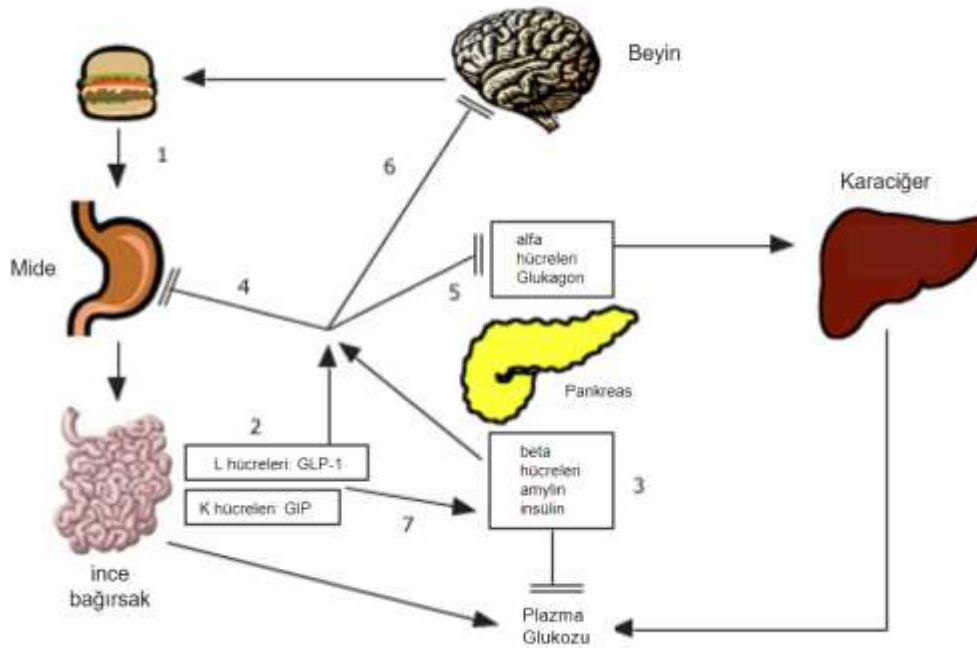
Günümüzde inkretin etkisinin yaklaşık %90'ını oluşturan iki inkretin hormon bulunmaktadır. Bunlar glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) olarak adlandırılır. Her iki hormon besinlerin emilimi ile pankreatik hormon salınımı arasındaki bağlantıyı sağlarlar. Yemek yeme, sindirim ve glukoz, protein, yağ emilimi sırasında

insülin salınımını sağlarlar (48). İncretin etkisi oral glukoz alımı sonrasında toplam sanılan insülinin %70'ini oluşturur (49).

GLP-1 ileum ve kolondaki L hücrelerinden, GIP proksimal ince bağırsakta bulunan K hücrelerinden salgılanmaktadır. GLP-1 yirmi dokuz aminoasitli bir polipeptittir ve yarı ömrü 1–2 dakikadır GIP'in yarı ömrü ise 2–5 dakikadır. İncretinler hızlı bir şekilde dokularda yaygın bir biçimde bulunan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından yıkılırlar (50).

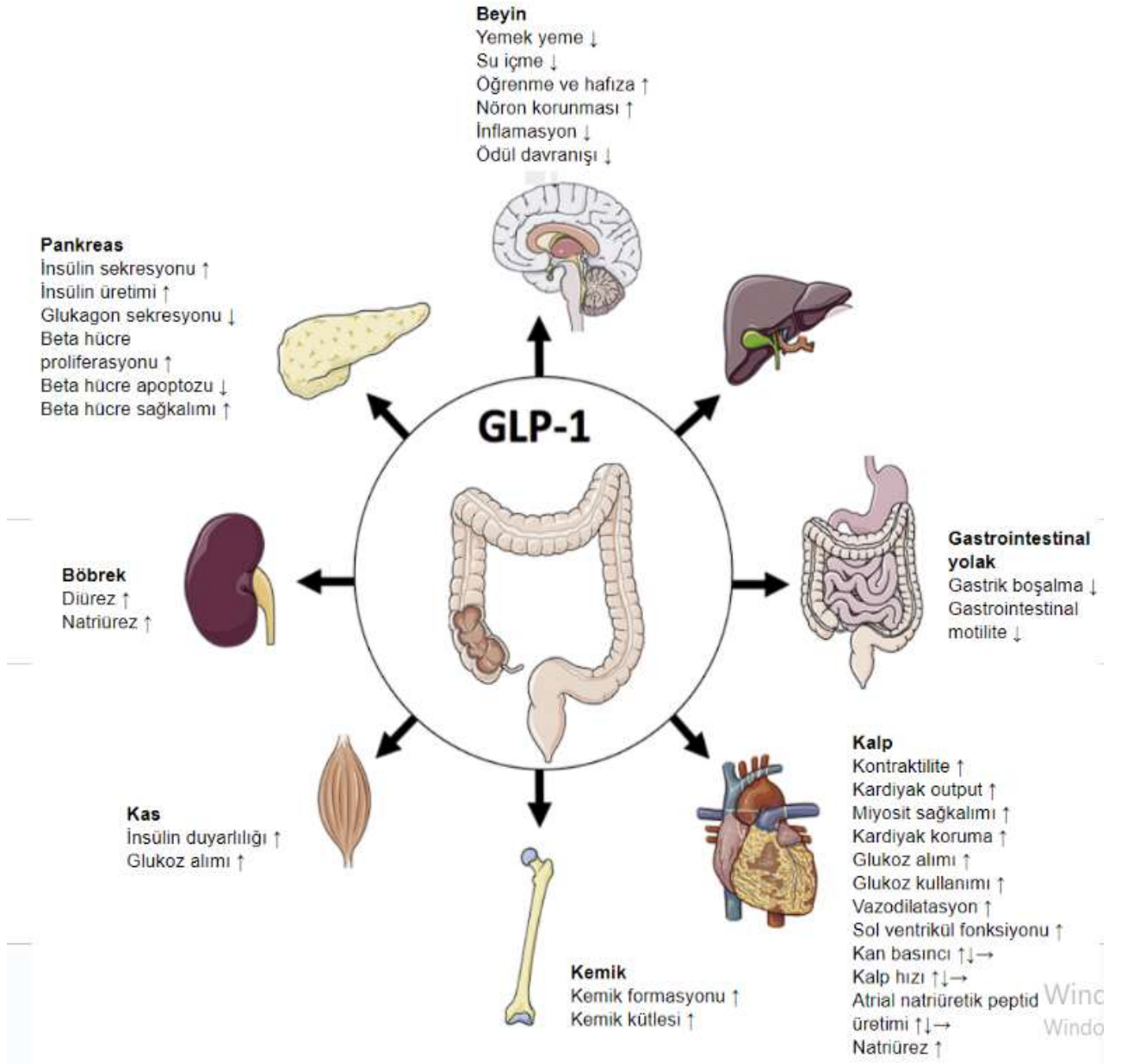
GLP-1'in etkileri glukoz bağımlı insülin sekresyonunun uyarılması, alfa hücresinden glukagon sekresyonunun baskılanması, gastrik drenajın yavaşlaması, iştahın kesilmesi, beta hücre kütle artışı ve fonksiyonunda iyileşme olarak sayılabilir (Şekil - 2 ve 3).

Şekil 2 - Glukoz regülasyonu (2)



Sağlıklı bireylerde, (1) Besin sindirimi (2) GLP-1 ve GIP salınımını ve (3) pankreatik beta hücre hormonlarının salınımını sağlar (insülin ve amylin). GLP-1 ve amylin, (4)gastrik drenaj, (5) glukagon salgısı ve (6) iştah üzerinde inhibitör etki gösterirler. (7) Besin emilimi sonrası GLP-1 ve GIP insülin salgısını uyarır (inkretin etkisi)

Şekil 3 - GLP-1'in direkt ve indirekt metabolik etkiler (51)



Tip 2 diyabet hastalarda inkretin etkisinin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (52). Fazla kilolu hastalarda da oral gıda alımına bağlı inkretin etkisinin azaldığı izlenmiş, kilo ve GLP-1 arasında ters ilişki görülmüştür (53, 54). İnkretin etkisinin kaybı glukoz bağımlı insülin salgısını bozmakta ve diyabet gelişiminde rol oynamaktadır.

Tip 2 diyabet tedavisinde inkretinler iki sınıfla yer almaktadır. Tedaviler GLP-1 hormonunun kısa yarı ömrü ve yoğun olarak DPP-4 ile inhibe edilmesine yönelik olarak geliştirilmişlerdir. Bunlar GLP-1 Reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörleridir.

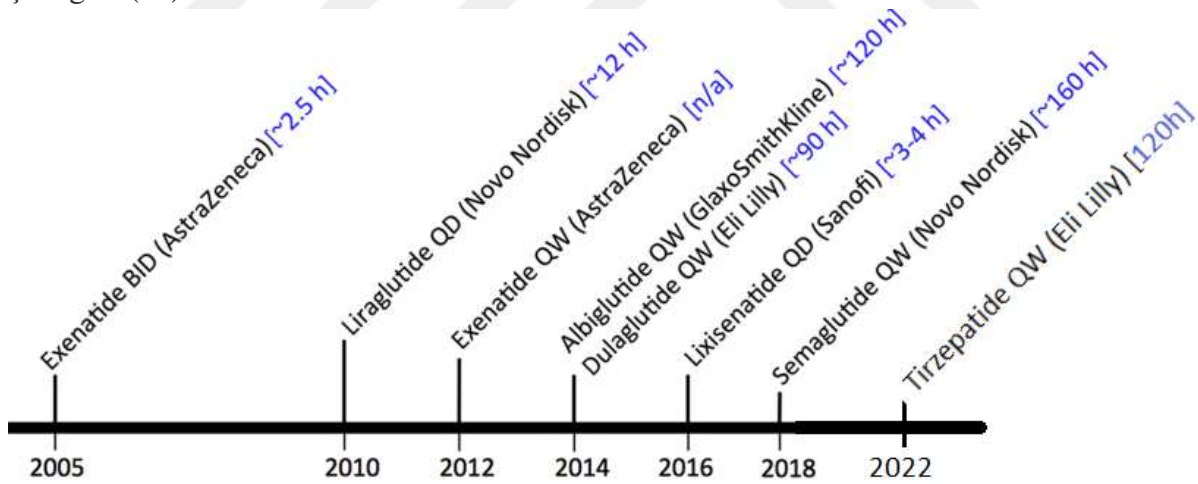
DPP-4 inhibitörleri adlarından anlaşıldığı üzere dipeptidil peptidaz-4 enziminin inhibisyonu ile endojen GLP-1 düzeyini artırarak etki gösterirler.

GLP-1 Reseptör agonistleri doğal GLP-1 hormonu gibi davranarak etki gösterirler. GLP-1 hormonun doğal hali oldukça kısa yarılanma ömrü nedeniyle yüksek dozlarda sık uygulama gerektirdiğinden tolere edilebilir yada uygulanabilir değildir (55). Doğal peptidin modifikasyonu ile yarı ömrü uzun GLP-R agonistleri tolere edilebilir dozlarda yüksek metabolik etkinlik sağlarlar.

GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 RA)

Diyabet tedavisinde kullanılan birçok GLP-1 R agonistleri geliştirilmiştir. Kısa etkili, uzun etkili ve ikili etkili olarak sınıflandırılırlar. Kısa etkili postprandial glukoz üzerinde, uzun etkili ise açlık glukozu üzerinde daha dominant etkiye sahiptir. Eksenatid GLP-1 analogu (GLP-1A), tirzepatid ikili GLP-1 ve GIP RA, grubun diğer temsilcileri ise GLP-1 reseptör agonisti (GLP-1 RA) yapısındadır.

Şekil 4 - Tip 2 diyabet tedavisinde FDA tarafından onaylanan GLP-1 R agonistlerinin zaman çizelgesi (51)



İnsülin sekresyonunu glukozu bağımlı olarak artırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür (56, 57). Ek olarak bu ilaçlar, sistolik ve diyastolik kan basıncında düşüş (58), lipid profilinde iyileşme (59) ve vücut ağırlığında azalma (60) sağlarlar.

GLP-1 R agonistleri insülin salgılatıcı etkileri ve kilo kaybı ön planda olmalarıyla beraber hayvan çalışmaları kardiyovasküler sistem üzerinde de faydalarını göstermiştir. Bu faydalar içerisinde apoptoz inhibisyonu ile kardiyomiyosit sağ kalımında artış (61, 62), endotel

disfonksiyonunun iyileşmesi (63, 64), yaralanma ve kalp yetmezliği sonrasında bölgesel ve global kalp debisinin iyileşmesi (61, 65, 66, 67) (Şekil 3). Ayrıca insanlarda kan basıncında azalma da rapor edilmiştir (68). Uzun süreli liraglutid tedavisi tip 2 diyabetli hastaların kardiyovasküler sonuçlarında daha da fayda sağlamıştır (69).

Dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta, GLP-1'in kardiyovasküler performansı artırma yeteneğini vücut ağırlığını azaltma, lipid metabolizmasını iyileştirme ve tansiyon düşürücü etkileriyle göstermesinin yanında kısmen bu etkilerden bağımsız olarak da göstermektedir. GLP-1 bu direkt kardiyak etkilerini, doğrudan kardiyak GLP-1 R aracılığıyla veya kardiyak GLP-1 R etkisinden bağımsız dolaylı mekanizmalar gösterir (70, 71, 72).

Bu geniş etkiler sayesinde GLP-1 R agonistleri obez tip 2 diyabet hastalarında, kardiyovasküler hastalığı olan veya yüksek risk taşıyan bireylerin tip 2 diyabet tedavilerinde, obezite tedavisinde, diyabetik nefropatili hastalarda, tip 2 diyabet tedavisinde insülinler ile kombine edilerek insüline bağlı vücut ağırlığı artışını önlenmesi gibi geniş kullanım alanları bulunmaktadır (73).

GLP-1 R agonistleri yaygın gastrointestinal yan etkileri bulunmaktadır. Bulantı, kusma, ishal sık görülür (74). Yan etkileri hafifletmek için tedavi düşük doz başlanılarak zaman içerisinde titre edilir. GLP - 1 R Agonistleri kullanımları ve etkileri tablo - 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6 - GLP-1 reseptör agonistleri: Kullanımı ve kardiyovasküler hastalıklı veya yüksek riskli hastalarda sonuçları (2)						
Uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri (açlık glukozu üzerine daha belirgin etki)	Yarı ömür	HbA1C düşüşü (yüzdeler olarak)	Kardiyovasküler sonuçlar, Aterosklerotik koroner arter hastalığı / Kalp yetmezliği	Nefro pati	Retino pati	Kardiyovasküler / Genel mortalite
Dulaglutid Başlangıç dozu: Haftada bir kez 0,75 mg Sc. 4 hafta sonunda glisemik hedefler karşılamıyorsa, dozu her 4 haftada bir tolere edildiği şekilde artırın: haftada bir kez 1,5 mg Sc, ardından haftada bir kez 3 mg Sc, ardından haftada bir kez 4,5 mg Sc.	5 gün	1 - 1.5	Yararlı/Nötr	Yararlı	Nötr	Yararlı / Yararlı
Efpeglenatid (araştırma amaçlı, dozlar, faz II ve III denemelerinde kullanılanları temsil etmektedir) Başlangıç dozu: Haftada bir kez 4 veya 6 mg Sc veya Ayda bir kez 8, 12 veya 16 mg Sc.	6 - 7 gün	1 - 1.11	Yararlı/?	Yararlı	?	??

Eksenatid, uzatılmış salınım Başlangıç dozu: Haftada bir kez 2 mg Sc.	8 - 14 gün	1.5 -1.6	Nötr/Nötr	?	Nötr	Yararlı / Yararlı
Liraglutid Başlangıç dozu: 1 hafta boyunca günde bir kez 0,6 mg Sc ve ardından günde bir kez 1,2 mg Sc'ye artırın. 1 ila 2 hafta sonra glisemik hedeflere ulaşamıyorsa, tolere edilen dozu günde bir kez 1,8 mg Sc'ye artırın.	11 - 15 saat	0.8 -1.5	Yararlı/Nötr	Yararlı	Nötr	Yararlı / Yararlı
Semaglutide Sc formülasyonu Başlangıç dozu: 4 hafta boyunca haftada bir kez 0,25 mg Sc, ardından haftada bir kez 0,5 mg Sc'ye artırın; En az 4 hafta sonunda glisemik hedefler karşılamıyorsa, dozu her 4 haftada bir tolere edildiği şekilde artırın: haftada bir kez 1 mg Sc, ardından haftada bir kez 2 mg Sc.	6 - 7 gün	1.5 - 2	Yararlı/Nötr	Yararlı	Retinopati beklenen medikal artış	Yararlı / Yararlı
Semaglutide Oral formülasyonu Başlangıç dozu: 30 gün boyunca günde bir kez 3 mg ve daha sonra günde bir kez 7 mg'a artırın. 7 mg'lık dozda 30 gün sonra glisemik hedeflere ulaşamıyorsa, tolere edilen dozu günde bir kez 14 mg'a yükseltin.	6 - 7 gün	0.7 - 2	Nötr/Nötr	?	Nötr	Yararlı/?
Kısa etkili GLP-1 reseptör agonistleri (tokluk glukozu üzerine daha belirgin etki)	Yarı ömür	HbA1C düşüşü (yüzdeler olarak)	Kardiyovasküler sonlanım, aterosklerotik koroner arter hastalığı / Kalp yetmezliği	Nefropati	Retinopati	Kardiyovasküler / Genel mortalite
Eksenatid Başlangıç dozu: Günde iki kez 5 mcg SC (en az 6 saat aryla, günün 2 ana öğününden önceki 1 saat içinde). 4 hafta sonra glisemik hedeflere ulaşamıyorsa, tolere edilen dozu günde iki kez 10 mcg Sc'ye artırın.	2 - 3 saat	1	??	?	?	??
Liksisenatid Başlangıç dozu: Günün herhangi bir öğününden 1 saat önce, günde bir kez 10 mcg Sc. 2 hafta sonra, tolere edilen dozu günde bir kez 20 mcg Sc'ye artırın.	3 - 5 saat	0.8 -1	Nötr/Nötr	Nötr	?	Yararlı / Yararlı

İkili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri	Yarı ömür	HbA1C düşüşü (yüzdeler olarak)	Kardiyovasküler sonlanım, aterosklerotik koroner arter hastalığı / Kalp yetmezliği	Nefropati	Retinopati	Kardiyovasküler / Genel mortalite
Tirzepatid Başlangıç dozu: 4 hafta boyunca haftada bir kez 2,5 mg Sc, daha sonra haftada bir kez 5 mg Sc'ye artırın. En az 4 hafta sonunda glisemik hedeflere ulaşamıyorsa, glisemik hedeflere ulaşmak için dozu tolere edildiği ölçüde, her 4 haftada bir 2,5 mg'lık artışlarla artırın. Maksimum doz haftada bir kez 15 mg Sc.	5 gün	2 – 2.5	??	?	?	??
Kısaltmalar: ?:Yetersiz veri, Sc: Subkutan						

GLP 1 R agonistleri tedavisi ile en sık görülen ve tedavi bırakılmasına neden olan yan etkiler bulantı, kusma ve ishaldir. Bu semptomların şiddetine bağlı akut böbrek hasarı gelişme riski de bulunmaktadır (74).

GLP 1 R agonistleri akut pankreatit öyküsü olan hastalarında kullanılmamalı, tedavi altından pankreatit geçiren hastalarda kesilmeli ve tekrar başlanmamalıdır. Pazarlama sonrası raporlarda hemorajik ve non hemorajik pankreatit bildirilmiştir (75). Ayrıca GLP-1 R agonisti kullanımı ile artmış kolelitiazis ve kolesistit riski izlenmiş, kilo kaybına yönelik, yüksek doz ve uzun süreli kullanımda riskin daha da fazla olduğu saptanmıştır (76).

Hayvan çalışmalarında GLP-1 R agonistlerinin parafoliküler hücreleri aktive ederek kalsitonin salınımı yaptığı, parafoliküler hücre hiperplazisi ve tümörü oluşumuyla ilişkisi olduğu izlenmiş (77). Kendisinde veya ailesinde medüller tiroid kanseri veya multiple endokrin neoplazi 2A veya 2B tanısı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

Birçok GLP-1 R agonistinin ciddi böbrek yetmezliğinde (tGFH 15-29 ml/dk) kullanımında sınırlı tecrübe vardır (78). Günde 2 defa eksenatid, kreatinin klirensi 30 ml/dk altında olan hastalarda kullanılmamalıdır. Kreatinin klirensi 30-50 ml/dk olan hastalarda tedavi başlangıcında ve doz artışı yapıldığında kontrolü önerilir (79).

Bunlar dışında hipersensitivite reaksiyonlarından anjioödem/anafilaksi, enjeksiyon yeri reaksiyonları, GLP-1 RA karşı antikor oluşumu görülebilir.

Ülkemizde şu anda GLP-1 reseptör agonistlerinden eksenatid, liraglutid, liksisenatid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid ruhsatlıdır. Mevcut ilaçlardan sadece eksenatid belirli koşullar altından Sosyal Güvenlik Kurumu geri ödemesi kapsamındadır.

Eksenatid

Eksenatid 39 amino asitli sentetik bir peptiddir. İlk olarak eksendin-4 olarak Gila canavarının (*Heloderma suspectum*) tükürüğünde keşfedilmiştir (80). Eksendin-4'ün ilk 30 amino rezidüsü ile doğal memeli GLP-1'i arasında %53 homoloji varken C-terminal nonapeptid uzantılarında benzerlik yoktur. GLP-1'den farklı olarak eksendin-4 N-terminal 2. amino asit pozisyonunda glisin bulunmakta olup DPP-4 aracılı yıkılmaktan korunmaktadır. Ek olarak, eksendin-4 merkezi ve C-terminal alanlardaki Leu10, Lys12, Gln13, Met14, Glu16, Glu17, Tyr19, Arg20, Leu21, Glu24, Kys27, Asn28 ve Gly30 gibi amino asit dizileriyle memeli GLP-1'den farklılık gösterir. Eksendin-4'ün C-terminal sonu GLP-1'e göre 9 amino asitle uzatılmıştır. C-terminal uzantısı, bir triptofan kafesi oluşturarak ikincil bir yapıyı destekler ve GLP-1 reseptöründe etkinliği artırır (81). Sıçanlarda intravenöz, intraperitoneal veya subkutan olarak uygulandığında eksendin-4'ün yarı ömrü sırasıyla 18-41 dakika, 125-174 dakika ve 90-216 dakikadır (82).

Eksendin-4 ile plazma klirensi normal GLP-1 plazma klirensi olan 35-38 ml/dk'dan 4-8 ml/dk'ya inmiştir. Bu sayede biyoyararlanım GLP-1 için olan %36-67'den %74-76'ya çıkarak neredeyse iki kat artmıştır (83).

Tip 2 diyabet hastalarında, eksenatid açlık ve yemek sonrası kan glikoz seviyelerini azaltır (84, 85, 86), mide boşalmasını yavaşlatır (87), kardiyovasküler risk faktörlerini azaltır (88) ve yemek alımının baskılanması ile birlikte vücut ağırlığını azaltır (87, 88, 89). Eksenatid tarafından başlatılan plaseboya göre kilo kaybı genellikle düşük tek haneli yüzde aralığında bulunur. Tip 2 diyabet hastalarının 82 hafta boyunca eksenatid ile tedavi edilmesinin ardından, plaseboya göre başlangıç ağırlığından kaybedilen kilo yaklaşık %5'dir (88).

Haftada bir kez eksenatid formülasyonundaki uzatılmış salınımı mümkün kılan ana bileşen poli D,L-laktik-ko-glikolik asittir. Formülasyonun diğer yardımcı maddeleriyle birlikte, enjeksiyon bölgesinde mikroküre deposu oluşturan bir mekanizma ile enjeksiyon bölgesinden kaybolmayı yavaşlatarak eksenatid farmakokinetiğini iyileştirir (90). Klasik olarak günde iki kez verilen eksenatid ile karşılaştırıldığında, haftada bir kez 2 mg dozda verilen formülasyon, göreceli olarak sabit bir plazma konsantrasyonu sağlar (~300 pg/ml), 24 ve 30 haftalık tedavi sonrasında glisemik kontrol ve vücut ağırlığı üzerinde eşit (veya biraz daha iyi) etkinliğe sahiptir (90).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Araştırma Modeli

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde 2014 Ağustos-2021 Ağustos Tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takipli GLP-1 Analogu kullanan 199 hastanın kayıtlarını retrospektif olarak incelendi.

Araştırmamız için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 26.07.2022 tarih ve 2022.140.07.07 no'lu karar ile izin alındı (**Ek 1**)

3.2 Araştırma Örnekleme

Çalışmamızda oral antidiyabetik ve/veya bazal insüline ek olarak verilen eksenatid tedavisinin açlık plazma glukozu, HbA1C, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, ALT, AST, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve vücut ağırlığı üzerindeki etkisini inceledik.

Dahil edilme kriterleri:

1. Tip 2 diabetes mellitus tanısı bulunması
2. 18-70 yaş arasında olmak
3. Eksenatid kullanmış olmak
4. Beden kitle indeksi 35 kg/m^2 veya üzerinde olması

Dahil edilmeme kriterleri:

1. Tip 1 diabetes mellitus tanılı olmak
2. Diabetes mellitus tanısı bulunmaması
3. 18 yaş altında veya 70 yaş üzeri olmak
4. Pankreatit anamnezi bulunmak
5. Kendisi veya ailesinde medüller tiroid kanseri hikayesi olmak

Çalışmamız için planladığımız hasta sayısı 300'dür. Ancak COVID-19 pandemisi sebebiyle alınan izolasyon önlemleri ve hastaların tedavi ve takiplerinin aksaması nedeniyle hedeflenen hasta sayısına ulaşamamıştır.

3.3 Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen 199 hastanın verileri hastanemiz Endokrinoloji Bilim Dalı Poliklinikleri bilgisayar veri tabanından elde edilmiştir.

Laboratuvar Testleri:

- HbA1C
- LDL kolesterol
- HDL kolesterol
- Trigliserid
- Total kolesterol
- Açlık Plazma Glukozu
- Alanin Aminotransferaz (ALT)
- Aspartat Aminotransferaz (AST)

Poliklinik Muayene Notları:

- Sistolik kan basıncı (SKB)
- Diyastolik kan basıncı (DKB)
- Kilo ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ)
- Demografik veriler
 - Cinsiyet
 - Yaş
 - Eksenatid kullanım süresi

- Tip 2 diyabet tanı süresi
- Komorbiditeler varlığı (Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı, retinopati, nefropati)
- Kullanılan ek tedavi varlığı (Sülfonilüre, metformin, pioglitazon, SGLT-2 inhibitörü, insülin, orlistat)

Laboratuvar değerleri ve muayene notları eksenatid tedavisinin başlangıç anı, 6. ay, 12. ay ve 24. ay olarak toplanmıştır. Demografik verilere sadece başlangıç anında bakılmıştır. Eksenatid tedavisini 6 ay ve altında kullanan hastaların başlangıç anı ve 6. ay verileri toplanmış, 12. ay ve 24. ay verileri dahil edilmemiştir. Eksenatid tedavisini 7 ay ve 12 ay arası kullanan hastaların başlangıç anı, 6.ay ve 12. ay verileri toplanmış, 24. ay verileri dahil edilmemiştir. 13 ay ve üzeri kullanan hastaların başlangıç anı, 6. ay, 12. ay ve 24. ay verileri toplanmıştır.

Kilo, boy ve kan basıncı verileri polikliniğimizde muayene esnasında aynı cihazların kullanımı ile yapılan tekrarlayan ölçümlerdir.

Laboratuvar verileri polikliniğimizde sabah saat 08:00-10:00 arasında en az 8 saatlik açlık sonrası alınan tetkiklerden seçilmiştir.

Total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol enzimatik, kolorimetrik yöntem ile bakıldı (Roche Cobas C501, Mannheim, Almanya). Serum LDL düzeyi ($LDL = Total\ Kolesterol - \frac{Trigliserit}{5} - HDL$) formülü ile hesaplandı. Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) Spektrofotometrik, piridoksal aktivasyonsuz IFCC'ye göre standardize edilmiş olarak çalışıldı (Roche Cobas C501, Mannheim, Almanya). Serum glukoz düzeyi hegzokinaz ile enzimatik referans yöntem ile çalışıldı (Cobas c 501, Mannheim, Almanya). HbA1C düzeyi ise yüksek performanslı likit kromatografisi ve kütle spektroskopisi yöntemiyle bakıldı (Adams A1C HA-8160, Koka, Japonya).

Çalışmamızda eksenatid kullanan hastaların tedavi rejimi ilk 4 hafta günde 2 defa 5 mcg subkutan devamında günde 2 defa 10 mcg subkutan şeklindedir.

3.4 İstatiksel Analiz

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 Sayı (No) ve %, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, medyan (IQR) olarak sunulmuştur. Çalışmanın verileri normallik varsayımları açısından incelendiğinde, Shapiro Wilk değerleri $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Bundan dolayı

sürekli değişkenlerin bağımlı ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını belirlemek üzere nonparametrik testlerden tekrarlı ölçümlerde varyans analizi H testi, alt grup karşılaştırmaları için ise Bağımlı örneklem t testi uygulanmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 199 hastanın 157'si (%78,9) kadın, 43'ü (%8,4) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 51,93 ($\pm 10,15$ yıl) olup ortalama tip 2 diyabet tanı süresi ay olarak 105,98 ($\pm 68,34$ ay) izlendi. Eksenatid kullanım süresi ortalama 16,88 (12 ± 17 ay) olup 6 ay ve altında kullananların sayısı 72 (%36,2), 7 ay ve 12 arası kullananların sayısı 43 (%21,6), 13 ay ve üzeri kullananların sayısı 84 (%42,2) olarak izlendi.

Hastaların demografik özellikleri tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7 - Hastaların demografik özellikleri

YAŞ (yıl)	51,93 \pm 10,15 (min: 27, max: 77)	
EKSENATİDE KULLANIM SÜRESİ (ay)	16,88 \pm 12,17 (min: 5, max: 72)	
TİP 2 DİYABET TANI SÜRESİ (ay)	105,98 \pm 68,34 (min: 12, max: 480)	
CİNSİYET	Sayı (No)	Oran (%)
KADIN	157	78,9
ERKEK	43	21,6
Total	199	100,0
EKSENATİDE KULLANIM SÜRESİ	Sayı (No)	Oran (%)
6 AY VE ALTI KULLANIM	72	36,2
7 AY VE 12 AY ARASI KULLANIM	43	21,6
13 AY VE ÜZERİ KULLANIM	84	42,2
Total	199	100,0

Çalışmamıza dahil edilen hastaların eksenatid dışı antidiyabetik ajan kullanımları incelendi. Sülfonilüre grubu ilaç kullanan hasta sayısı 32 (%16,6), metformin kullanan hasta sayısı 183

(%92), pioglitazon kullanımı olan hasta sayısı 10 (%5) , orlistat kullanımı olan hasta sayısı 27 (%13,6), SGLT-2 inhibitör grubu ilaç kullanan hasta sayısı 69 (%34,7) olarak izlendi. İnsülin kullanan 33 (%16,6) hasta bulunmaktaydı. Hastaların 9'unun (%4,5) intensif (orta+kısa etkili veya bazal+bolus tedavisi alıyor olmak), 24'ünün (%12,1) ise bazal insülin kullandığı görüldü. Hastaların ekstenatid dışı diyabet ve obezite için kullandığı ilaçlar tablo 8'de verilmiştir.

-

Tablo 8 - Hastaların ekstenatid dışı tip 2 diyabet ve obezite tedavileri

SÜLFONİLÜRE	Sayı (No)	Oran (%)
ALMAYAN	167	83,9
ALAN	32	16,1
Total	199	100,0
METFORMİN	Sayı (No)	Oran (%)
ALMAYAN	16	8,0
ALAN	183	92,0
Total	199	100,0
PİOGLİTAZON	Sayı (No)	Oran (%)
ALMAYAN	189	95,0
ALAN	10	5,0
Total	199	100,0
ORLİSTAT	Sayı (No)	Oran (%)
ALMAYAN	172	86,4
ALAN	27	13,6
Total	199	100,0
SGLT-2	Sayı (No)	Oran (%)
ALMAYAN	130	65,3
ALAN	69	34,7
Total	199	100,0
İNSÜLİN	Sayı (No)	Oran (%)
ALMAYAN	166	83,4
BAZAL KULLANAN	24	12,1
İNTENSİVE KULLANAN	9	4,5
Total	199	100,0

Hastaların 150'sinde (%75,4) hipertansiyon, 29'unda (%14,6) kronik böbrek hasarı, 21'inde (%10,6) iskemik kalp hastalığı, 3'ünde (%1,5) serebrovasküler olay, 1'inde (%0,5) periferik

arter hastalığı tanıları mevcuttu. 3 hastada (%1,5) proliferatif diyabetik retinopati, 25 hastada (%12,6) nonproliferatif diyabetik retinopati izlendi. 7 hastada (%3,5) makroalbuminüri, 39 hastada (%19,6) mikroalbuminüri izlendi.

Hastaların eşlik eden komorbiditeleri tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9 - Hastaların eşlik eden komorbiditeleri

HİPERTANSİYON	Sayı (No)	Oran (%)
YOK	49	24,6
VAR	150	75,4
Total	199	100,0
KRONİK BÖBREK HASARI	Sayı (No)	Oran (%)
YOK	170	85,4
VAR	29	14,6
Total	199	100,0
İSKEMİK KALP HASTALIĞI	Sayı (No)	Oran (%)
YOK	178	89,4
VAR	21	10,6
Total	199	100,0
SEREBROVASKÜLER OLAY	Sayı (No)	Oran (%)
YOK	196	98,5
VAR	3	1,5
Total	199	100,0
PERİFERİK ARTER HASTALIĞI	Sayı (No)	Oran (%)
YOK	198	99,5
VAR	1	0,5
Total	199	100,0
RETİNOPATİ	Sayı (No)	Oran (%)
YOK	171	85,9
NPRP	25	12,6
PRP	3	1,5
Total	199	100,0
MİKROALBUMİNÜRİ	Sayı (No)	Oran (%)
YOK	153	76,9
MİKRO	39	19,6
AŞIKAR	7	3,5
Total	199	100,0

(PRP: proliferatif retinopati, NPRP: non-proliferatif retinopati)

Toplanan verilere göre ekstenatid kullanımı ile kilo ve beden kitle indeksi değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Başlangıç ile 6. ay, 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında kilo ortalamasının $107,34 \pm 19,30$ 'dan sırasıyla 6.ay $100,30 \pm 19,25$, 12. ay $97,72 \pm 18,86$, 24. ay $97,91 \pm 19,85$ 'e gerilediği, VKİ ortalamasının $41,64 \pm 7,47$ 'den sırasıyla $38,94 \pm 7,67$, $37,74 \pm 7,11$, $37,66 \pm 7,31$ gerilediği görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). 6. ay ile 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında kilo ve VKİ'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). 12. ay ile 24. ay verileri karşılaştırıldığında ise kilo ve VKİ'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Ekstenatid kullanımı ile kilo ve vücut kitle indeksi değişkenleri tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10 - Ekstenatid kullanımı ile kilo ve vücut kitle indeksi değişkenleri			<i>p</i> değeri 0,000	
KİLO (kg)	BAŞLANGIÇ	107,34 ± 19,30 Min: 70 Max: 215	Başlangıç ile 6.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
	6. AY	100,30 ± 19,25 Min: 63 Max: 188	Başlangıç ile 12.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
			Başlangıç ile 24.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
	12. AY	97,72 ± 18,86 Min: 61 Max: 184	6.ay ile 12.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
			6.ay ile 24.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
	24. AY	97,91 ± 19,85 Min: 61 Max: 207	12.ay ile 24.ay karşılaştırılması	$p>0,05$
VÜCUT KİTLE ENDEKSİ (kg/m ²)	BAŞLANGIÇ	41,64 ± 7,47 Min: 28,4 Max: 72,34	Başlangıç ile 6.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
	6. AY	38,94 ± 7,67 Min: 25,93 Max: 77,42	Başlangıç ile 12.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
			Başlangıç ile 24.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
	12. AY	37,74 ± 7,11 Min: 25,62 Max: 68,96	6.ay ile 12.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
			6.ay ile 24.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
	24. AY	37,66 ± 7,31		

		Min: 25 Max: 67,59	12.ay ile 24.ay karşılaştırılması	$p>0,05$
--	--	-----------------------	--------------------------------------	----------

Eksenatid kullanımı ile HbA1C değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Başlangıç ile 6. ay, 12. ay ve 24. ay ortalama HbA1C verileri karşılaştırıldığında HbA1C $7,45 \pm 1,5$ 'den sırasıyla 6.ay $6,82 \pm 1,22$, 12. ay $6,75 \pm 1,24$, 24. ay $6,88 \pm 1,36$ 'ya gerilediği görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). 6. ay ile 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında HbA1C istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). 12. ay ile 24. ay verileri karşılaştırıldığında ise HbA1C istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Eksenatid kullanımı ile HbA1C değişkeni tablo 11 'te verilmiştir.

			p değeri 0,000	
HbA1C (%)	BAŞLANGIÇ	7,45 ± 1,50 Min: 4,9 Max: 12,2	Başlangıç ile 6.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
			Başlangıç ile 12.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
	6. AY	6,82 ± 1,22 Min: 4,8 Max: 11,9	Başlangıç ile 24.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
			12. AY	6,75 ± 1,24 Min: 4,7 Max: 11,5
	24. AY	6,88 ± 1,36 Min: 4,6 Max: 11,5	6.ay ile 24.ay karşılaştırılması	$p>0,05$
			12.ay ile 24.ay karşılaştırılması	$p>0,05$

Eksenatid kullanımı ile açlık plazma glukozu değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Başlangıç ile 6. ay, 12. ay ve 24. ay ortalama açlık plazma glukozu verileri karşılaştırıldığında başlangıç anı $149,41 \pm 50,15$ 'den sırasıyla 6.ay $137,53 \pm 40,08$, 12. ay $133,85 \pm 37,08$, 24. ay $136,4 \pm 41,69$ 'a gerilediği görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). 6. ay ile 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında açlık plazma glukozu istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). 12. ay ile 24. ay verileri karşılaştırıldığında açlık plazma glukozu istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Eksenatid kullanımı ile açlık plazma glukoza değışkeni tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12 - Eksenatid kullanımı ile açlık plazma glukoza değışkeni			<i>p</i> değeri 0,001	
AÇLIK PLAZMA GLUKOZU (mg/dl)	BAŞLANGIÇ	149,41 ± 50,15 Min: 83 Max: 361	Başlangıç ile 6.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
			Başlangıç ile 12.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
	6. AY	137,53 ± 40,08 Min: 81 Max: 282	Başlangıç ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
			6.ay ile 12.ay karşılaştırılması	<i>p</i> >0,05
	12. AY	133,85 ± 37,08 Min: 83 Max: 286	6.ay ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> >0,05
			12.ay ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> >0,05
	24. AY	136,40 ± 41,69 Min: 81 Max: 271		

Eksenatid kullanımı ile sistolik kan basıncı değışiminde istatistiksel olarak fark bulundu (*p*<0,001).

Ortalama sistolik kan basıncı başlangıç anı 143,63 ± 17,14, 6. ay 137,79 ± 15,32, 12. ay 137,45 ± 14,71, 24. ay 136,40 ± 12,83 olarak tespit edildi. Başlangıç ile 6. ay, 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (başlangıç ile 6. ay ve 12. ay karşılaştırıldığında *p*<0,001, başlangıç ile 24. ay karşılaştırıldığında *p*<0,01). 6. ay ile 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (*p*>0,05). 12. ay ile 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (*p*>0,05).

Eksenatid kullanımı ile diyastolik kan basıncı değışiminde istatistiksel olarak fark bulundu (*p*<0,001).

Ortalama diyastolik kan basıncı başlangıç anı 88,41 ± 9,13, 6. ay 84,51 ± 8,98, 12. ay 83,70 ± 7,74, 24. ay 84,58 ± 6,69 olarak izlendi. Başlangıç ile 6. ay, 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (*p*<0,001). 6. ay ile 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (*p*>0,05). 12. ay ile 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (*p*>0,05).

Eksenatid kullanımı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı değışkenleri tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13 - Eksenatid kullanımı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı değişkenleri			<i>p</i> değeri 0,001	
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmhg)	BAŞLANGIÇ	143,63 ± 17,14 Min: 200 Max: 100	Başlangıç ile 6.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
	6. AY	137,79 ± 15,32 Min: 90 Max: 200	Başlangıç ile 12.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
			Başlangıç ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,01
	12. AY	137,45 ± 14,71 Min: 110 Max: 180	6.ay ile 12.ay karşılaştırılması	<i>p</i> >0,05
			6.ay ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> >0,05
	24. AY	137,18 ± 12,83 Min: 110 Max: 180	12.ay ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> >0,05
			<i>p</i> değeri 0,000	
DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmhg)	BAŞLANGIÇ	88,41 ± 9,13 Min: 70 Max: 120	Başlangıç ile 6.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
	6. AY	84,51 ± 8,98 Min: 60 Max: 110	Başlangıç ile 12.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
			Başlangıç ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
	12. AY	83,70 ± 7,74 Min: 70 Max: 100	6.ay ile 12.ay karşılaştırılması	<i>p</i> >0,05
			6.ay ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> >0,05
	24. AY	84,58 ± 6,69 Min: 70 Max: 100	12.ay ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> >0,05

Eksenatid kullanımı ile ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,002$).

Başlangıç ile 6. ay, 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (başlangıç ile 6. ay ve 12. ay karşılaştırıldığında $p<0,001$, başlangıç ile 24. ay karşılaştırıldığında $p<0,01$). 6. ay ile 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). 12. ay ile 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Eksenatid kullanımı ile AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,026$).

Başlangıç ile 6. ay, 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,01$). 6. ay ile 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). 12. ay ile 24. ay verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Eksenatid kullanımı ile ALT ve AST değişkenleri tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14 - Eksenatid kullanımı ile ALT ve AST değişkenleri			<i>p</i> değeri 0,002	
ALT (U/L)	BAŞLANGIÇ	25,24 ± 16,06 Min: 5 Max: 121	Başlangıç ile 6.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
			Başlangıç ile 12.ay karşılaştırılması	$p<0,001$
	6. AY	21,62 ± 19,00 Min: 8 Max: 86	Başlangıç ile 24.ay karşılaştırılması	$p<0,01$
			6.ay ile 12.ay karşılaştırılması	$p>0,05$
	12. AY	20,36 ± 17,00 Min: 6 Max: 71	6.ay ile 24.ay karşılaştırılması	$p>0,05$
			12.ay ile 24.ay karşılaştırılması	$p>0,05$
	24. AY	18,50 ± 16,50 Min: 8 Max: 41		
AST (U/L)			<i>p</i> değeri 0,026	
	BAŞLANGIÇ	22,20 ± 11,70 Min: 9 Max: 95	Başlangıç ile 6.ay karşılaştırılması	$p<0,01$
			Başlangıç ile 12.ay karşılaştırılması	$p<0,01$
	6. AY	19,68 ± 8,68 Min: 7 Max: 89	Başlangıç ile 24.ay karşılaştırılması	$p<0,01$
			6.ay ile 12.ay karşılaştırılması	$p>0,05$
	12. AY	19,12 ± 7,16 Min: 9 Max: 57	6.ay ile 24.ay karşılaştırılması	$p>0,05$
			12.ay ile 24.ay karşılaştırılması	$p>0,05$
	24. AY	17,48 ± 5,24 Min: 10 Max: 37		

Eksenatid kullanımı ile total kolesterol değerlerinde ($p=0,947$), LDL kolesterol değerlerinde ($p=0,993$), HDL değerlerinde ($p=0,523$) ve Trigliserid değerlerinde ($p=0,245$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Eksenatid kullanımı ile total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid değişkenleri tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15 - Eksenatid kullanımı ile lipid profili değişkenleri			<i>p</i> değeri
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)	BAŞLANGIÇ	205,30 ± 44,09 Min: 101 Max: 342	$p=0,947$
	6. AY	204,96 ± 49,75 Min: 111 Max: 345	
	12. AY	199,74 ± 45,40 Min: 98 Max: 327	
	24. AY	199,95 ± 43,48 Min: 119 Max: 309	
LDL (mg/dl)	BAŞLANGIÇ	117,25 ± 35,55 Min: 43 Max: 246	$p=0,993$
	6. AY	115,51 ± 39,89 Min: 47 Max: 221	
	12. AY	112,43 ± 35,64 Min: 42 Max: 225	
	24. AY	111,79 ± 34,34 Min: 47 Max: 186	
HDL (mg/dl)	BAŞLANGIÇ	46,55 ± 11,38 Min: 22 Max: 90	$p=0,523$
	6. AY	45,87 ± 9,59 Min: 16 Max: 78	
	12. AY	47,69 ± 10,63 Min: 28 Max: 80	
	24. AY	47,50 ± 11,46 Min: 27 Max: 87	

TRİGLİSERİD (mg/dl)	BAŞLANGIÇ	213,54 ± 121,59 Min: 63 Max: 705	p=0,245
	6. AY	219,90 ± 145,26 Min: 50 Max: 953	
	12. AY	190,30 ± 157,00 Min: 57 Max: 688	
	24. AY	198,75 ± 106,37 Min: 57 Max: 645	

İnsülin kullanımı bulunan hastalarda ekstenatid kullanımı ile kilo ve beden kitle indeksi değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Başlangıç ile 6. ay, 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında kilo ortalamasının $104,55 \pm 16,06$ 'dan sırasıyla 6.ay $97,64 \pm 15,77$, 12. ay $93,62 \pm 16,96$, 24. ay $92,85 \pm 16,35$ 'e gerilediği, VKİ ortalamasının $40,42 \pm 5,43$ 'den sırasıyla $37,80 \pm 5,85$, $35,95 \pm 5,59$, $35,30 \pm 5,44$ gerilediği görüldü.

Başlangıç ile 6. ay, 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında kilo ve VKİ'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (başlangıç ile 6. ay ve 12. ay karşılaştırıldığında $p<0,001$, başlangıç ile 24. ay karşılaştırıldığında $p<0,01$).

6. ay ile 12. ay ve 24. ay verileri karşılaştırıldığında kilo ve VKİ'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (6.ay ile 12.ay karşılaştırıldığında $p<0,01$, 6.ay ile 24. ay karşılaştırıldığında $p<0,05$).

12. ay ile 24. ay verileri karşılaştırıldığında ise kilo ve VKİde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Ekstenatid kullanımı ile insülin kullanan hastaların kilo, vücut kitle indeksi değişkenleri tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16 - İnsülin kullanımı bulunan hastaların eksenatid kullanımı ile kilo ve vücut kitle indeksi değişkenleri			<i>p</i> değeri 0,000	
KİLO (kg)	BAŞLANGIÇ	104,55 ± 16,06 Min: 70 Max: 140	Başlangıç ile 6.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
	6. AY	97,64 ± 15,77 Min: 63 Max: 126	Başlangıç ile 12.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
			Başlangıç ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,01
	12. AY	93,62 ± 16,96 Min: 61 Max: 126	6.ay ile 12.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,01
			6.ay ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,05
	24. AY	92,85 ± 16,35 Min: 61 Max: 115	12.ay ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> >0,05
VÜCUT KİTLE ENDEKSİ (kg/m ²)	BAŞLANGIÇ	40,42 ± 5,43 Min: 35,06 Max: 54,22	Başlangıç ile 6.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
	6. AY	37,80 ± 5,85 Min: 31,57 Max: 51,84	Başlangıç ile 12.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,001
			Başlangıç ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,01
	12. AY	35,95 ± 5,59 Min: 29,38 Max: 47,56	6.ay ile 12.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,01
			6.ay ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> <0,05
	24. AY	35,30 ± 5,44 Min: 27,92 Max: 43,76	12.ay ile 24.ay karşılaştırılması	<i>p</i> >0,05

Toplanan verilere göre insülin kullanımı bulunan hastalarda eksenatid kullanımı ile HbA1C değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (*p*=0,443).

Eksenatid kullanımı ile insülin kullanan hastaların HbA1C değişkeni tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17 - İnsülin kullanımı bulunan hastaların ekstenatid kullanımı ile HbA1C değişkeni			<i>p</i> değeri
HbA1C (%)	BAŞLANGIÇ	8,35 ± 1,71 Min: 6,5 Max: 12,2	<i>p</i> =0,443
	6. AY	7,96 ± 1,50 Min: 5,6 Max: 11,9	
	12. AY	7,72 ± 1,41 Min: 6,2 Max: 11,5	
	24. AY	7,80 ± 1,40 Min: 6,1 Max: 10,5	

Ekstenatid ile beraber insülin kullanımı bulunan hastalarda ana gruptaki kadar anlamlı kilo değişimi izlenmiştir ($p < 0,001$). Ancak HbA1C değişkeninde anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Tip 2 diyabet ve obezite dünya ve ülkemizde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ülkemizde, nüfusun %13,7'sinden fazlası tip 2 diyabetten etkilenmekte ve ek olarak nüfusun %28,7'sinde prediyabet görülmektedir (1). Nüfusun %31,2'si obez, %37,5'u ise fazla kiloludur ve tip 2 diyabeti bulunan hastaların %59'unun obezitesinin, %31'nin ise fazla kilosunun olduğu gözlenmektedir (1). Kilo kaybı tip 2 diyabetin gelişmesini önlemekte ve tip 2 diyabet tanılı hastalarda insülin direncinin düzelmesini sağlamaktadır (41).

Bu bulgular altında tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan GLP-1 Reseptör agonistleri hem glisemik kontrol üzerinde olan etkileri hem kilo kaybı sağlamalarıyla, çoğunluğu obez ve fazla kilolu olan tip 2 diyabet hastalarında ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızda günde 2 defa 10 mcg subkutan eksanatid tedavisinin etkileri incelendi.

Tüm hastalarda eksanatid, kilo üzerinde başlangıç anı ortalama kilo $107,34 \pm 19,3$ kg'den 6. ayda ortalama 7,04 kg istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağladığı ($p < 0,001$) ve 12. ayda kilo düşüşünün istatistiksel olarak anlamlı ortalama 9,62 kg'a ulaştığı izlendi ($p < 0,001$). 24. ayda sağlanan düşüşün korunduğu izlendi ($p < 0,001$) (Tablo 10).

Tüm hastalarda eksanatid, VKİ üzerinde başlangıç anı ortalama VKİ $41,64 \pm 7,47$ kg/m²'den 6. ayda ortalama 2,7 kg/m² istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağladığı ($p < 0,001$) ve 12. ayda VKİ düşüşünün istatistiksel olarak anlamlı ortalama 3,9 kg/m² ulaştığı izlendi ($p < 0,001$). 24. ayda sağlanan düşüşün korunduğu izlendi ($p < 0,001$) (Tablo 10).

Çalışmamızda kilo kaybı ve VKİ düşüşünün benzer çalışma ortalamalarından daha fazla olduğu görülmüştür. Bunda etken olarak çalışmamıza alınan tüm hastaların VKİ'lerinin 35 kg/m² üzerinde olmasının önemli bir etkisi vardır. Başlangıç ortalama kilo ve VKİ benzer

çalışmalara göre yüksektir. Örnek olarak Ratner RE ve arkadaşlarının (88) prospektif çalışmasında 82 haftalık eksenatid kullanımı ile VKİ 30 kg/m² altında olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybı $2,3 \pm 0,8$ kg, VKİ 30 kg/m² üstünde olan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybı $6,9 \pm 0,8$ kg olarak saptanmış . Klonoff DC ve arkadaşlarının prospektif (91) çalışmasında da VKİ > 40 kg/m² olan 22 hastada kiloda istatistiksel olarak anlamlı $6,7 \pm 1,6$ kg düşüş izlenmiş.

Ek olarak çalışmamızda 69 hastanın SGLT-2 inhibitörü, 27 hastanın orlistat, 33 hastanın insülin, 10 hastanın pioglitazon kullanımının olması ve istatistiksel incelemede beraber hesaplanmalarının kilo ve VKİ üzerine etkisi olabilir.

İnsülinle beraber eksenatid kullanan hasta grubunda kilo üzerinde başlangıç anı ortalama kilo $104,55 \pm 16,06$ kg'den 6. ayda ortalama $6,91$ kilo istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağladığı ($p < 0,001$) ve 12. ayda kilo düşüşünün istatistiksel olarak anlamlı ortalama $10,93$ kg'a ulaştığı izlendi ($p < 0,01$). 24. ayda sağlanan düşüşün korunduğu izlendi ($p < 0,05$) (Tablo 16).

VKİ üzerinde ise başlangıç anı ortalama VKİ $40,42 \pm 5,43$ 'den 6. ayda ortalama $2,92$ kg/m² istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağladığı ($p < 0,001$) ve 12. ayda VKİ düşüşünün istatistiksel olarak anlamlı ortalama $4,47$ kg/m²'ye ulaştığı izlendi ($p < 0,01$). 24. ayda sağlanan düşüşün korunduğu izlendi ($p < 0,05$) (Tablo 16).

İnsülin kullanan grupta kilo kaybı ve VKİ düşüşü genel grup ile korele izlendi. Nayak UA ve arkadaşlarının (92) prospektif çalışmasında insülin tedavisine ek olarak verilen eksenatid tedavinin etkisi incelenmiş. Bu çalışmada başlangıç ortalama VKİ $43,2 \pm 6,7$ kg/m² ve kilo $121,8 \pm 20,1$ kg olup bizim çalışmamız ile koreledir. Çalışmada 103 hasta 6 ay, 57 hasta 12 ay tedaviyi tamamlamış. 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı ortalama $10,7 \pm 5,7$ kg ve 12. ayda $12,8 \pm 7,5$ kg istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiş. Bu bulgular bizim çalışmamız ile koreledir. Benzer başka çalışmalarda kilo ve vki düşüşü daha azdır. Bunda etken olarak tedavinin yüksek kilo ve yüksek VKİ ile başlanmış olması, insülin kullanımı olan hasta sayısının 6 ay ve altı eksenatid kullanımında 33, 7-12 ay arası kullanımda 21, 13 ay ve üzeri kullanımda 13 olup değerlendirilen sayının az olması ve hastaların çoğunluğunun (%72,7) sadece bazal insülin kullanıyor olması gösterilebilir.

Tüm hastalarda eksenatid, HbA1C üzerinde başlangıç anı ortalama HbA1C düzeyi $7,45 \pm 1,5$ 'den 6. ayda ortalama $0,63$ 'lük düşüş sağladığı izlendi ($p < 0,001$). 12. ve 24. aylarda sağlanan düşüşün korunduğu izlendi ($p < 0,001$) (Tablo 11).

Çalışmamızda HbA1C düşüş benzer çalışma ortalamalarında daha az olduğu görülmüştür. Bunda etken olarak benzer çalışmalara göre başlangıç ortalama HbA1C değerinin düşük olması, benzer çalışmalara nazaran ekstenatid tedavisinin sadece monoterapiye ek olarak değil, iki veya daha fazla antihiperглиsemik tedavi alan hastalara da eklenmiş olması gösterilebilir. Benzer çalışmalarla korele olarak HbA1C düşüşü ilk 6 ayda yüksek oranda olmuş ve devamında düşüş korunmuştur. Örnek olarak Klonoff DC ve arkadaşlarının (91) prospektif çalışmasında, çalışmanın 12. haftasında HbA1C’de istatistiksel olarak anlamlı $1,1 \pm 0,1$ düşüş izlenmiş ve düşüş 3 yıl korunmuş. HbA1C değeri %9’un altında ortalama %7,8 olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı %0,6 düşüş izlenmiş. HbA1C değeri %9’un üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ortalama %9,7 olan hasta grubunda %2,1 düşüş izlenmiş. Buse JB ve arkadaşlarının (93) prospektif çalışmasında, ortalama HbA1C %7,8 olan 217 hastada ekstenatid tedavisi ile 2 yılın sonunda istatistiksel olarak anlamlı %0,9 düşüş izlenmiş. HbA1C ortalaması %9,7 olan 70 hastada ise istatistiksel olarak anlamlı ortalama %2 düşüş izlenmiş.

İnsülinle beraber ekstenatid kullanan hasta grubunda HbA1C üzerinde istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmedi ($p=0,443$) (Tablo 17). Nayak UA ve arkadaşlarının (92) prospektif çalışmasında insülin tedavisine ek olarak verilen ekstenatid tedavinin etkisi incelenmiş. Çalışmada 103 hasta 6 ay, 57 hasta 12 ay tedaviyi tamamlamış. HbA1C değerinde 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiş ancak düşüş korunmamakla beraber başlangıç ile 6. ve 12. aylar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiş. Bu çalışmada insülin dozlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler yapılmış ve HbA1C üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olmaması insülin dozlarında sağlanan düşüşle ilişkili olarak değerlendirilmiş. Bizim çalışmamızda insülin tedavisine ek olarak verilen ekstenatid tedavisinde insülin dozlarının değişiminin ve ek olarak alınan oral antidiyabetik tedavilerinin takip edilmemiş olması istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmamasında etkili olabilir. Ek olarak çalışmamızdaki insülin kullanan hasta sayısının az olması ve başlangıç HbA1C ortalamasının düşük olması da etken olarak gösterilebilir.

Açlık plazma glukozu üzerinde başlangıç anı ortalama açlık plazma glukozu $149,41 \pm 50,15$ mg/dl’den 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı ortalama $11,88$ mg/dl düşüş sağladığı izlendi ($p<0,001$). 12. ve 24. aylarda sağlanan düşüşün korunduğu izlendi ($p<0,001$) (Tablo 12).

Çalışmamızda ekstenatid kullanımı ile açlık plazma glukozunda izlenen düşüş benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında düşüşün az izlendiği çalışmalarla korele olduğu izlendi. Drucker DJ ve arkadaşlarının (94) prospektif çalışmasında 295 hastada haftalık ekstenatid ile günde 2 defa ekstenatid karşılaştırılmış. Çalışmada başlangıç ortalama APG 162 ± 36 mg/dl

olarak izlenmiş ve 30. haftada günde 2 defa ekzenatid kolunda APG’de istatistiksel olarak anlamlı 25 mg/dl düşüş izlenmiş. Buse JB ve arkadaşlarının (95) prospektif çalışmasında 377 hastada sülfonilüre monoterapisine ek verilen ekzenatid tedavisi ile 30. haftada APG’de istatistiksel olarak anlamlı $10,8 \pm 5,4$ mg/dl düşüş izlenmiş. Çalışmamızdaki APG düşüşünün az olmasında başlangıç ortalama APG’nin düşük olması önemli bir etkidir. Benzer çalışmalarla korele olarak APG düşüşü ilk 6 ayda yüksek oranda olmuş ve devamında düşüş korunmuştur.

Sistolik kan basıncı üzerinde başlangıç anı ortalama sistolik kan basıncı $143,63 \pm 17,14$ mmhg’dan 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı ortalama 5,84 mmhg düşüş sağladığı izlendi ($p<0,001$). 12. ve 24. aylarda sağlanan düşüşün korunduğu izlendi (12. ay $p<0,001$ ve 24. ay $p<0,01$) (Tablo 13).

Diyastolik kan basıncı üzerinde başlangıç anı ortalama diyastolik kan basıncı $88,41 \pm 9,13$ mmhg’dan 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı ortalama 3,9 mmhg düşüş sağladığı izlendi ($p<0,001$). 12. ve 24. aylarda sağlanan düşüşün korunduğu izlendi ($p<0,001$) (Tablo 13).

Ekzenatid kullanımının sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürme miktarı için benzer çalışmalarda farklı sonuçlar vardır. Bizim çalışmamız düşüşün yüksek olduğu çalışmalarla korele izlendi. Örnek olarak Ratner RE ve arkadaşlarının (88) prospektif çalışmasında 82 haftalık ekzenatid kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı sistolik kan basıncında 6,3 mmhg, diyastolik kan basıncında 4,1 mmhg düşüş saptanmış. Çalışmamızdaki sistolik ve diyastolik kan basıncı düşüşlerinin yüksek olmasında başlangıç sistolik ve diyastolik kan basınçlarının yüksek olması bunun yanında özellikle 2 yıllık takip içerisinde antihipertansif tedavilerin değiştirilmiş olmasının etkisi vardır.

ALT üzerinde başlangıç anı ortalama ALT $25,24 \pm 16,06$ U/L’den 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı ortalama 3,62 U/L düşüş sağladığı izlendi ($p<0,001$). 12. ve 24. aylarda sağlanan düşüşün korunduğu izlendi (12. ay $p<0,001$ ve 24. ay $p<0,01$) (Tablo 14).

AST üzerinde başlangıç anı ortalama AST $22,20 \pm 11,70$ U/L’den 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı ortalama $2,52 \pm 3,02$ U/L düşüş sağladığı izlendi ($p<0,01$). 12. ve 24. aylarda sağlanan düşüşün korunduğu izlendi ($p<0,01$) (Tablo 14).

Ekzenatid kullanımının ALT ve AST düzeyi üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı veya istatistiksel olarak anlamlı düşüşler yaptığı çalışmalar bulunmaktadır. Örnek olarak Klonoff DC ve arkadaşlarının (91) prospektif çalışmasında ALT değeri bazal seviye 30 ± 1 IU/L’den 3 yıl sonunda istatistiksel olarak anlamlı 4,5 IU/L düşüş izlenmiş. AST değerinde anlamlı değişiklik saptanmamış. Buse JB ve arkadaşlarının (93) prospektif çalışmasında tedavide 2 yılı tamamlayan hastalarda ALT’de istatistiksel olarak anlamlı 5,3 U/L düşüş, AST’de

istatistiksel olarak anlamlı 2,0 U/L düşüş izlenmiş. Çalışmada ALT ve AST değerleri normal olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmemiş, ALT ve AST değerleri yüksek olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiş (ALT başlangıç 38 ± 1 U/L'den istatistiksel olarak anlamlı 11 ± 1 U/L düşüş.) ve bu grupta daha fazla kilo kaybı izlenmiş. Çalışmamızda başlangıç ALT ve AST değerlerimiz benzer çalışmalarla korele olmakla beraber çalışmamızın kadın hasta oranı yüksektir (%78,9). Buna bağlı çalışmamızda göreceli olarak başlangıç ALT ve AST yüksekliği söz konusudur ve çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmasında yüksek kilo kaybıyla beraber etken olduğu düşünülmüştür. ALT ve AST değerlerinin düşüşü kilo kaybı, obezite, tip 2 diyabet ve hepatosteatoz arasındaki ilişkiyle açıklanabilir. Tip 2 diyabet ve obezitenin beraber seyrettiği hastalarda yüksek oranda hepatosteatoz görülmektedir ve buna ALT, AST yüksekliği eşlik etmektedir. Bu hasta grubun çoğunda kiloda %5 ile 10 arası kayıp ile hastalık remisyona girmekte ve ALT, AST değerlerinde normalleşme izlenmektedir (96). Ek olarak çalışmamızın ilk 6 ay içerisinde görülen ALT, AST değerlerindeki düşüş ve sonrasında düşüşün korunması, düşüş izlenen benzer çalışmalarla koreledir.

Total kolesterol ($p=0,947$), LDL ($p=0,993$), HDL ($p=0,523$), Trigliserid ($p=0,245$) üzerinde istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmedi (Tablo 15).

Eksenatid kullanımı ile farklı çalışmalarda lipid profilinde iyileşme izlenmiştir. Örnek olarak Klonoff DC ve arkadaşlarının (91) 3 yıl üzerinde eksenatid kullanımının incelendiği prospektif çalışmasının 151 kişilik lipid parametrelerinin takip edildiği grupta trigliserid bazal değer $225,1 \pm 11,6$ 'dan istatistiksel olarak anlamlı $44,4 \pm 12,1$ mg/dl düşüş, Total kolesterol bazal değer $184,4 \pm 3$ 'den istatistiksel olarak anlamlı $10,8 \pm 3,1$ mg/dl düşüş, HDL kolesterol baza değer $38,6 \pm 0,8$ 'den istatistiksel olarak anlamlı $8,5 \pm 0,6$ mg/dl artış, LDL kolesterol bazal değer $113,7 \pm 2,7$ 'den istatistiksel olarak anlamlı $11,8 \pm 2,9$ mg/dl düşüş raporlanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda çalışmamızdaki gibi istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Örnek olarak Nauck MA ve arkadaşlarının (97) 502 hastada metformin ve sülfonilüre kombinasyon tedavisine ek olarak verilen eksenatid tedavisinin 52 haftalık takibinde lipid profilinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamış. DeFronzo RA ve arkadaşlarının (85) 272 metformin kullanan hastaya ek verilen eksenatid tedavisinin 30 hafta sonunda lipid profilinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yapmadığı görülmüştür. Çalışmamız açısından hastaların statin ve/veya fibrat türevi tedavi kullanımlarının (tedavi başlangıç anında kullanımları, tedavi süresince dahil edilme veya kesilmeleri gibi) dahil edilmemiş olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasında önemli bir etken olabilir.

Çalışmamızla benzer olarak günde 2 defa ekstenatid etkisini inceleyen ve tartışmada karşılaştırdığımız çalışmaların bulguları incelenmiştir.

Klonoff DC ve arkadaşlarının metformin ve/veya sülfonilüre kullanan 217 hastada yaptığı 3 yıl üzerinde ekstenatid kullanımı prospektif çalışmasında ortalama değerler %67 erkek, yaş 58 ± 10 yıl, tip 2 diyabet süresi 96 ± 72 ay, kilo 99 ± 18 kg, VKİ 34 ± 5 kg/m², HbA1C %8,2 \pm 1,0, APG 172 ± 45 mg/dl olarak belirtilmiş. Çalışmanın 12. haftasında HbA1C’de istatistiksel olarak anlamlı $1,1 \pm 0,1$ düşüş izlenmiş ve düşüş 3 yıl korunmuş. HbA1C değeri %9’un altında ortalama %7,8 olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı %0,6 düşüş izlenmiş. HbA1C değeri %9’un üzerinde ortalama %9,7 olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı %2,1 düşüş izlenmiş. Çalışmanın 12. haftasında APG’de istatistiksel olarak anlamlı $22,9 \pm 2,7$ mg/dl düşüş izlenmiş ve düşüş 3 yıl korunmuş. Kiloda istatistiksel olarak anlamlı $5,3 \pm 0,4$ kg düşüş izlenmiş ve 3 yıl boyunca korunmuş (ilk 12 haftada $1,6 \pm 0,2$ kg düşüş). VKİ < 30 kg/m² (n = 63) olan hastalarda kilo düşüşü 3.9 ± 0.7 kg, VKİ ≥ 30 kg/m² (n = 154) olan hastalarda ise kilo düşüşü 5.8 ± 0.5 kg olarak izlenmiş. Ek olarak 151 kişilik alt grupta VKİ > 40 kg/m² (n = 22) olan hastalarda kiloda istatistiksel olarak anlamlı $6,7 \pm 1,6$ kg düşüş izlenmiş. ALT değeri bazal seviye 30 ± 1 IU/L’ den 3 yıl sonunda istatistiksel olarak anlamlı $4,5$ IU/L düşüş izlenmiş. AST değerinde istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamış. 151 kişilik alt grupta lipid profili ve kan basıncı değerleri incelenmiş. Trigliserid bazal değer $225,1 \pm 11,6$ ’dan istatistiksel olarak anlamlı $44,4 \pm 12,1$ mg/dl düşüş, Total kolesterol bazal değer $184,4 \pm 3$ ’den istatistiksel olarak anlamlı $10,8 \pm 3,1$ mg/dl düşüş, HDL kolesterol bazal değer $38,6 \pm 0,8$ ’den istatistiksel olarak anlamlı $8,5 \pm 0,6$ mg/dl artış, LDL kolesterol bazal değer $113,7 \pm 2,7$ ’den istatistiksel olarak anlamlı $11,8 \pm 2,9$ mg/dl düşüş raporlanmıştır. Sistolik kan basıncı bazal değer $129,3 \pm 1,0$ ’dan istatistiksel olarak anlamlı $3,5 \pm 1,2$ mmhg ve diyastolik kan basıncı bazal değer $79,2 \pm 0,6$ ’dan istatistiksel olarak anlamlı $3,3 \pm 0,8$ mmhg düşüş izlenmiştir. Kilo, HbA1C, ALT, Lipid profili değişkenlerinin hepsinde yüksek VKİ’li hastalarda ekstenatid kullanımı ile daha yüksek iyileşme oranları sağladığı görülmüştür. Kilo kaybının yüksek olduğu hastalarda da trigliserid, HDL kolesterol ve sistolik-diyastolik kan basıncı iyileşme düzeylerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir (91). Çalışmamızla karşılaştırıldığında ortalama VKİ ve HbA1C değerleri benzer olan hastalarda tedavi ile korele yarar görülmüştür.

Ratner RE ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında 82 haftalık ekstenatid tedavisi incelenmiştir. Tedavinin 6. ayında istatistiksel olarak anlamlı HbA1C’de $1 \pm 0,1$, kiloda $3 \pm 0,6$ kg, açlık plazma glukozunda 23 ± 4 mg/dl düşüş sağlandığı raporlanmıştır. Tedavinin 12. ayında kilo kaybı $4 \pm 0,6$ kg’a ulaşmıştır. Tedavinin 20. ayında değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı

düşüşleri HbA1C %1,3 ± 0,1, kilo kaybı 5,3 ± 0,8, açlık plazma glukoza 31 ± 4 mg/dl olarak saptanmış. Ek olarak istatistiksel olarak anlamlı LDL kolesterolde 4,4 mg/dl, total kolesterolde 7,3 mg/dl, trigliseridde 7,3 mg/dl düşüş, HDL kolesterolde 4,5 mg/dl artış saptanmış. Sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı 6,3 mmhg, diyastolik kan basıncında 4,1 mmhg düşüş saptanmış. VKİ 30 kg/m² altında kiloda 2,3 ± 0,8 kg, 30 kg/m² üstünde 6,9 ± 1,1 kg düşüş izlenmiş (88). Çalışmamızla karşılaştırıldığında VKİ benzer grupla kilo kaybı koreledir.

Nauck MA ve arkadaşları 502 hastada metformin ve sülfonilüre kombinasyon tedavisine ek verilen günde 2 defa subkutan eksanatid ile bifazik insülin tedavilerinin etkinliği prospektif olarak karşılaştırılmış. Çalışmada tedavi öncesi ortalama değerler tip 2 diyabet tanı süresi 120 ± 72 ay, kilo 96 ± 13, VKİ 30,4 ± 4,1 kg/m², HbA1C %8,6 ± 1 olarak izlenmiş. 52 haftanın sonunda eksanatid kullanan kolda istatistiksel olarak anlamlı HbA1C'de %1,04 ± 0,07, kiloda 3 ± 0,2 kg, APG'de 32 ± 3,6 mg/dl düşüş izlenmiş. Lipid profilinde anlamlı değişiklik izlenmemiş. Sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı 5 ± 15 mmhg, diyastolik kan basıncında 2 ± 10 mmhg düşüş izlenmiş (97). Çalışmamızla karşılaştırıldığında lipid ve kan basıncı bulguları koreledir. Kilo ve HbA1C değişim miktarları farklı izlenmiş olup tedavi başlangıcı değerlerinin farklılığı bunda etkindir.

Drucker DJ ve arkadaşlarının çalışmasında 295 hastada günde 2 defa eksanatid ile haftalık eksanatid tedavisi 30 hafta sonunda karşılaştırılmış. Çalışmanın ortalama değerleri %42 kadın, yaş 55 yıl, tip 2 diyabet tanı süresi 80 ± 60 ay, VKİ 34 kg/m², kilo 102 ± 20 kg, HbA1C %8,3 ± 1, APG 162 ± 36 mg/dl olarak izlenmiş. 30 haftanın sonunda günde 2 defa subkutan eksanatid uygulaması sonrası istatistiksel olarak anlamlı HbA1C'de %1,5, kiloda 3,6 kg, APG'de 25 ml/dl, trigliserid düzeyinde 166,5 mg/dl ortalamaya göre %11 düşüş, sistolik kan basıncında 4,7 mmhg düşüş, diyastolik kan basıncında 1,7 mmhg düşüş izlenmiş (94). Çalışmamızla karşılaştırıldığında kilo ve HbA1C değişim miktarları farklı izlenmiş olup tedavi başlangıcı değerlerinin farklılığı bunda etkindir.

Blevins T ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında 252 hastada günde 2 defa subkutan eksanatid ile haftalık eksanatid 24 hafta sonunda karşılaştırılmış. Çalışmanın ortalama değerleri kilo 96 ± 20 kg, HbA1C %8,4 ± 1,2, APG 171 ± 47 mg/dl olarak izlenmiş. 24 haftanın sonunda günde 2 defa subkutan eksanatid uygulaması kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı HbA1C'de %0,9, kiloda 1,4 kg, APG'de 12 ml/dl düşüş izlenmiş. Lipid profilinde anlamlı değişiklik izlenmemiş. Sistolik kan basıncında 1,2 ± 1,1 düşüş, diyastolik kan basıncında değişiklik izlenmemiş (98). Çalışmamızla karşılaştırıldığında bulgular kilo kaybı miktarı dışında korele izlenmiştir.

Buse JB ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında 377 hastada sülfonilüre monoterapisine ek verilen günde 2 defa subkutan eksetatid etkinliği incelenmiş. Çalışmada tedavi öncesi ortalama değerler %60 erkek, yaş 55 ± 11 yıl, VKİ 33 ± 6 kg/m², HbA1C $8,6 \pm 1,2$ olarak izlenmiş. 30 haftanın sonunda istatistiksel olarak anlamlı HbA1C'de $0,86 \pm 0,11$, kiloda $1,6 \pm 0,3$ kg, APG'de $10,8 \pm 5,4$ mg/dl düşüş izlenmiş. Lipid profilinde anlamlı değişiklik saptanmamış (95). Çalışmamızla karşılaştırıldığında bulgular koreledir. Kilo kaybı çalışmamıza oranla azdır, etken olarak başlangıç VKİ düşüklüğü gösterilebilir.

DeFronzo RA ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında 272 hastada metformin monoterapisine ek verilen günde 2 defa subkutan eksetatid etkinliği incelenmiş. Çalışmada tedavi öncesi ortalama değerler yaş 53 ± 10 yıl, VKİ $34,2 \pm 5,9$ kg/m², HbA1C $8,2 \pm 1,1$ olarak izlenmiş. 30 haftanın sonunda istatistiksel olarak anlamlı HbA1C'de $0,78 \pm 0,1$, kiloda $2,8 \pm 0,5$ kg, APG'de $10,8 \pm 3,6$ mg/dl düşüş izlenmiş. Lipid profilinde anlamlı değişiklik saptanmamış (85). Çalışmamızla karşılaştırıldığında bulgular koreledir. Kilo kaybı çalışmamıza oranla düşüktür çalışmanın başlangıç VKİ düşüklüğü etken olarak gösterilebilir.

Kendall DM ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında 733 hastada metformin ve sülfonilüre kombinasyon tedavisine ek verilen günde 2 defa subkutan eksetatid etkinliği incelenmiş. Çalışmada tedavi öncesi ortalama değerler yaş 55 ± 10 yıl, VKİ $33,6 \pm 5,7$ kg/m², HbA1C $8,5 \pm 1$ olarak izlenmiş. 30 haftanın sonunda istatistiksel olarak anlamlı HbA1C'de $0,8 \pm 0,1$, kiloda $1,6 \pm 0,2$ kg, APG'de $10,8 \pm 3,6$ mg/dl düşüş izlenmiş (99). Çalışmamızla karşılaştırıldığında kilo kaybı oranı dışında bulgular koreledir, çalışmamızda VKİ yüksekliği kilo kaybı farkında etkindir.

Eksetatid tedavisinin etkinliği üzerine ülkemizdeki yapılan çalışmalar incelenmiştir.

Kılınç F ve arkadaşlarının (100) metformine ek oral antidiyabetik veya insülin kullanımı olan 26 hastaya eklenen eksetatid tedavisinin 6 aylık etkisi retrospektif olarak incelenmiş. Ortalama HbA1C $9,94 \pm 2,1$ 'den 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı $0,98$ düşüş izlenmiş. Ortalama $107 \pm 18,3$ kg'den 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı 7 kg düşüş izlenmiş. Çalışmada hasta sayısının az olması ve 6 ay ile sınırlı olması dikkat çekmiştir. Çalışmamızın 6.ay bulguları karşılaştırıldığında sonuçlar korele izlenmiştir.

Elbasan O ve arkadaşlarının (101) retrospektif olarak bariatrik cerrahi uygulanmış 25 hasta ve eksetatid tedavisi başlanmış 25 hasta retrospektif olarak karşılaştırılmış. Eksetatid tedavisi alan hasta grubunda 6. ayda başlangıç ortalama 118 kg'den (ortalama VKİ $41,8$ kg/m²) istatistiksel

olarak anlamlı 11,5 kg düşüş, HbA1C ortalama %8,3'den istatistiksel olarak anlamlı %0,8 düşüş izlenmiş. Açlık plazma glukozunda istatistiksel anlamlı değişim saptanmamış. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarında, ALT düzeyinde istatistiksel anlamlı düşüş izlenmiş. Total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserid ve AST değerlerinde istatistiksel anlamlı değişim saptanmamış. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında bulgular benzerdir, ancak çalışmanın 6 ay ile sınırlı olması ve hasta sayısının az olması nedeniyle tam karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif değerlendirme yapılmış olması, çalışmaya dahil edilen hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri uyumlarının sorgulanmamış olması, hastalar için aynı standart diyet rejimi uygulanmamış oluşu, statin, fibrat, antihipertansif kullanımlarının kısıtlanmamış olup hastaların 2 yıllık takiplerinde bu tedavilerin eklenmesi, çıkarılması veya doz artış verileri değerlendirilmemiş oluşunun lipid profili, kan basıncı, hepatik belirteç bulgularını etkileme olasılığı çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Çalışmamızda ülkemizdeki çalışmalardan farklı olarak daha uzun süreli takip yapılmış olması (43 hastada 1 yıla yakın tedavi, 84 hastada 2 yıla yakın tedavi), lipid profili, kan basıncı, hepatik hasar belirteçlerinin incelenmiş olması çalışmamızın avantajlarındandır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda eksenatid tedavisinin etkinliği vücut kitle indeksi, açlık plazma glukozu, HbA1C, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ALT ve AST üzerinde güçlü bir şekilde saptanmıştır. 2 yıla varan eksenatid tedavisi ile glisemik kontrolde, kan basıncında, hepatik hasar belirteçlerinde iyileşme ilk 6 ay içerisinde sağlanmış ve bu iyileşme tedavi boyunca korunmuştur. Kilo düşüşü ilerleyici olarak 1 yıla kadar devam etmiş ve tedavi boyunca korunmuştur. Diğer çalışmalarda olduğu gibi obezite derecesi ve HbA1C düzeyi arttıkça tedavi etkinliğinin arttığı görülmüştür.

Glisemik kontrol, kilo verdirici etki, kardiyovasküler risk faktörleri, hepatik belirteçler üzerine yararlı etkileri ele alındığında eksenatid tedavisi diyabet ve obeziteye bağlı sonlanımlara çok yönlü etkisi olan bir tedavi seçeneğidir. Dolayısıyla eksenatid tedavisi tip 2 diyabet ve obezitenin beraber eşlik ettiği olgularda etkin bir tercih olarak ön plana çıkmaktadır.

ÖZET

Amaç: Diabetes mellitus glukoz metabolizmasında kronik bozukluğa bağlı komplikasyonlar ve komorbiditeler ile seyreden dünya genelinde yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Hastalarının büyük çoğunluğunu tip 2 diyabet hastaları oluşturmakta ve hem ülkemizde hem de dünyada tip 2 diyabet hastalarının çoğunluğu fazla kilolu yada obezdir. GLP-1 Reseptör agonistleri tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ajanlardandır. Klinik çalışmalarda kilo ve glisemik kontrol üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir. Eksenatid grubun ilk üyesi olup GLP-1 reseptör analogudur. Doğal GLP-1 ile %53 homoloji gösterir ve DPP-4'e karşı dirençlidir. Çalışmamız günde 2 defa eksenatid kullanımının kilo, HbA1C, açlık plazma glukozu, lipid profili, kan basıncı, ALT, AST değişkenleri üzerindeki etkisini inceledik.

Metod: Çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde 2014 Ağustos-2021 Ağustos Tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takipli 199 hastanın verilerinin retrospektif olarak başlangıç anı, 6.ay, 12.ay ve 24. aylarda toplanmasıyla oluşturuldu.

Bulgular: Çalışmamızda yer alan 199 hastanın 157'si (%78,9) kadın, 43'ü (%8,4) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 51,93 ($\pm 10,15$ yıl) olup ortalama tip 2 diyabet tanı süresi ay olarak 105,98 ($\pm 68,34$ ay) izlendi. Eksenatid kullanım süresi ortalama 16,88 (12 ± 17 ay) olup 6 ay ve altında kullanan hasta sayısı 72 (%36,2), 7 ay ve 12 arası kullanan hasta sayısı 43 (%21,6), 13 ay ve üzeri kullanan hasta sayısı 84 (%42,2) olarak izlendi. Başlangıç anı ortalama değerleri kilo $107,34 \pm 19,30$ kg, VKİ $41,64 \pm 7,47$ kg/m², HbA1C % $7,45 \pm 1,50$, açlık plazma glukozu $149,41 \pm 50,15$ mg/dl, sistolik kan basıncı $143,63 \pm 17,14$ mmhg, diyastolik kan basıncı $88,41 \pm 9,13$ mmhg, ALT $25,24 \pm 16,06$ U/L, AST $22,20 \pm 11,70$ U/L olarak saptandı. 6. ayda kiloda ortalama 7,04 kg düşüş izlendi. 12. ayda düşüşün ortalama 9,62 kg ulaştığı sonrasında da 2 yıl sonuna kadar korunduğu görüldü ($p < 0,001$). 6. ayda ortalama olarak HbA1C'de %0,63 ($p < 0,001$), APG'de 11,88 mg/dl ($p < 0,001$), sistolik kan basıncında 5,84 mmhg ($p < 0,001$), diyastolik kan basıncında 3,9 mmhg ($p < 0,001$), ALT'de 3,62 U/L ($p < 0,001$), AST'de 2,52 U/L ($p < 0,01$) düşüş izlendi. Sonrasında düşüşlerin 2 yıl sonuna kadar korunduğu izlendi. 2 yıl süresince Lipid profili üzerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: 2 yıl veya daha az süreli eksenatid tedavisi glisemik kontrol, kilo kaybı, hepatik belirteç ve kan basıncı üzerinde iyileştirici etki göstermiştir.

EFFECTS OF EXENATIDE USAGE ON BODY WEIGHT, FASTING BLOOD SUGAR, LIPID PROFILE, AND HEMOGLOBIN A1C LEVELS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

SUMMARY

Aim: Diabetes mellitus is a widespread global public health issue characterized by chronic disturbances in glucose metabolism, and the majority of patients are comprised of individuals with type 2 diabetes, many of whom are overweight or obese, both in our country and worldwide. GLP-1 receptor agonists are among the agents used in the treatment of type 2 diabetes. Positive effects on weight and glycemic control have been reported in clinical trials. Exenatide, the first member of the GLP-1 RA class, is an analog of natural GLP-1, exhibiting a 53% homology, and it is resistant to DPP-4 degradation. In our study, we investigated the effects of twice daily exenatide treatment on weight, HbA1C, fasting plasma glucose, lipid profile, blood pressure, ALT and AST values.

Methods: The study was conducted by retrospectively collecting data from 199 patients who were followed up at the Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic between August 2014 and August 2021 at Namık Kemal University School of Medicine.

Results: Of the 199 patients included in our study, 157 (78.9%) were female, and 43 (21.6%) were male. The mean age of the patients was 51.93 (± 10.15 years), and the mean duration of type 2 diabetes was 105.98 (± 68.34 months). The average duration of exenatide use was 16.88 (12 ± 17 months), with 72 (36.2%) patient used for 6 months or less, 43 (21.6%) patient used for 7 to 12 months, and 84 (42.2%) patient used for 13 months or more. Baseline mean values were as follows: weight 107.34 ± 19.30 kg, BMI 41.64 ± 7.47 kg/m², HbA1C $7.45 \pm 1.50\%$, fasting blood glucose 149.41 ± 50.15 mg/dL, systolic blood pressure 143.63 ± 17.14 mmHg, diastolic blood pressure 88.41 ± 9.13 mmHg, ALT 25.24 ± 16.06 U/L, AST 22.20 ± 11.70 U/L. After 6 months of treatment, there was an average weight loss of 7.04 kg ($p < 0,001$), and by the 12th month, the average weight loss reached 9.62 kg ($p < 0,001$), and this reduction was maintained through 2 years ($p < 0.001$). After 6 months of treatment, there was an average reduction of 0.63% in HbA1C ($p < 0,001$), 11.88 mg/dL in fasting plasma glucose ($p < 0,001$), 5.84 mmHg in systolic blood pressure ($p < 0,001$), 3.9 mmHg in diastolic blood pressure ($p < 0,001$), 3.62 U/L in ALT ($p < 0,001$), and 2.52 U/L in AST ($p < 0,001$). These reductions were maintained through 2 years. No statistically significant difference was found through 2 years in the lipid profile.

Conclusion: A 2-year or shorter exenatide treatment has demonstrated an improvement in glycemic control, weight loss, hepatic markers, and blood pressure.

KAYNAKLAR

1. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, Demirci I, Barcin C, Kıyıcı S, Güldiken S, Öruk G, Ozgen Saydam B, Baldane S, Kutlutürk F, Küçükler FK, Deyneli O, Çetinarslan B, Sabuncu T, Bayram F, Satman I, & TEMD Study Group. Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Obesity Study). *Obesity facts* 2019 **12** 167–178.
2. Kathleen Dungan MD. Glucagon-like peptide 1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Uptodate*.
3. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L, & LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet* 2009 **374** 39–47.
4. Powers AC, Niswender KD, & Evans-Molina C. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. In *Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e*, Eds Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, & Jameson JL. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2022.
5. Jill P. Crandall HS. Chapter 216 Diabetes Mellitus, Goldman-Cecil Medicine, 216, 1490-1510.e3.
6. Magliano DJ, Boyko EJ, & IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS. Brussels: International Diabetes Federation,.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care* 2021 **44** S15–S33.
8. Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Freckmann G, Heinemann L, Nauck M, & Landgraf R. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2022 **130** S1–S8.
9. Kahn SE, Cooper ME, & Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet* 2014 **383** 1068–1083.
10. Stumvoll M, Goldstein BJ, & Haeften TW van. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet* 2005 **365** 1333–1346.
11. Robertson RP. Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1995 **125** 560–564; discussion 565.

12. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G, & Weng J. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes care* 2004 **27** 2597–2602.
13. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, Nolan JJ, Norris JM, Pearson ER, Philipson L, McElvaine AT, Cefalu WT, Rich SS, & Franks PW. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care* 2020 **43** 1617–1635.
14. Ng HJ & Gloyn AL. Bridging the gap between genetic associations and molecular mechanisms for type 2 diabetes. *Current diabetes reports* 2013 **13** 778–785.
15. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R, & IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice* 2019 **157** 107843.
16. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, & Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes care* 2005 **28** 1599–1603.
17. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ, Jordan HS, Kendall KA, Lux LJ, Mentor-Marcel R, Morgan LC, Trisolini MG, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, ... Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014 **129** S102–S138.
18. Teufel F, Seiglie JA, Geldsetzer P, Theilmann M, Marcus ME, Ebert C, Arboleda WAL, Agoudavi K, Andall-Brereton G, Aryal KK, Bicaba BW, Brian G, Bovet P, Dorobantu M, Gurung MS, Guwatudde D, Houehanou C, Houinato D, Jorgensen JMA, Kagaruki GB, Karki KB, Labadarios D, Martins JS, Mayige MT, McClure RW, Mwangi JK, Mwalim O, Norov B, Crooks S, ... Manne-Goehler J. Body-mass index and diabetes risk in 57 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data in 685 616 adults. *The Lancet* 2021 **398** 238–248.
19. Jayedi A, Soltani S, Motlagh SZT, Emadi A, Shahinfar H, Moosavi H, & Shab-Bidar S. Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2022 **376** e067516.
20. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, & Adams

- PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1982 **54** 254–260.
21. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes care* 1989 **12** 464–474.
 22. Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, Elton CW, Tapscott EB, Pories WP, & Caro JF. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. *The Journal of clinical investigation* 1992 **89** 701–705.
 23. DeFronzo RA & Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care* 1991 **14** 173–194.
 24. Henry RR, Scheaffer L, & Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1985 **61** 917–925.
 25. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, Rothberg AE, Roux CW le, Rubino F, Schauer P, Taylor R, & Twenefour D. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2021 **44** 2438–2444.
 26. O’Rahilly S & Farooqi IS. Pathobiology of Obesity. In *Harrison’s Principles of Internal Medicine, 21e*, Eds Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, & Jameson JL. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2022.
 27. Jensen MD. Chapter 207 Obesity Goldman-Cecil Medicine, 207, 1418-1427.e3.
 28. Harms M & Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature medicine* 2013 **19** 1252–1263.
 29. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, & Hotamisligil GS. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002 **420** 333–336.
 30. Jaganathan R, Ravindran R, & Dhanasekaran S. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Canadian journal of diabetes* 2018 **42** 446–456.e1.
 31. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, Folsom AR, Heiss G, & Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003 **52** 1799–1805.
 32. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, & Tataranni PA. High white

blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002 **51** 455–461.

33. Rekeire N de, Peila R, Ding J, Colbert LH, Visser M, Shorr RI, Kritchevsky SB, Kuller LH, Strotmeyer ES, Schwartz AV, Vellas B, & Harris TB. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study. *Diabetes care* 2006 **29** 1902–1908.
34. Hotamisligil GS, Shargill NS, & Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993 **259** 87–91.
35. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, & Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005 **90** 4542–4548.
36. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, & Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001 **409** 307–312.
37. Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y, Liou H, & Boden G. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clinical endocrinology* 2007 **66** 593–597.
38. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, Galan BE de, Joshi R, & Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008 **358** 2560–2572.
39. Harris MI. Epidemiological correlates of NIDDM in Hispanics, whites, and blacks in the U.S. population. *Diabetes care* 1991 **14** 639–648.
40. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, Curtis JM, Espeland MA, Foreyt JP, Graves K, Haffner SM, Harrison B, Hill JO, Horton ES, Jakicic J, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn S, Kelley DE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montgomery B, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Redmon JB, ... Yanovski SZ. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes care* 2007 **30** 1374–1383.
41. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, & Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes care* 1994 **17** 30–36.

42. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, & Dam RM van. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care* 2007 **30** 744–752.
43. Utzschneider KM, Carr DB, Barsness SM, Kahn SE, & Schwartz RS. Diet-induced weight loss is associated with an improvement in beta-cell function in older men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004 **89** 2704–2710.
44. Delahanty LM. The look AHEAD study: implications for clinical practice go beyond the headlines. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2014 **114** 537–542.
45. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes Association, & European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2009 **32** 193–203.
46. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, & Arai Y. PLASMA INSULIN RESPONSE TO ORAL AND INTRAVENOUS GLUCOSE ADMINISTRATION. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1964 **24** 1076–1082.
47. Lee YS & Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism: clinical and experimental* 2014 **63** 9–19.
48. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, & Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes, obesity & metabolism* 2021 **23 Suppl 3** 5–29.
49. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia* 1979 **16** 75–85.
50. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, & Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000 **85** 3575–3581.
51. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, & Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular metabolism* 2019 **30** 72–130.
52. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, & Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986 **29** 46–52.
53. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, Holst JJ, & Ferrannini E. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008 **57** 1340–1348.

54. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellrichmann M, Nauck MA, Schmidt WE, & Meier JJ. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008 **57** 678–687.
55. Hui H, Farilla L, Merkel P, & Perfetti R. The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2002 **146** 863–869.
56. Baggio LL & Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007 **132** 2131–2157.
57. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, & Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999 **48** 2270–2276.
58. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, Ni Y, Liu D, & Zhu Z. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013 **15** 737–749.
59. Chiquette E, Toth PP, Ramirez G, Cobble M, & Chilton R. Treatment with exenatide once weekly or twice daily for 30 weeks is associated with changes in several cardiovascular risk markers. *Vascular health and risk management* 2012 **8** 621–629.
60. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, & Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Experimental diabetes research* 2012 **2012** 672658.
61. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, Baggio LL, Henkelman RM, Husain M, & Drucker DJ. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009 **58** 975–983.
62. Wang SX, Xie Y, Zhou X, Sha WW, Wang WL, Han LP, Wang JC, & Yu DM. [Effect of glucagon-like peptide-1 on hypoxia-reoxygenation induced injury in neonatal rat cardiomyocytes]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi* 2010 **38** 72–75.
63. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahrén B, & Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2004 **287** E1209–E1215.
64. Ceriello A, Esposito K, Testa R, Bonfigli AR, Marra M, & Giugliano D. The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an ‘endothelial resistance’ to glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Diabetes care* 2011 **34** 697–702.

65. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelas L, Stolarski C, Shen YT, & Shannon RP. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004 **110** 955–961.
66. Nikolaidis LA, Doverspike A, Hentosz T, Zourelas L, Shen YT, Elahi D, & Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2005 **312** 303–308.
67. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, & Shannon RP. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004 **109** 962–965.
68. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, Li L, Zhang Y, Quan X, Ji L, & Zhan S. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice* 2015 **110** 26–37.
69. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee, & LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016 **375** 311–322.
70. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J, Bolz SS, Drucker DJ, & Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008 **117** 2340–2350.
71. Sivertsen J, Rosenmeier J, Holst JJ, & Vilsbøll T. The effect of glucagon-like peptide 1 on cardiovascular risk. *Nature reviews. Cardiology* 2012 **9** 209–222.
72. Ussher JR & Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocrine reviews* 2012 **33** 187–215.
73. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, Khan N, MacCallum L, Shah BR, & Simpson S. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Canadian journal of diabetes* 2018 **42 Suppl 1** S88–S103.
74. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2020 **45 Suppl 1** 43–60.
75. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, & Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011

141 150–156.

76. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, Xu L, Li W, & Zhang H. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA internal medicine* 2022 **182** 513–519.
77. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, Boer AS de, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølck AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TDL, Zdravkovic M, & Moerch U. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010 **151** 1473–1486.
78. Giorda CB, Nada E, & Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine* 2014 **46** 406–419.
79. US Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program: Safety Information - Byetta (exenatide) - Renal Failure. 2009.
80. Eng J. Exendin peptides. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 1992 **59** 147–149.
81. Neidigh JW, Fesinmeyer RM, Prickett KS, & Andersen NH. Exendin-4 and glucagon-like-peptide-1: NMR structural comparisons in the solution and micelle-associated states. *Biochemistry* 2001 **40** 13188–13200.
82. Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): a potent gut hormone with a possible therapeutic perspective. *Acta diabetologica* 1998 **35** 117–129.
83. Parkes D, Jodka C, Smith P, Nayak S, Rinehart L, Gingerich R, Chen K, & Young A. Pharmacokinetic actions of exendin-4 in the rat: Comparison with glucagon-like peptide-1. *Drug development research* 2001 **53** 260–267.
84. Barnett AH, Burger J, Johns D, Brodows R, Kendall DM, Roberts A, & Trautmann ME. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clinical therapeutics* 2007 **29** 2333–2348.
85. 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** 1092–1100.
86. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, Taylor K, Kim D, Aisporna M, Wang Y, & Baron AD. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces

- postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003 **88** 3082–3089.
87. Edwards CM, Stanley SA, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ, Ghatei MA, & Bloom SR. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2001 **281** E155–E161.
 88. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, Stonehouse AH, Poon T, Zhang B, Bicsak TA, Brodows RG, & Kim DD. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism* 2006 **8** 419–428.
 89. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, & Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 1999 **22** 1137–1143.
 90. Aroda VR & DeYoung MB. Clinical implications of exenatide as a twice-daily or once-weekly therapy for type 2 diabetes. *Postgraduate medicine* 2011 **123** 228–238.
 91. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, & Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Current medical research and opinion* 2008 **24** 275–286.
 92. Nayak UA, Govindan J, Baskar V, Kalupahana D, & Singh BM. Exenatide therapy in insulin-treated type 2 diabetes and obesity. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 2010 **103** 687–694.
 93. Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Maggs DG, & Wintle ME. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: an interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical therapeutics* 2007 **29** 139–153.
 94. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L, & DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *The Lancet* 2008 **372** 1240–1250.
 95. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, & Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2004 **27** 2628–2635.
 96. Long MT, Nouredin M, & Lim JK. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review.

Gastroenterology 2022 **163** 764–774.e1.

97. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, & Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007 **50** 259–267.
98. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, Trautmann M, & Porter L. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011 **96** 1301–1310.
99. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, & Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes care* 2005 **28** 1083–1091.
100. Kılınç F, Alpağat G, Demircan F, Pekkolay Z, Gözel N, & Tuzcu AK. Bir üniversite hastanesi endokrinoloji kliniğinde ekxenatid verilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. *Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi* 2014 **41** .
101. Elbasan O. Obez Tip 2 Diyabetik Hastalarda Bariatrik Cerrahi Ve Ekxenatid Tedavisinin Laboratuvar Ve Klinik Parametreler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi. 2016.

Ek 1

ETİK KURUL ONAY SAYFASI



TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Tip 2 diabetes Mellitus hastalarında evrenatide ile vücut ağırlığı , açlık kan şekeri, lipid profili ve hemogloblin A1C değerindeki değişimin retrospektif incelenmesi		
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Sayid Shafi Zuhur / TNKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları		
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	26.07.2022		
	Araştırma Protokol Numarası	2022.140.07.07		
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input type="checkbox"/>	Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	100 ₺		
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile ilişkili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tabbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÖRDAL	Genel Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tabbi Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tabbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyostatistik	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMIRKAPU	Tabbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma.

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER

İmza: