



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TIP 2 DİYABET TANILI OBEZ HASTALARDA SGLT-2
İNHİBİTÖRLERİ VE GLP-1 ANALOGLARININ METABOLİK VE
KLİNİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Seher GÖZEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa ARAZ

GAZİANTEP
HAZİRAN-2025



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TIP 2 DİYABET TANILI OBEZ HASTALARDA SGLT-2
İNHİBİTÖRLERİ VE GLP-1 ANALOGLARININ METABOLİK VE
KLİNİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Seher GÖZEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa ARAZ

GAZİANTEP
HAZİRAN-2025

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tip 2 Diyabet Tanılı Obez Hastalarda SGLT-2 İnhibitörleri ve GLP-1
Analoglarının Metabolik ve Klinik Etkinliğinin Değerlendirilmesi**

Dr. Seher GÖZEN

20/06/2025

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mustafa ARAZ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa ARAZ
2. Prof. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK
3. Dr. Öğr. Üyesi Kemal Ozan LÜLE
4. Prof. Dr. Özlem USALAN
5. Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübe kazanmamda büyük emeği olan, tez çalışmamın her aşamasında yanımda olup büyük katkı sağlayan, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam ve Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Araz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma ve tez yazım sürecinde de desteğini esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Kemal Ozan LÜLE'ye,

Asistanlığım boyunca yanlarımda olmaktan mutluluk duyduğum, mesleki bilgi ve tecrübelerini her zaman cömertçe paylaşan, samimi destekleriyle bana güç veren değerli meslektaşlarım ve harika anneler Dr. Selma Demir YANIK, Dr. Zeliha Nida DENİZ, Dr. Dilan ÇÖÇELİ SÜRER, Dr. Aygün KERİMOVA ÖZTÜRK ve uzmanlık yolunda yeni bir sayfa açan Dr. Aslı ÇİFTÇİ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu uzmanlık yolunda bana destek olan tüm Arş. Gör. Dr. Arkadaşlarıma,

Tez çalışmam süresince desteğinden eksik bırakmayan Uzm.Hem. Derya Yılmaz, diyetisyen Göknur Tuba Kılınç'a,

Hayatımın her aşamasında bana destek olup, üzerimde büyük emekleri olan sevgili annem Özlem Uzak, babam Mehmet Halit Uzak'a,

Bu zorlu süreçte desteğini her an yanımda hissettiğim sevgili eşim Hasan, kızım Meryem ve oğlum Halit Zübeyir'e,

Sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Seher GÖZEN
HAZİRAN-2025

II. ÖZET

Tip 2 Diyabet Tanılı Obez Hastalarda SGLT-2 İnhibitörleri ve GLP-1 Analoglarının Metabolik ve Klinik Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Dr. Seher GÖZEN

Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Haziran-2025

Giriş ve Amaç

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), dünya genelinde giderek artan prevalansıyla ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Özellikle obezite ile birlikteliği nedeniyle hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar, insülin direnci ve metabolik risklerin daha yüksek oranda görüldüğü bilinmektedir. Son yıllarda tedavide yaygın olarak kullanılan SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri, glisemik kontrol sağlamanın yanı sıra vücut ağırlığı ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olumlu etkiler göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, obezitesi olan T2DM hastalarında SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistlerinin metabolik parametreler ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkinliğini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak planlanan bu çalışma, üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde takip edilen 33 obez T2DM hastasının verileri incelenerek gerçekleştirilmiştir. Hastalar kullandıkları tedaviye göre SGLT-2 inhibitörü (n=18) ve GLP-1 reseptör agonisti (n=15) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay takiplerinde antropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametreleri ve Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) yöntemi ile vücut kompozisyonları değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edilmiştir.

Bulgular

Her iki tedavi grubunda da vücut kitle indeksi (BMI), bel çevresi ve HbA1c değerlerinde anlamlı düşüşler gözlenmiştir. HbA1c ve açlık kan şekeri değerlerindeki

düşüş, SGLT-2 inhibitörü grubunda daha istikrarlı bulunurken, GLP-1 reseptör agonisti grubunda başlangıçta hızlı bir düşüş ve ardından plato evresi gözlenmiştir. GLP-1 grubunda trigliserid seviyelerinde anlamlı azalma, SGLT-2 grubunda ise HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı artış saptanmıştır. DEXA sonuçlarına göre her iki tedavi grubunda da yağ kütlesinde anlamlı azalma tespit edilmiştir; ancak yağsız vücut kütlesindeki azalmanın SGLT-2 inhibitörü grubunda daha belirgin olduğu dikkat çekmiştir.

Sonuç

Obezitesi olan T2DM hastalarında SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistlerinin her ikisi de metabolik kontrol ve vücut kompozisyonu üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. İlaçların farklı etki mekanizmalarına bağlı olarak metabolik parametreler üzerinde değişken sonuçlar ortaya çıkarmaları nedeniyle, tedavi seçimi yapılırken hastanın bireysel özellikleri ve klinik hedefleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bulguların geniş ölçekli prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, obezite, SGLT-2 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri, metabolik kontrol, vücut kompozisyonu, DEXA

III. ABSTRACT

Dr. Seher GÖZEN

Recidency Thesis, Internal Medicine

Thesis Advisor: Prof. Dr. Mustafa ARAZ

June-2025

Introduction and Aim

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has become a major global public health issue due to its increasing prevalence worldwide. Its association with obesity significantly heightens the risk of cardiovascular complications, insulin resistance, and metabolic disorders. In recent years, SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, widely used in treatment, have demonstrated positive effects on glycemic control, body weight, and cardiovascular risk factors. This study aims to comparatively evaluate the efficacy of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on metabolic parameters and body composition in obese patients with T2DM.

Materials and Methods

This retrospective study was conducted by examining the data of 33 obese T2DM patients followed at a tertiary university hospital. Patients were categorized into two groups based on their treatment: SGLT-2 inhibitors (n=18) and GLP-1 receptor agonists (n=15). Anthropometric measurements, biochemical parameters, and body composition assessed by Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) were evaluated at baseline, the 3rd month, and the 6th month of follow-up. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Both treatment groups showed significant reductions in body mass index (BMI), waist circumference, and HbA1c levels. The reduction in HbA1c and fasting blood glucose levels was more consistent in the SGLT-2 inhibitor group, whereas the GLP-1 receptor agonist group demonstrated an initial rapid decrease followed by a plateau phase. A significant decrease in triglyceride levels was observed in the GLP-1 group, while a significant increase in HDL cholesterol levels was noted in the SGLT-2 group. According to DEXA results, a significant reduction in fat mass was

detected in both treatment groups; however, the decrease in lean body mass was notably more pronounced in the SGLT-2 inhibitor group.

Conclusion

Both SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists effectively improved metabolic control and body composition in obese patients with T2DM. Due to their distinct mechanisms of action leading to varying outcomes on metabolic parameters, individual patient characteristics and clinical goals should be considered when selecting treatment options. Further confirmation of these findings through large-scale prospective studies is necessary.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, obesity, SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, metabolic control, body composition, DEXA.

IV.İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	iii
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	vi
V. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
VI. TABLOLAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Obezite	2
2.1.1. Tanım ve Sınıflama	2
2.1.2. Epidemiyoloji: Küresel ve Türkiye Verileri	3
2.1.3. Patofizyoloji: İnsülin Direnci ve Beta Hücre Disfonksiyonu	4
2.1.4. Obezitenin Tip 2 Diyabet Üzerindeki Rolü	5
2.1.5. Komplikasyonlar: Mikrovasküler ve Makrovasküler Etkiler	5
2.1.6. Vücut Kompozisyon Analizi: DEXA'nın Önemi.....	5
2.2. SGLT-2 İnhibitörleri.....	6
2.2.1. Etki Mekanizması ve Farmakokinetik Özellikler	6
2.2.2. Glisemik Etkiler: Açlık ve Postprandiyal Glukoz Kontrolü	7
2.2.3. Metabolik Etkiler: Kilo ve Kan Basıncı Üzerine Etkiler	7
2.2.4. Kardiyovasküler Koruma: Majör Klinik Çalışmalar	8
2.2.5. Renal Koruma: Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkiler.....	8
2.3. GLP-1 Reseptör Agonistleri	9
2.3.1. Etki Mekanizması ve Moleküler Yapı Özellikleri	9
2.3.2. Glisemik Kontrol Mekanizmaları	9
2.3.3. Vücut Ağırlığı Üzerine Etkiler.....	11
2.3.4. Kardiyovasküler Sonuçlar: LEADER, SUSTAIN, REWIND Çalışmaları.....	11
2.3.5. Gastrointestinal Yan Etkiler ve İlaç Uyumu	12
2.4. Yeni Antidiyabetik Ajanların Karşılaştırılması.....	12
2.4.1 Klinik ve Metabolik Etkililik: SGLT-2 İnhibitörleri vs GLP-1 Reseptör Agonistleri	12
2.4.2 Kardiyovasküler Koruma Potansiyelleri	13
2.4.3 Renal Koruma Özellikleri	14

2.4.4 Yan Etki Profilleri ve Kullanım Kısıtlamaları	14
2.4.5 Kombinasyon Tedavisinin Rasyoneli	15
2.4.6 Vücut Kompozisyon Değişimleri: DEXA Ölçüm Sonuçları	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Çalışmanın Dizaynı	18
3.2. Verilerin Toplanması	18
3.3. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	51
8. EKLER	57
Ek-1. İntihal Raporu	
Ek-2. Etik Kurul Onay Sayfası	
Ek-3. Özgeçmiş	
Ek-4. Tez Danışmanı Kontrol Formu	

V. SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA :	Amerikan Diyabet Derneği
BMI :	Body mass index
DEXA :	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
Diastolik TA :	Diastolik tansiyon
GFH :	Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1 RA:	Glukagon-like peptide-1 reseptör antagonistleri
HbA1c :	Hemoglobin A1c
IDF :	Uluslararası Diyabet Federasyonu
OGTT :	Oral glukoz tolerans testi
SGLT-2i :	Sodyum-glukoz cotransporter-2 İnhibitörleri
Sistolik TA :	Sistolik tansiyon
TEMD :	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
T2DM :	Tip 2 Diabetes Mellitus

VI. TABLOLAR

Tablo 4.1. Bazı demografik, klinik ölçüm ve laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.2. Başlangıçtaki sağ kol, sol kol ve gövdeye ait dexta sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.3. Başlangıçtaki sağ bacak, sol bacak ve kafaya ait dexta sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması.....	23
Tablo 4.4. Başlangıçtaki Android, Gynoid ve total dexta sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması	24
Tablo 4.5. Bazı demografik, klinik ölçüm ve laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.6. Sağ kol, sol kol ve gövdeye ait 6. ay dexta sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması	33
Tablo 4.7. Sağ bacak, sol bacak ve kafaya ait 6. ay dexta sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması	35
Tablo 4.8. Android, Gynoid ve total 6. ay dexta sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması	36
Tablo 4.9. Sağ kol, sol kol ve gövdeye ait dexta değişim değerlerinin (6. ay-başlangıç) gruplara göre karşılaştırılması	37
Tablo 4.10. Sağ bacak, sol bacak ve kafaya ait dexta değişim değerlerinin (6. ay-başlangıç) gruplara göre karşılaştırılması	39
Tablo 4.11. Android, Gynoid ve total dexta değişim sonuçlarının (6. ay-başlangıç) gruplara göre karşılaştırılması	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diyabet (T2DM), dünya genelinde prevalansı giderek yükselen kronik bir metabolik hastalıktır ve obeziteyle yakın ilişkilidir (1). Obez bireylerde diyabet gelişimi, kardiyovasküler hastalıklar, renal fonksiyon bozuklukları ve metabolik komplikasyonlar açısından artmış risk yaratmaktadır (2, 3). Diyabet ve obezitenin bir arada bulunması, insülin direncini ve inflamatuvar süreçleri tetikleyerek, hastaların klinik seyrini olumsuz etkilemektedir (4, 5).

Son yıllarda diyabet tedavisinde kullanılan GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) ve SGLT-2 inhibitörleri (SGLT-2i) metabolik kontrolün sağlanmasında etkili ve güvenilir seçenekler olarak öne çıkmaktadır (6, 7). SGLT-2 inhibitörleri, böbreklerin proksimal tübüllerinde idrar yoluyla glukoz atılımını glukozun geri emilmesini azaltma yoluyla artırır ve böylece kan şekeri seviyelerinin düşmesini sağlar. Ayrıca bu ilaçlar, vücut ağırlığını azaltıcı etkileri ve kardiyovasküler hastalık riskini düşürmeleri nedeniyle dikkat çekmektedir (8, 9). Diğer yandan, GLP-1 reseptör agonistleri ise pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artırmakta, glukagon salgılanmasını azaltmakta, mide boşalmasını geciktirerek iştahı azaltmakta ve böylece kilo kontrolünü sağlamaktadır (4, 10).

Ancak bu iki ilaç grubunun obez ve tip 2 diyabet hastalarındaki metabolik parametreler üzerindeki etkinliği ve vücut kompozisyonu üzerine farklı etkileri henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Özellikle Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri (DEXA) yöntemiyle vücut kompozisyonundaki bölgesel değişimlerin değerlendirilmesi ve tedavi gruplarının karşılaştırılması, mevcut literatürde kısıtlı kalmıştır (6, 11).

Çalışmamızın amacı olarak tip 2 diyabetli obez hastalarda, SGLT-2 inhibitörleri ile GLP-1 reseptör agonistlerinin metabolik ve klinik etkilerini, özellikle DEXA yöntemi ile vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmek ve her iki tedavinin farklılıklarını ortaya koymaktır. Bu sayede klinik pratiğe yönelik tedavi seçiminde yol gösterici olabilecek bilimsel veriler sunmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Obezite

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Diyabet mellitus, kan şekeri düzeylerinde kronik bir yükseklik ile karakterize metabolik bir bozukluktur. Temel olarak, insülin salgılanmasında bozukluk, insülin etkisinde direnç veya her ikisinin bir kombinasyonu sonucunda oluşur. Diyabet, etiyoloji ve klinik seyir açısından farklılıklar gösteren bir grup hastalığı içeren heterojen bir durumdur (1, 2).

Günümüzde en yaygın kabul gören sınıflama sistemi, Amerikan Diyabet Derneği (ADA)(12, 13) tarafından önerilen sınıflamadır. Buna göre diyabet başlıca dört kategoriye ayrılır:

1. Tip 1 Diyabet: Otoimmün olarak pankreasın beta hücrelerinin yıkımı sonucu ortaya çıkar ve insülin eksikliği ile karakterizedir. Çoğunlukla çocukluk çağı veya erken erişkinlikte başlar ve ömür boyu insülin kullanımını zorunlu kılar (2).
2. Tip 2 Diyabet: Beta hücrelerinin işlevlerinin bozulması ile insülin direncinin birlikte rol oynadığı, genellikle yetişkin yaşta ortaya çıkan ve tüm diyabet vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturan formdur. Obezite, fiziksel hareketsizlik ve genetik yatkınlık gibi faktörler T2DM'nin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (14, 15).
3. Gestasyonel Diyabet: Gebelik sırasında başlayan ve genellikle doğumdan sonra düzelen glukoz tolerans bozukluğudur. Bu durum, anne ve çocukta kısa ve uzun vadede çeşitli sağlık komplikasyonlarına neden olabilir (1).
4. Özel Tip Diyabet: Monojenik diyabet, pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal maddeye bağlı diyabet gibi daha nadir görülen tipleri kapsar (2).

Tanı genellikle oral glukoz tolerans testi (OGTT), açlık plazma glukozu HbA1c değerleri gibi biyokimyasal testlere dayanarak konulmaktadır. ADA

kriterlerine göre, diyabet tanısı açlık plazma glukozunun 126 mg/dL'den yüksek olması , OGTT sırasında 2 saatlik plazma glukozunun 200 mg/dL ve üstü olması, tesadüfi plazma şekeri 200 mg/dL ve üstü olması + diyabet semptomlarının olması veya HbA1c değerinin \geq %6,5 olması gerekmektedir (1, 2, 16).

Sonuç olarak, diyabetin farklı alt tiplerinin doğru tanınması ve sınıflandırılması, uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve diyabet ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi açısından kritik önem taşır.

2.1.2. Epidemiyoloji: Küresel ve Türkiye Verileri

Diyabet, dünya çapında hızla artan prevalansa sahip kronik bir hastalık olup gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir toplum sağlığı problemi oluşturmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) en güncel verilerine göre, 2025 itibariyle dünyada 537 milyon yetişkin diyabetli birey bulunmaktadır ve bunun 2045 yılına doğru 783 milyona dayanacağı tahmininde bulunmaktadır. Aynı raporda, dünya genelindeki diyabet prevalansının %10,5 olduğu belirtilmekte ve diyabet ile ilişkili ölümlerin 6,7 milyona ulaştığı bildirilmektedir. Ayrıca, küresel sağlık harcamalarının %12'si diyabet yönetimi ve komplikasyonlarının tedavisine harcanmaktadır (1).

Tip 2 diyabetin artışında yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle de obezitenin yaygınlaşması ve fiziksel hareketsizlik belirleyici faktörler olarak gösterilmektedir (14). Obezite prevalansının artışı ile birlikte diyabet sıklığının da benzer şekilde yükseldiği birçok araştırma ile desteklenmektedir. Bu nedenle diyabet yönetiminde obezitenin kontrol altına alınması kritik önem taşımaktadır (15).

Türkiye özelinde bakıldığında ise diyabetin prevalansının ulusal sağlık çalışmalarına göre sürekli arttığı görülmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından yayımlanan güncel verilere göre, Türkiye'de 20 yaş üstü nüfusta diyabet prevalansı %15,9 olarak bildirilmiştir. Bu rakamın yaşla birlikte artış gösterdiği ve özellikle 60 yaş üstü bireylerde %35'in üzerine çıktığı belirtilmektedir. Aynı raporda, Türkiye'de yaklaşık 13 milyon diyabet hastasının olduğu ve bu sayının artmaya devam edeceği öngörülmektedir (2).

Türk toplumunda diyabetin hızlı yükselişinin nedenleri arasında genetik yatkınlık, artan obezite oranları, hızlı kentleşme ve değişen beslenme alışkanlıkları gösterilmektedir. Türkiye'deki yüksek obezite oranı ve fiziksel aktivite düzeylerinin düşük olması, diyabet prevalansındaki artışın başlıca sebepleri arasındadır(16) .

Sonuç olarak, küresel ve Türkiye özelindeki epidemiyolojik veriler, diyabetin günümüzde önemli bir sağlık tehdidi olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Hastalığın görülme sıklığını azaltmak amacıyla obezitenin engellenmesi, fiziksel aktivite oranının artırılması ve sağlıklı diyet davranışlarının toplum genelinde benimsenmesi gibi yaşam tarzı düzenlemelerinin yaygınlaştırılması önemlidir.

2.1.3. Patofizyoloji:

T2DM, karmaşık bir metabolik hastalıktır ve bunun sebebi olarak da pankreas beta hücrelerinin fonksiyonel yetersizliği ve insülin direnci olarak gösterilmektedir. İnsülin direnci, özellikle kas, yağ dokusu ve karaciğer gibi periferik dokularda insülinin etkilerine karşı duyarlılığın azalması ile karakterizedir. Bunun sonucunda pankreas beta hücreleri, normal kan glukoz düzeylerini sürdürmek amacıyla artmış insülin salgılama baskısı altında kalır (14).

Beta hücreleri uzun süreli ve artan bu insülin üretimi karşısında, zaman içinde fonksiyon kaybına uğrayarak yeterince insülin salgılayamaz hale gelir. Beta hücre disfonksiyonunun başlaması, glukoz homeostazının bozulmasında en önemli eşik noktası olarak kabul edilmekte ve hiperglisemiye neden olur. Bu durum, diyabetin progresyonunda kritik bir basamaktır (14, 15).

İnsülin direncinin gelişiminde obezite önemli bir rol oynar. Özellikle serbest yağ asitlerinin dolaşıma geçişini visseral yağ dokusunun artışı artırarak insülin direncini tetikler. Ayrıca adipositlerin salgıladığı inflamatuvar sitokinler de insülin duyarlılığını olumsuz etkiler (15).

Sonuç olarak, tip 2 diyabetin patofizyolojisi, beta hücre disfonksiyonu ile insülin direncinin birbirleriyle olan kompleks etkileşimi sonucunda gelişmektedir. Bu mekanizmaların daha iyi algılanması, daha etkin tedavi stratejilerinin

geliştirilmesinde ve diyabetin komplikasyonlarının azaltılmasında önemli rol oynayacaktır.

2.1.4. Obezitenin Tip 2 Diyabet Üzerindeki Rolü

Obezite, T2DM ortaya çıkmasında çok müktedir rol oynamaktadır. Artmış olan yağ dokusu, özellikle visseral yağlanma, insülin direncinin tetiklenmesinde önemli rol oynar. Visseral yağ dokusu, serbest yağ asitlerinin salınımını artırarak, inflamatuvar sitokinlerin ve adipokinlerin dolaşıma geçmesine neden olur. Bu moleküller, insülin reseptör sinyalizasyonunu bozarak, insülin direncinin gelişimini hızlandırır ve beta hücre fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. Bu süreç zamanla pankreasın aşırı insülin salgılama kapasitesini tüketir ve glukoz homeostazında bozulmalara neden olur. Sonuç olarak, obez hastalarda T2DM görülme sıklığı anlamlı derecede yüksektir ve kilo dengesi, diyabetin kontrolünde ve özellikle önlenmesinde kritik önem taşır (4, 17, 18).

2.1.5. Komplikasyonlar: Mikrovasküler ve Makrovasküler Etkiler

Diyabetin uzun vadeli komplikasyonları, makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayrılabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar nefropati nöropati ve retinopati gibi küçük damarlarda meydana gelen hasarları içerir. Bu komplikasyonlar genellikle kronik hiperglisemi sonucu oluşan vasküler endotelial hasar ve mikroinflamasyon ile ilişkilidir. Makrovasküler komplikasyonlar ise büyük damarları etkileyerek serebrovasküler olaylar, kardiyovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıklarına yol açar. Diyabet hastalarında kardiyovasküler mortalite riski yüksektir ve bu durum, ateroskleroz gelişimini hızlandıran kronik hiperglisemi ve inflamasyonun doğrudan bir etkilemesi sonrası meydana gelir. Komplikasyonların önlenmesi ve ilerlemesinin yavaşlatılması için erken dönemde etkin glisemik kontrol sağlanması kritik öneme sahiptir (12, 19, 20).

2.1.6. Vücut Kompozisyon Analizi: DEXA'nın Önemi

Vücut kompozisyonunun doğru ve ayrıntılı değerlendirilmesi, özellikle obezite ve diyabet yönetiminde hayati öneme sahiptir. DEXA hem yağsız vücut kütlelerini hem de vücut yağ oranını ve ayrıca kemik mineral dansitesini yüksek hassasiyetle ölçebilen gelişmiş bir tekniktir. DEXA ile elde edilen bu bilgiler, obeziteye bağlı metabolik risklerin ve diyabet tedavisindeki etkinliğin değerlendirilmesi açısından oldukça faydalıdır. Vücut yağ dağılımının analizi, abdominal yağlanmanın ölçülmesi ve yağsız kütledeki değişimlerin takibi, hastaların tedaviye yanıtlarını izlemede ve gelecekte oluşabilecek komplikasyonları öngörmede değerli veriler sağlar. Bu nedenle, klinik pratiğin yanı sıra araştırmalarda da en sık kullanılan yöntemler arasında sayılmaktadır (18, 20).

2.2. SGLT-2 İnhibitörleri

2.2.1. Etki Mekanizması ve Farmakokinetik Özellikler

T2DM tedavisinde kullanılan ve böbreklerde glukoz reabsorpsiyonunu hedefleyerek kan şekeri seviyelerini düşüren SGLT-2 inhibitörleri yenilikçi ilaçlardır. Böbreklerin proksimal tübüllerinde bulunan SGLT-2 proteinleri, normal koşullarda glomerüllerden süzülen glukozun geri emilmesini yüksek oranda sağlar. Bu geri emilim sayesinde glukoz dolaşıma yeniden kazandırılır ve idrar yoluyla kaybedilmez. SGLT-2 inhibitörleri, bu geri emilim mekanizmasını engelleyerek idrarla glukoz atılımını artırır ve kan şekeri düzeylerinin düşmesini sağlar. Bu etki insüline bağımlı olmadığından, insülin direnci olan hastalarda bile etkin glisemik kontrol sağlamada avantaj sunar (4, 12, 13, 17).

Dapagliflozin, canagliflozin ve empagliflozin gibi SGLT-2 inhibitörleri oral yoldan kullanılmakta olup yüksek biyoyararlanım özellikleri ile dikkat çekerler. Bu ilaçların absorpsiyonu gastrointestinal sistemde hızlı gerçekleşir ve yaklaşık 1-2 saat içerisinde pik plazma konsantrasyonuna ulaşırlar. SGLT-2 inhibitörlerinin yarılanma süresi 10-13 saat civarında değişir ve bu da günde tek doz kullanım için uygundur. Karaciğerde metabolize edilip böbrekler yoluyla elimine edilirler. Renal fonksiyonlar azaldıkça bu ilaçların etkinliğinde düşüş gözlemlenebilir; bu nedenle böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda doz ayarlamaları gerekebilir. Özellikle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değeri 45 ml/dk'nın altına düştüğünde,

dozun yeniden deęerlendirilmesi veya alternatif tedavi seçeneklerinin dūřtūnlmesi önemlidir (12, 13, 17, 19).

SGLT-2 inhibitörlerinin farmakolojik etkileri yalnızca glisemik kontrolle sınırlı değildir. Aynı zamanda kilo kaybı, tansiyon dūřūřū ve kardiyovasküler koruyuculuğu bulunmaktadır. Bunun gibi çok yönlü etkiler, diyabet yönetiminde bu ilaç grubunun popülaritesini artırmakta ve kullanım alanlarını genişletmektedir. Hastaların yaşam kalitesini artıran bu ek faydalar, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabet tedavisindeki rolünü oldukça kritik halde olmasını sağlar (4, 12, 19).

2.2.2. Glisemik Etkiler: Açlık ve Postprandiyal Glukoz Kontrolü

T2DM tedavisinde kullanılan SGLT-2 inhibitörleri, önemli glisemik avantajlar sağlar. Böbreklerde bulunan SGLT-2 proteinlerini inhibe ederek proksimal tübüllerde idrar yoluyla glukoz atılımını artırırlar. Böylece, insülin bağımsız bir mekanizmayla kan glukoz seviyelerini dūřrrler.

Özellikle empagliflozin, dapagliflozin ve canagliflozin gibi ajanların klinik kullanımını, açlık glukoz düzeylerinde ve yemek sonrası oluşan glisemik piklerde önemli azalmalar sağlamaktadır.

Yapılan çalıřmalarda, bu ilaçların düzenli kullanımıyla hem açlık kan řekeri seviyelerinde belirgin dūřūřler saęlandıęı hem de yemek yedikten sonraki kan řekeri yükselmelerinin azaltıldıęı gösterilmiřtir. Bu etkiler, hastaların glisemik kontrolünü iyileřtirerek HbA1c seviyelerinde anlamlı dūřūřlere yol açar ve günlük glukoz seviyelerindeki dalgalanmaları azaltır (4, 12, 17).

2.2.3. Metabolik Etkiler: Kilo ve Kan Basıncı zerine Etkiler

SGLT-2 inhibitörlerinin metabolik etkileri, diyabet tedavisinde önemli avantajlar sağlar. Kilo yönetiminde olumlu etkileri, özellikle kilosu fazla ve obez T2DM hastaları için belirgin bir avantaj oluşturur. Yayınlanan alışmalarda, SGLT-2i kullanımının belirgin kilo kaybına ve abdominal yağ dokusunun azalmasına neden

olduğu görülmüştür. Bu durum metabolik sendroma insülin direncini azaltarak de olumlu katkıda bulunur. Ayrıca, SGLT-2i'lerin kan basıncına olan olumlu etkileri klinik olarak kanıtlanmıştır. Bu ilaçlar, hipertansiyonun natriürez üzerine etkileri ile kan basıncını düşürerek kontrol sağlamaya yardımcı olur ve kardiyovasküler risk faktörlerini azaltır (4, 13, 19).

2.2.4. Kardiyovasküler Koruma: Majör Klinik alışmalar

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler faydaları, geniş çaplı klinik çalışmalar ile netlik kazanmıştır. EMPA-REG OUTCOME alışması, empagliflozinin kalp yetmezliği sebebiyle hastaneye yatış miktarlarını ve kardiyovasküler ölüm riskini belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. Ayrıca CANVAS programı, canagliflozinin inme ve kalp krizi gibi kardiyovasküler olaylarda anlamlı düşüşlere neden olduğunu rapor etmiştir. DECLARE-TIMI 58 alışması ise dapagliflozinin kardiyovasküler koruyucu etkilerini doğrulamış, kalp yetmezliği olaylarının önüne geçilmesinde önemi yadsınamaz bir rolde olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, T2DM hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler riski azaltmak amacıyla klinik uygulamalarda daha sık tercih edilmesini sağlamıştır (4, 12, 19).

2.2.5. Renal Koruma: Böbrek Fonksiyonları zerine Etkiler

SGLT-2 inhibitörlerinin renal koruyucu etkileri, son yıllarda gerçekleştirilen önemli klinik çalışmalarla desteklenmektedir. CREDENCE alışması, canagliflozinin böbrek fonksiyonlarını koruma ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatma konusunda etkili olduğunu göstermiştir. DAPA-CKD çalışmasında dapagliflozinin böbrek yetmezliğine bağlı komplikasyonları azaltmada etkinliği olduğu gösterilmiştir. EMPA-KIDNEY alışması da empagliflozinin renal fonksiyonları koruyucu etkisini teyit etmiştir. Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek fonksiyonlarını koruma açısından önemli bir terapötik seçenek olduğunu ve diyabetik nefropati yönetiminde etkin kullanımının gerekli olduğunu göstermektedir (13, 17, 19).

2.3. GLP-1 Reseptör Agonistleri

2.3.1. Etki Mekanizması ve Moleküler Yapı Özellikleri

GLP-1 reseptör agonistleri, inkretin hormonları ailesine ait olan ve özellikle tip 2 diyabet tedavisinde etkin şekilde kullanılan ajanlardır. Bu ilaçlar, glisemik kontrolü sağlamanın yanında kilo kaybı, kardiyovasküler koruma ve insülin sekresyonunun düzenlenmesi gibi geniş bir etki spektrumuna sahiptir. GLP-1, bağırsaklarda bulunan L hücrelerinden besin alımına yanıt olarak salgılanan doğal bir inkretin hormonudur ve pankreastaki beta hücrelerinde bulunan GLP-1 reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. GLP-1 reseptör agonistleri ise, bu doğal hormonun etkilerini taklit ederek beta hücrelerinde insülin salınımını uyarır ve glukagon salınımını baskılar; böylece kan glukoz seviyelerinin düşmesine yardımcı olur (18, 21).

GLP-1 reseptör agonistlerinin moleküler yapısı, doğal GLP-1 hormonunun kısa yarı ömrü nedeniyle modifiye edilmiştir. Sentetik GLP-1 reseptör agonistleri, bu enzime karşı dirençlidir ve uzun süreli etkinlik sağlar. Örneğin, liraglutid gibi ajanlar albümin ile etkileşime girerek plazmadaki yarı ömrünü önemli ölçüde uzatır. Dulaglutid ise GLP-1 molekülünün bir immunoglobulin parçası ile füzyonundan oluşur ve haftalık kullanım olanağı sunar. Semaglutid de serbest yağ asidi zinciri eklenmiş modifiye bir moleküldür ve albümin ile güçlü bağlanma özelliği sayesinde uzun etkili haftalık dozlama avantajı sağlar (15, 20, 22).

Bu moleküler modifikasyonlar sayesinde GLP-1 reseptör agonistleri, uzun süreli insülin sekresyonunu uyarabilir ve glukagon sekresyonunu sürekli olarak baskılar. Ayrıca, mide boşalmasını yavaşlatmaları ve merkezi sinir sistemi üzerinde doyumluk hissini artırmaları nedeniyle iştahı azaltarak kilo kaybına yardımcı olurlar. Bu özellikleri ile sadece glisemik kontrol değil, aynı zamanda obezite ve ilişkili metabolik sendrom bileşenlerinin yönetiminde de etkili bir tedavi seçeneği oluştururlar. Böylelikle, tip 2 diyabetli hastaların yaşam kalitesini artırmakta ve diyabete bağlı komplikasyonları azaltmada önemli bir rol oynamaktadırlar (18, 21, 22).

2.3.2. Glisemik Kontrol Mekanizmaları

T2DM tedavisinde GLP-1 reseptör agonistleri glisemik dengeyi sağlamak amacıyla birden fazla mekanizmayı devreye sokarak kan şekeri düzeylerini etkin bir yolla düzenler. En önemli ve ilk sağladığı etki mekanizması pankreasta beta hücrelerinden insülin salınımının glukozu bağımlı olarak artırılmasıdır. Bu özellik, kan glukoz seviyeleri yükseldiğinde etkinleşir ve böylece hipoglisemi riski minimize edilmiş olur. Pankreastaki alfa hücrelerinden GLP-1 agonistleri glukagon sekresyonunu baskılar ve bu sayede karaciğerdeki glukoz üretimini azaltarak, özellikle açlık glukoz seviyelerinin kontrolüne katkıda bulunur (18, 21).

Bu ajanların mide boşalma hızını yavaşlatıcı etkileri de göze çarpan bir etki mekanizması olarak bilinmektedir. Besinlerin mideyi terk etme süresinin uzaması, bağırsakta glukoz emiliminin yavaşlamasını sağlar ve postprandiyal glukoz piklerinin daha düşük düzeylerde gerçekleşmesine yardımcı olur. Bu özellik, özellikle postprandiyal glisemik kontrolün sağlanmasında büyük önem taşır. Bununla birlikte merkezi sinir sistemi yoluyla etkileyebilen GLP-1 reseptör agonistleri, hipotalamus ve diğer beyin bölgelerinde bulunan reseptörleri aktive ederek tokluk hissini artırır ve dolayısıyla kalori alımını azaltarak vücut ağırlığı kontrolüne sağlar. Bu da dolaylı olsa da insülin direncini azaltmakta olup glisemik kontrolde de etkinliğin sürdürülmesine katkı sağlar (15, 20, 21).

GLP-1 reseptör agonistlerinin uzun vadeli kullanımında insülin duyarlılığını artırdığı ve pankreas beta hücre fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olduğu klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. Beta hücrelerinin apoptozunu önleyerek ve proliferasyonunu destekleyerek pankreasın fonksiyonel kapasitesini uzun süre koruyabilirler. Bu mekanizma, tip 2 diyabetin ilerleyici doğası düşünüldüğünde, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmakta çok büyük bir öneme sahiptir. Böylece GLP-1 reseptör agonistleri hem akut glisemik kontrolü hem de uzun vadede pankreatik fonksiyonların korunmasını ve iyileştirilmesini desteklerler (18, 21, 22).

Ek olarak, exenatide gibi GLP-1 reseptör agonistlerinin kısa etkili formları, plazma konsantrasyonlarının hızla pik yapması nedeniyle özellikle postprandiyal kan glukoz kontrolünde etkili olabilir. Exenatide, yemek sonrası oluşabilecek ani kan şekeri artışlarını belirgin ölçüde düşürebilir ve postprandiyal glukoz kontrolünün

yönetilmesinde önemli bir avantaj oluşturur. Bu özellik, exenatide'in günde iki kez uygulama gerektiren kısa etki süresiyle ilişkilidir. Uzun etkili formülasyonları (örneğin haftada bir kez uygulanan semaglutide), daha sürekli bir etki profili sunarak açlıkla birlikte tokluk kan glukozu kontrolünde etkili olabilir (21).

2.3.3. Vücut Ağırlığı Üzerine Etkiler

GLP-1 RA'lar yalnızca glukoz regülasyonu sağlamakla kalmaz, aynı zamanda anlamlı kilo kaybı da sağlarlar. Kilo kaybı mekanizması, merkezi sinir sisteminde tokluk hissini artırmaları ve enerji alımını azaltmaları yoluyla gerçekleşir (23).

Liraglutid ile yapılan SCALE çalışmasında, obez bireylerde 1 yıl sonunda vücut ağırlığında ortalama %8 civarında kayıp elde edilmiştir (24). Semaglutid ile yapılan STEP çalışmasında ise %15'e varan kilo kayıpları bildirilmiştir (25).

DEXA ölçümleriyle yapılan çalışmalarda, GLP-1 RA'ların özellikle visseral yağ dokusunda belirgin azalma sağladığı ve bu etkinin glisemik kontrol üzerindeki faydaları artırdığı gösterilmiştir (26). Ayrıca bel çevresinde ve yağ-kas oranında iyileşme sağlayarak metabolik sendrom parametrelerinde genel düzelme oluştururlar.

Bu etkiler, GLP-1 RA'ları sadece diyabet tedavisinde değil aynı zamanda obezitenin de tedavisinde güçlü bir seçenek haline getirmiştir (21).

2.3.4. Kardiyovasküler Sonuçlar: LEADER, SUSTAIN, REWIND Çalışmaları

GLP-1 reseptör agonistlerinin kardiyovasküler koruyucu etkileri, birkaç büyük randomize klinik çalışma ile desteklenmiştir.

- **LEADER çalışması:** Liraglutid kullanımı, majör kardiyovasküler olay (MACE) riskinde %13 azalma sağlamıştır. Ayrıca kardiyovasküler mortalite %22 oranında azalmıştır (5).
- **SUSTAIN-6 çalışması:** Semaglutid, nonfatal inme oranını anlamlı şekilde azaltmıştır. Genel MACE oranında %26 azalma sağlanmıştır (27).

- **REWIND çalışması:** Dulaglutid kullanımında, MACE riskinde %12 azalma gözlenmiş ve özellikle diyabetin erken evrelerindeki hastalarda fayda sağlamıştır (28).

Bu sonuçlar, GLP-1 RA'ların uzun dönem kardiyovasküler sağlığı da iyileştirdiğini göstermektedir. Bu nedenle mevcut kılavuzlar, önceden geçirilmiş aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (29)olan diyabetik bireylerde GLP-1 RA kullanımını önermektedir (30).

2.3.5. Gastrointestinal Yan Etkiler ve İlaç Uyumu

Gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkiler GLP-1 RA'larının en sık bildirilen yan etkilerindendir. Özellikle tedavinin erken dönemlerinde diyare, kusma ve bulantı gibi semptomlar sıktır (31).

Yan etkilerin nedeni, mide boşalmasının gecikmesi ve merkezi sinir sisteminde iştah merkezlerinin modülasyonudur. Fakat bu yan etkiler genelde tedavinin ilk zamanları sonrası azalır ve zamanla tolerans gelişir (32).

İlaç uyumu açısından, uzun etkili GLP-1 RA'lar (örneğin semaglutid, dulaglutid) haftada bir enjeksiyon ile tedavi kolaylığı sağlar (33). Bu durum, günlük enjeksiyon gerektiren kısa etkili ajanlara göre hasta uyumunu ve tedavi devamlılığını artırmaktadır.

Özetle, başlangıçta gastrointestinal tolerabilite sorunları yaşansa da, uzun etkili ve düşük dozla başlanıp titrasyon yapılması ile bu problemler büyük ölçüde yönetilebilir.

2.4. Yeni Antidiyabetik Ajanların Karşılaştırılması

2.4.1 Klinik ve Metabolik Etkililik: SGLT-2 İnhibitörleri vs GLP-1 Reseptör Agonistleri

T2DM tedavisinde GLP-1 RA ve SGLT-2i hem glisemik kontrol sağlama hem de metabolik parametrelerde iyileşme açısından önemli yer edinmiştir (34). SGLT-2 inhibitörleri glukozun idrarla atılımını artırarak insülin bağımsız bir glisemik kontrol mekanizması sunarken, GLP-1 reseptör agonistleri glukoz düzeyine bağımlı insülin salımını artırmakta, glukagon sekresyonunu inhibe etmekte ve mide boşalmasını geciktirmektedir (21, 32).

Metabolik etkiler açısından değerlendirildiğinde, SGLT-2 inhibitörleri ortalama 0.5–1.0% HbA1c düşüşü sağlarken (4), GLP-1 RA'lar daha yüksek bir HbA1c azalışı (%1.0–1.5) ile öne çıkmaktadır (5). Ayrıca GLP-1 RA'lar daha belirgin kilo kaybı sağlar; semaglutid gibi ajanlarla %10-15 arası vücut ağırlığı kaybı bildirilmiştir (25). SGLT-2 inhibitörlerinde ise ortalama iki ile dört kilo arası kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir (35).

Bu farklı mekanizmalar, farklı hasta gruplarında ajan seçimini etkileyebilmektedir. Özellikle obezitesi belirgin hastalarda GLP-1 RA tercih edilirken, kardiyovasküler hastalık veya böbrek hastalığı riski yüksek bireylerde SGLT-2 inhibitörleri tercih edilebilmektedir (36).

2.4.2 Kardiyovasküler Koruma Potansiyelleri

Kardiyovasküler sonuç çalışmaları, her iki ajan grubunun da kardiyoprotektif etkilerini kanıtlamıştır. SGLT-2 inhibitörleri, kalp yetersizliği hastaneye yatışlarını azaltmada daha üstün görünmektedir (12). Örneğin, EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozin, kardiyovasküler ölümden %38 oranında azalma sağlamıştır (4).

Öte yandan, GLP-1 RA'lar majör aterosklerotik olayların azaltılmasında daha belirgin etkiye sahiptir. LEADER çalışmasında liraglutid ile majör kardiyovasküler olaylarda %13 azalma sağlanmıştır (5), SUSTAIN-6 çalışmasında ise semaglutid nonfatal inmeyi %39 oranında azaltmıştır (27).

Özetle;

- Kalp yetersizliği riski ön plandaysa: SGLT-2 inhibitörleri tercih edilir.

- Aterosklerotik hastalık riski ön plandaysa: GLP-1 reseptör agonistleri tercih edilir (28).

2.4.3 Renal Koruma Özellikleri

SGLT-2 inhibitörleri böbrek koruma konusunda güçlü kanıtlar sunmuştur. CREDENCE ve DAPA-CKD çalışmaları, canagliflozin ve dapagliflozin'in renal sonuçları üzerinde belirgin koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir (17, 37).

SGLT-2 inhibitörleri, intraglomerüler basıncı azaltarak hiperfiltrasyonu engeller ve albuminüriyi azaltır (38). Buna karşın, GLP-1 RA'ların böbrek üzerindeki koruyucu etkileri daha çok albuminüri progresyonunu azaltmakla sınırlıdır (39). Örneğin LEADER çalışmasında, liraglutid ile yeni gelişen makroalbuminüride %26 azalma sağlanmıştır (5).

Dolayısıyla, ileri evre böbrek hastalığında veya albuminüri varlığında SGLT-2 inhibitörlerinin öncelikli tercih olması önerilmektedir (30).

2.4.4 Yan Etki Profilleri ve Kullanım Kısıtlamaları

Her iki ajan grubunun da kendine has yan etki profili vardır.

SGLT-2 inhibitörlerinde:

- Üriner sistem ve genital enfeksiyon sıklığını artırır (40).
- Öglisemik diyabetik ketoasidoz riskini nadiren de olsa taşırlar (41).
- Canagliflozin ile amputasyon riski artışı gözlenmiştir (CANVAS çalışması) (12).

GLP-1 reseptör agonistlerinde:

- Gis yan etkilerinden iştahsızlıkla birlikte kusma ve bulantı tedavi başlangıcında sık raporlanır (31).
- Tedavinin ilk haftalarında bu yan etkiler genellikle azalma eğilimindedir.
- Pankreatit ile ilişki nadirdir fakat literatürde dikkatle izlenmektedir (42).

Bu nedenle; gastrointestinal hassasiyeti olan hastalarda GLP-1 RA'lar dikkatli başlanmalı, kronik üriner enfeksiyonu olan bireylerde ise SGLT-2 inhibitörleri dikkatle kullanılmalıdır.

2.4.5 Kombinasyon Tedavisinin Rasyoneli

Tip 2 diyabetin progresif karakteri, monoterapi ile zamanla kontrolün güçleşmesine neden olur ve hastaların çoğunluğunda zaman içinde kombinasyon tedavisine ihtiyaç duyulur. Bu durum, farklı mekanizmalara sahip ilaçları kombine ederek glisemik kontrolün daha etkili şekilde sağlanmasını gerektirir. Kombinasyon tedavisi ile farklı patofizyolojik mekanizmalar hedeflenir ve bu sayede diyabetin komplikasyonlarını azaltmak mümkün olur.

SGLT-2 inhibitörlerinin kombine olarak GLP-1 reseptör agonistleri veya diğer antidiyabetik ilaçların birlikte kullanımı, farklı ve tamamlayıcı mekanizmaları sayesinde glisemik kontrolü belirgin şekilde iyileştirebilir. GLP-1 reseptör agonistleri, pankreastan beta hücreleri yardımı ile salınan insülini artırır ve glukagon sekresyonunu pankreas alfa hücrelerinden azaltarak karaciğerden glukoz üretimini sınırlar. Öte yandan, SGLT-2 inhibitörleri ise glukoz geri emilimini böbreklerdeki proksimal tübüllerden engelleyerek insülin bağımsız bir mekanizma ile kan şekeri seviyelerini düşürür. Bu iki farklı mekanizmanın birleşimi, kan şekeri kontrolünü etkili bir hale getirir ve glisemik hedeflere ulaşmayı kolaylaştırır (14-16).

Ayrıca, GLP-1 reseptör agonistleri iştah azaltıcı etkileri ile kilo kaybını desteklerken, SGLT-2 inhibitörleri idrar yoluyla atılan glukozu artırarak kalori kaybına neden olur. Bu kombine etkiler, özellikle obeziteye bağlı insülin direncinin yoğun olduğu hastalarda önemli faydalar sağlar. Kombinasyon tedavisi ayrıyeten hipertansiyon ile birlikte dislipidemi benzeri kardiyovasküler risk ölçülerini azaltarak kardiyovasküler olay riskini düşürme potansiyeline sahiptir (13, 15).

Hipoglisemi riskinin düşük olması, kombinasyon tedavisinin bir diğer avantajıdır. Her iki ilaç grubu da glukozu bağımlı bir mekanizma ile çalışır ve bu sayede kan glukoz değerleri normal seviyelere ulaştığında etkinlikleri azalır. Böylece, tedavi güvenliği ve hasta uyumu artar. Ayrıca, uzun vadede böbrek

fonksiyonlarını koruma ve kardiyovasküler olayları azaltma gibi ek yararları da bulunmaktadır. Bu çok yönlü faydaları sayesinde, SGLT-2 inhibitörlerinin GLP-1 reseptör agonistleri ile kombine olarak kullanımı, tip 2 diyabet hastalarının tedavisinde en önemli seçenekler haline gelmiştir (16, 19).

2.4.6 Vücut Kompozisyon Değişimleri: DEXA Ölçüm Sonuçları

DEXA vücut yağ ve kas kompozisyonunun değerlendirilmesinde gold standart kabul edilen güvenilirliği ve hassasiyeti yüksek bir yöntemdir. Yeni antidiyabetik ajanların kullanımı ile meydana gelen vücut kompozisyon değişimlerinin incelenmesi, bu ajanların klinik faydalarını daha net anlamak için kritik öneme sahiptir. DEXA yöntemi, yağsız kütle, yağ kütlesi ile kemik mineral yoğunluğu olarak farklı vücut bileşenlerini ayrı ayrı değerlendirme yeteneğine sahiptir (21, 43).

GLP-1 reseptör agonistleri kullanılarak yapılmış klinik çalışmalarda, vücut ağırlığının yanı sıra özellikle visseral yağ dokusunda belirgin bir azalma olduğu DEXA ölçümleriyle gösterilmiştir. Semaglutid ve liraglutid gibi GLP-1 agonistlerinin kullanımı ile yağ kütlesinde önemli düşüşler gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, SGLT-2 inhibitörleri ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda da vücut yağ oranında ve özellikle abdominal bölgede belirgin azalmalar rapor edilmiştir. Bu değişimlerin insülin direncinde düşmeye neden olduğu ve diyabetin metabolik kontrolüne olumlu katkı sağladığı bilinmektedir (20, 43).

DEXA sonuçları ayrıca, kombinasyon tedavilerinin vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerinin monoterapiye kıyasla daha etkin olduğunu göstermektedir. Örneğin, GLP-1 agonistlerinin SGLT-2 inhibitörleri ile kombine kullanılması, yağ kütlesindeki azalmanın daha hızlı ve sürdürülebilir olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, kombinasyon tedavilerinin sadece kan şekeri kontrolünde değil, aynı anda kilo değişimi ve metabolik sağlığın iyileştirilmesinde de etkili olduğunu desteklemektedir (17, 21).

Bu bulgular, diyabet tedavisinde yeni nesil antidiyabetik ajanların kullanımının, geleneksel tedavi yöntemlerine göre daha geniş kapsamlı faydalar sağlayabileceğini ve DEXA gibi hassas değerlendirme yöntemlerinin klinik çalışmalarda daha yaygın kullanılması gerektiğini göstermektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Dizaynı

Bu araştırmaya, obezite eşlik eden tip 2 diyabet tanısı konmuş ve Gaziantep Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniğinde takip edilen hastalar dâhil edilmiş olup SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistlerinin metabolik parametreler ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Müdahalesiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.04.2025 tarih ve 2025/97 karar numaralı izni ile geriye dönük olarak yürütüldü. Çalışmaya 26.03.2024-26.03.2025 tarihleri arasında endokrinoloji polikliniğine başvuran, 35 ve üzerinde vücut kitle indeksi (VKİ) olan, daha önce GLP-1 reseptör agonisti veya SGLT-2 inhibitörü kullanmamış ve 18 yaş üstü tip 2 diyabet tanılı hastalar dahil edildi. Çalışmaya VKİ 35'in altında olan, yaşı 18'den küçük olan ve yeterli verilere ulaşamayan hastalar dahil edilmedi.

Belirtilen tarih aralığında toplam 102 hasta İç Hastalıkları Endokrinoloji Polikliniğine başvurdu. Bu hastalardan 41'i çalışma kriterlerini karşılamadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan 61 hastanın dosyaları ayrıntılı olarak incelendi. 28 hastanın tedavi ve takip verilerine eksik ulaşılması sebebiyle bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 33 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar retrospektif olarak iki gruba ayrıldı: SGLT-2 inhibitörü kullanan 18 hasta ve GLP-1 reseptör agonisti kullanan 15 hasta.

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi (0. ay) antropometrik ölçümleri (boy, kilo, BMI), tansiyon ölçümleri ve Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri (DEXA) ile elde edilen vücut kompozisyonu verileri arşiv taraması ile hastane kayıtlarından toplandı. Hastaların glisemik kontrolünü değerlendirmek amacıyla HbA1c, açlık kan şekeri ve lipid profilleri de arşivde bulunan rutin klinik takip verilerinden elde edildi.

Hastaların tedavi sonrası takip verileri, 3. ve 6. ay kontrollerindeki rutin poliklinik ölçümlerinden arşiv taraması yoluyla toplandı. Ayrıca 6. ayda DEXA ölçümü yapılmış olan hastaların 0. ve 6. ay verileri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Çalışmanın tüm verileri, hasta mahremiyeti korunarak etik kurallara uygun bir şekilde elde edildi ve istatistiksel analizler yapılarak sonuçlar yorumlandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve/veya median (min-maks), kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normallik analizler Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği testi ile yapıldı. Veriler normal dağılıma uygun çıktığı durumlarda Student's T Testi, uymadığı durumlarda Mann Whitney U Testi kullanıldı. Zamana bağlı grup içi analizlerde Tekrarlı ölçümlerde ANOVA (Posthoc: LSD) veya Friedman Testi (Posthoc: Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi) kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki farkın değerlendirilmesi Ki-kare Testi veya Fisher'in Kesin Testi ile yapıldı. Analizler IBM SPSS versiyon 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılarak, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$, ileri analizler (posthoc) için < 0.017 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

SGLT2 grubundaki bireylerin yaş ortalaması $53,94 \pm 10,68$ yıl, GLP1 grubundakilerin ise $53,00 \pm 7,70$ yıl olarak bulundu ve gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.777$). SGLT2 grubunun %77,8'i kadın iken, GLP1 grubunda bu oran %93,3 idi ($p=0.346$). Başlangıçtaki BMI ve bel çevresi açısından gruplar arasında anlamlı farklar gözlenmedi (sırasıyla $p=0.463$ ve $p=0.551$).

Başlangıç kan parametreleri değerlendirildiğinde; sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık ve tokluk kan şekeri değerleri GLP1 grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte, gruplar arasındaki bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (sırasıyla, $p=0.093$, $p=0.077$, $p=0.057$ ve $p=0.178$). Aynı şekilde HbA1c, C-peptid, insülin, kortizol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol ve D vitamini değerleri açısından da iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığı görüldü (sırasıyla, $p=0.318$, $p=0.191$, $p=0.421$, $p=0.927$, $p=0.386$, $p=0.697$, $p=0.783$, $p=0.359$ ve $p=0.504$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Bazı demografik, klinik ölçüm ve laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	SGLT2 grubu (n = 18)	GLP1 grubu (n = 15)	p
Yaş (yıl, ort ± Ss)	53,94±10,68	53,00±7,70	0.777*
Cinsiyet (n, %)			
Kadın	14 (%77,8)	14 (%93,3)	0.346**
Erkek	4(%22,2)	1 (%6,7)	
BMI (kg/m ² , ort ± Ss)	41,33±7,30	42,84±3,09	0.463*
Bel çevresi (cm, ort ± Ss)	120,33±20,97	124,00±11,69	0.551*
Sistolik TA (mmHg, ort ± Ss)	131,00±12,51	140,93±20,16	0.093*
Diastolik TA (mmHg, ort ± Ss)	78,50±7,62	85,13±12,93	0.077*
Açlık kan şekeri [median (min-maks)]	125 (97-509)	162 (114-421)	0.057***
Tokluk kan şekeri [median (min-maks)]	163 (87-604)	242 (95-470)	0.178***
HbA1c (mg/dl, ort ± Ss)	7,48±1,93	8,18±1,96	0.318*
C peptit (mg/dl, ort ± Ss)	4,07±2,09	3,18±1,64	0.191*
İnsülin [median (min-maks)]	14,3 (1-95)	11,2 (4-41)	0.421***
Kortizol (mg/dl, ort ± Ss)	8,53±1,96	8,45±2,69	0.927*
Hdl kolesterol (mg/dl, ort ± Ss)	49,50±9,08	53,15±14,05	0.386*
Ldl kolesterol (mg/dl, ort ± Ss)	122,50±29,79	126,73±32,07	0.697*
Trigliserid (mg/dl, ort ± Ss)	180,72±92,53	188,87±72,04	0.783*
Total kolesterol (mg/dl, ort ± Ss)	185,00±41,89	200,67±46,56	0.359*
D vitamini (mg/dl, ort ± Ss)	16,16±8,28	14,20±8,35	0.504*

* Student's T Testi

** Fisher'in Kesin Testi

*** Mann Whitney U Testi

Başlangıçtaki Dexa sonuçlarına göre Left arm %fat (%) değerlerinin GLP1 grubunda (61,00±6,75), SGLT2 grubuna göre (55,27±7,42) istatistiksel olarak

anamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.028$). Gruplar arasında sağ kol, sol kol ve gövde bölgelerine ait diğer DEXA sonuçları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Başlangıçtaki sağ kol, sol kol ve gövdeye ait dexa sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	SGLT2 grubu (n = 18)	GLP1 grubu (n = 15)	<i>p</i>
Left arm area (cm ²) (<i>ort ± Ss</i>)	209,26±38,52	203,89±31,29	0.668*
Left arm BMC (<i>ort ± Ss</i>)	177,35±40,25	161,94±26,83	0.215*
Left arm BMD (<i>ort ± Ss</i>)	0,84±0,10	0,79±0,11	0.224*
Left arm FAT (<i>ort ± Ss</i>)	3484,02±1702,94	4045,54±1407,85	0.316*
Left arm LEAN (<i>ort ± Ss</i>)	2495,70±661,30	2321,92±424,95	0.387*
Left arm LEAN+BMC (<i>ort ± Ss</i>)	2673,09±699,34	2483,89±446,13	0.373*
Left arm TOTAL(g) (<i>ort ± Ss</i>)	6157,12±2187,08	6529,42±1632,42	0.590*
Left arm %fat (%) (<i>ort ± Ss</i>)	55,27±7,42	61,00±6,75	0.028*
Right arm area (cm ²) (<i>ort ± Ss</i>)	204,55±57,99	203,61±35,82	0.957*
Right arm BMC (<i>ort ± Ss</i>)	186,62±38,33	166,96±26,33	0.103*
Right arm BMD (<i>ort ± Ss</i>)	0,86±0,11	0,84±0,14	0.572*
Right arm FAT (<i>ort ± Ss</i>)	3314,11±1385,69	3549,46±993,51	0.586*
Right arm LEAN (<i>ort ± Ss</i>)	2702,86±683,89	2359,54±425,27	0.101*
Right arm LEAN+BMC (<i>ort ± Ss</i>)	2889,55±717,81	2526,54±435,45	0.097*
Right arm TOTAL(g) (<i>ort ± Ss</i>)	6203,65±1761,63	6076,00±1006,42	0.805*
Right arm %fat (%) (<i>ort ± Ss</i>)	52,39±8,52	57,52±8,20	0.090*
Trunk FAT (<i>ort ± Ss</i>)	26200,52±5737,49	27476,93±4636,32	0.493*

Trunk LEAN (ort ± Ss)	24104,70±3883,12	23804,01±3169,03	0.812*
Trunk LEAN+BMC (ort ± Ss)	24736,78±3982,13	24427,13±3268,30	0.811*
Trunk TOTAL (g) (ort ± Ss)	50937,31±9019,68	51904,08±7222,30	0.740*
Trunk %fat (%) (ort ± Ss)	51,15±3,95	52,78±3,24	0.213*

* Student's T Testi

Başlangıçta gruplar arasında sağ bacak, sol bacak ve kafa bölgesine ait DEXA sonuçları karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Başlangıçtaki sağ bacak, sol bacak ve kafaya ait dexa sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	SGLT2 grubu (n = 18)	GLP1 grubu (n = 15)	p
Left leg area (cm ²) (ort ± Ss)	352,67±44,65	346,71±37,51	0.685*
Left leg BMC (ort ± Ss)	428,26±77,91	402,76±60,49	0.309*
Left leg BMD (ort ± Ss)	1,19±0,10	1,15±0,09	0.218*
Left leg FAT (ort ± Ss)	8816,15±2897,82	9702,10±2179,93	0.337*
Left leg LEAN (ort ± Ss)	7745,64±1690,68	7665,64±1033,26	0.874*
Left leg LEAN+BMC (ort ± Ss)	8173,95±1759,52	8068,44±1068,64	0.841*
Left leg TOTAL(g) (ort ± Ss)	16990,10±4354,86	29104,48±44295, 74	0.256*
Left leg %fat (%) (ort ± Ss)	51,31±5,03	54,22±4,86	0.102*
Right leg area (cm ²) (ort ± Ss)	338,116±48,98	345,57±37,26	0.632*
Right leg BMC (ort ± Ss)	429,46±130,91	403,94±65,36	0.498*
Right leg BMD (ort ± Ss)	1,27±0,32	1,15±0,10	0.198*

Right leg FAT (ort ± Ss)	8772,05±2963,43	9508,60±2044,66	0.422*
Right leg LEAN (ort ± Ss)	7571,96±1866,10	7494,78±966,62	0.886*
Right leg LEAN+BMC (ort ± Ss)	8001,45±1929,87	7896,95±1012,34	0.851*
Right leg TOTAL(g) (ort ± Ss)	16804,19±4611,85	17405,52±2559,83	0.656*
Right leg %fat (%) (ort ± Ss)	51,83±5,30	54,28±5,02	0.187*
Head area (cm ²)	201,41±15,70	206,42±18,99	0.413*
Head BMC	373,42±91,62	397,32±81,59	0.439*
Head BMD	1,78±0,36	1,91±0,30	0.305*
Head FAT (ort ± Ss)	1574,90±264,10	1511,66±184,68	0.441*
Head LEAN (ort ± Ss)	3431,90±493,78	3289,78±311,91	0.342*
Head LEAN+BMC (ort ± Ss)	3805,33±522,36	3687,16±308,87	0.447*
Head TOTAL (g) (ort ± Ss)	5380,24±781,77	5198,85±485,92	0.441*
Head %fat(%) (ort ± Ss)	29,18±0,93	29,01±1,05	0.617*

* Student's T Testi

Başlangıç aşamasındaki android, gynoid ve total DEXA sonuçlarının grup bazında karşılaştırılması sonucunda istatistiksel bağlamda herhangi bir değişiklik anlamlı olarak gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Başlangıçtaki Android, Gynoid ve total dexa sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	SGLT2 grubu (n = 18)	GLP1 grubu (n = 15)	p
Android fat(g) (ort ± Ss)	4601,38±1290,44	4783,80±1236,83	0.683*
Android LEAN+BMC(g) (ort ± Ss)	3932,00±833,68	4060,60±712,68	0.641*
Android TOTAL(g) (ort ± Ss)	8533,38±2062,66	8844,46±1845,67	0.654*
Android %FAT	53,39±4,00	53,66±4,12	0.849*

(ort ± Ss)			
Gynoid fat(g)	7998,33±2229,14	8609,53±1469,59	0.370*
(ort ± Ss)			
Gynoid LEAN+BMC(g)	7814,50±1345,57	7892,66±1061,66	0.856*
(ort ± Ss)			
Gynoid TOTAL(g)	15812,77±3391,32	16502,33±2223,25	0.505*
(ort ± Ss)			
Gynoid %FAT	50,10±4,09	52,05±3,71	0.166*
(ort ± Ss)			
TOTAL area(cm2)	1993,78±206,17	1997,13±171,41	0.960*
(ort ± Ss)			
TOTAL BMC	2229,13±376,75	2154,80±306,79	0.544*
(ort ± Ss)			
TOTAL BMD	1,11±0,11	1,07±0,09	0.273*
(ort ± Ss)			
TOTAL FAT	52182,89±12491,81	55794,25±7758,31	0.338*
(ort ± Ss)			
TOTAL LEAN	48060,54±8305,37	46935,22±5050,67	0.650*
(ort ± Ss)			
TOTAL LEAN+BMC	50289,75±8646,38	49090,14±5273,73	0.642*
(ort ± Ss)			
TOTAL TOTAL(g)	102472,62±19413,84	97827,73±25712,61	0.559*
(ort ± Ss)			
TOTAL %fat(%)	50,61±4,24	53,07±3,82	0.094*
(ort ± Ss)			
TOTAL T-score	-0,17±1,20	-0,47±1,21	0.482*
(ort ± Ss)			
TOTAL PR(peak referance)	98,83±8,89	96,86±8,66	0.527*
(ort ± Ss)			
TOTAL Z-score	0,00±0,72	-0,17±0,99	0.555*
(ort ± Ss)			
TOTAL AM(age matched)	100,72±8,13	98,86±9,03	0.540*
(ort ± Ss)			

* Student's T Testi

BMI parametreleri değerlendirmesinde; başlangıçtaki, üçüncü aydaki ve altıncı aydaki değerlerde SGLT2 grubundaki BMI ölçümlerin GLP1 grubuna kıyasen daha düşük olduğu gözlenmekte olup, bu farkların istatistiksel bağlamda anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla p=0.463, p=0.324 ve p=0.252). BMI düzeyleri ile ilgili grup içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda başlangıç-3. ay arası ve

başlangıç-6. ay arası anlamlı şekilde düşüşler görüldüğü (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p = 0.001$), üçüncü ay ile altıncı ayın değerleri arasında ise anlamlı değişim olmadığı ($p = 1.000$), GLP1 grubunda da yine başlangıç-3. ay arası ve başlangıç-6. ay arası anlamlı düşüşler görüldüğü (sırasıyla $p = 0.006$ ve $p = 0.042$), ancak üçüncü ayın altıncı aydan farkının anlamlı olmadığı görüldü ($p = 1.000$).

Bel çevresi ölçümleri değerlendirildiğinde; başlangıç, 3. ay ve 6. ay bel çevresi değerlerinin SGLT2 grubunda GLP1 grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı belirlendi (sırasıyla $p = 0.551$, $p = 0.616$ ve $p = 0.550$). Bel çevresi ölçümleriyle ilgili grup içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda başlangıç-3. ay arası ve başlangıç-6. ay arası anlamlı şekilde düşüşler görüldüğü (sırasıyla $p = 0.043$ ve $p = 0.024$), ancak 3. ay-6. ay arası arasında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p = 0.941$). Bununla birlikte, GLP1 grubunda yalnızca başlangıç ile 3. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p = 0.023$) gözlenirken, başlangıç-6. ay ve 3. ay-6. ay dönemlerindeki farklılıkların ise anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p = 0.159$ ve $p = 0.515$).

Sistolik kan basıncı değerleri değerlendirildiğinde; başlangıç, 3. ay ve 6. ay ölçümlerinin GLP1 grubunda, SGLT2 grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı belirlendi (sırasıyla $p = 0.093$, $p = 0.146$ ve $p = 0.151$). Systolik TA ölçümleriyle ilgili grup içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda sadece başlangıç-3. ay arası istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın görüldüğü ($p = 0.017$), başlangıç-6. ay arası ve 3. ay-6. ay arası farkların anlamlı olmadığı tespit edildi (sırasıyla $p = 0.119$ ve $p = 0.406$). Bununla birlikte GLP1 grubunda başlangıç-3. ay arası ve başlangıç-6. ay arası anlamlı şekilde düşüşler görüldüğü (sırasıyla $p = 0.005$ ve $p = 0.013$), ancak 3. ay-6. ay arası arasında ise anlamlı bir fark olmadığı ($p = 0.899$) görüldü.

Diastolik TA ölçümlerine bakıldığında; hem başlangıç, hem 3. ay, hem de 6. ay diastolik TA değerlerinin GLP1 grubunda SGLT2 grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p = 0.077$, $p = 0.090$ ve $p = 0.199$). Diastolik TA ölçümleriyle ilgili grup içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda sadece başlangıç-3. ay arası istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın görüldüğü ($p = 0.035$), başlangıç-

6. ay arası ve 3. ay-6. ay arası farkların anlamlı olmadığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.110$ ve $p=0.769$). Bununla birlikte GLP1 grubunda başlangıç-3. ay arası ve başlangıç-6. ay arası anlamlı şekilde düşüşler görüldüğü (sırasıyla $p=0.032$ ve $p=0.016$), ancak 3. ay-6. ay arası arasında ise anlamlı bir fark olmadığı ($p=0.164$) belirlendi.

Açlık kan şekeri ölçümlerine bakıldığında; hem başlangıç, hem 3. ay, hem de 6. ay açlık kan şekeri değerlerinin GLP1 grubunda SGLT2 grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu ve aradaki farkların istatistiksel anlamlılığa yakın düzeylerde olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0.057$, $p=0.081$ ve $p=0.290$). Açlık kan şekeri ölçümleriyle ilgili grup içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda başlangıç - 3. ay arası ve 3. ay - 6. ay arası anlamlı şekilde değişimler görüldüğü (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.017$), ancak başlangıç - 6. ay arası arasında ise anlamlı bir fark olmadığı ($p=0.163$), bununla birlikte GLP1 grubunda sadece başlangıç - 6. ay arası istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın görüldüğü ($p=0.027$) tespit edildi. Başlangıç-3. ay arası ve 3. ay-6. ay arası farkların anlamlı olmadığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.064$ ve $p=0.753$).

Tokluk kan şekeri ölçümlerine bakıldığında; hem başlangıç, hem 3. ay, hem de 6. ay tokluk kan şekeri değerlerinin GLP1 grubunda SGLT2 grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkların sadece 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0.178$, $p=0.041$ ve $p=0.259$). Tokluk kan şekeri ölçümleriyle ilgili grup içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda sadece başlangıç-3. ay arası istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın görüldüğü ($p=0.011$), başlangıç-6. ay arası ve 3. ay-6. ay arası farkların anlamlı olmadığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.157$ ve $p=0.187$), bununla birlikte GLP1 grubunda başlangıç-3. ay arası, başlangıç-6. ay arası ve 3. ay-6. ay arası arasında anlamlı farklar meydana gelmediği belirlendi (sırasıyla $p=0.194$, $p=0.147$ ve $p=0.910$).

HbA1c ölçümlerine bakıldığında; hem başlangıç, hem 3. ay, hem de 6. ay HbA1c değerlerinin GLP1 grubunda SGLT2 grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.318$, $p=0.136$ ve $p=0.271$). HbA1c ölçümleriyle ilgili grup

içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda başlangıç-3. ay arası ve başlangıç-6. ay arası istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın görüldüğü (sırasıyla $p=0.010$ ve $p=0.008$), 3. ay-6. ay arası farkın anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0.821$). Bununla birlikte GLP1 grubunda anlamlı farklar meydana gelmediği belirlendi (sırasıyla $p=0.168$, $p=0.056$ ve $p=0.465$).

C peptit düzeylerinin hem gruplar arası ($p=0.191$, $p=0.785$ ve $p=0.741$), hem de grup içi değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya koymadığı belirlendi ($p=0.184$ ve $p=0.956$).

İnsulin ölçümlerine bakıldığında; hem başlangıç, hem 3. ay, hem de 6. ay İnsulin değerlerinin SGLT2 ve GLP1 grubunda benzer düzeylerde olduğu ve aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.421$, $p=0.838$ ve $p=0.464$). İnsulin ölçümleriyle ilgili grup içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda başlangıç-3. ay arası ve başlangıç-6. ay arası istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın görüldüğü (sırasıyla $p=0.017$ ve $p=0.007$), 3. ay-6. ay arası farkın anlamlı olmadığı tespit edildi ($p=0.650$). Bununla birlikte GLP1 grubunda sadece başlangıç - 6. ay arası istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın görüldüğü ($p=0.027$), başlangıç-3. ay arası ve 3. ay-6. ay arası farkların anlamlı olmadığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.443$ ve $p=0.394$).

Kortizol düzeylerinin hem gruplar arası ($p=0.927$, $p=0.990$ ve $p=0.459$), hem de grup içi değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı farklar ortaya koymadığı belirlendi ($p=0.593$ ve $p=0.226$).

Hdl kolesterol değerlerine bakıldığında; hem başlangıç, hem 3. ay, hem de 6. ay Hdl kolesterol değerlerinin SGLT2 grubunda GLP1 grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.386$, $p=0.553$ ve $p=0.342$). Hdl kolesterol değerleriyle ilgili grup içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda sadece başlangıç - 6. ay arası istatistiksel olarak anlamlı bir artışın görüldüğü ($p=0.001$), başlangıç-3. ay arası ve 3. ay-6. ay arası farkların ise istatistiksel anlamlılığa yakın bir düzeyde olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0.058$ ve $p=0.076$), bununla birlikte GLP1 grubunda

anlamli farklar meydana gelmediği belirlendi (sirasıyla $p=0.964$, $p=0.296$ ve $p=0.236$).

Ldl kolesterol düzeylerinin hem gruplar arası ($p=0.697$, $p=0.632$ ve $p=0.818$), hem de grup içi değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamli farklar ortaya koymadığı belirlendi ($p=0.093$ ve $p=0.271$).

Trigliserid değerlerine bakıldığında; hem başlangıç, hem 3. ay, hem de 6. ay Trigliserid değerlerinin SGLT2 grubunda GLP1 grubuna göre başlangıçta daha yüksek, ancak 3 ve 6. Aylarda daha düşük düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamli olmadığı belirlendi (sirasıyla $p=0.783$, $p=0.746$ ve $p=0.407$). Trigliserid değerleriyle ilgili grup içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda anlamli farklar meydana gelmediği (sirasıyla $p=0.061$, $p=0.164$ ve $p=0.827$), bununla birlikte GLP1 grubunda başlangıç-3. ay arası ve başlangıç - 6. ay arası istatistiksel olarak anlamli bir azalmanın görüldüğu (sirasıyla $p<0.001$ ve $p=0.008$), 3. ay-6. ay arası farkların ise istatistiksel olarak anlamli olmadığı belirlendi ($p=0.885$).

Total kolesterol düzeylerinin hem gruplar arası ($p=0.359$, $p=0.113$ ve $p=0.796$), hem de grup içi değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamli farklar ortaya koymadığı belirlendi ($p=0.441$ ve $p=0.886$).

D vitamini değerlerine bakıldığında; hem başlangıç, hem 3. ay, hem de 6. ay D vitamini değerlerinin GLP1 grubunda SGLT2 grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu, ancak aradaki farkların istatistiksel olarak anlamli olmadığı belirlendi (sirasıyla $p=0.504$, $p=0.094$ ve $p=0.146$). D vitamini değerleriyle ilgili grup içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda başlangıç-3. ay arası ve başlangıç - 6. ay arası istatistiksel olarak anlamli bir artışın görüldüğu (sirasıyla $p<0.001$ ve $p=0.011$), 3. ay-6. ay arası farkların ise istatistiksel olarak anlamli olmadığı tespit edildi ($p=0.887$), bununla birlikte GLP1 grubunda sadece başlangıç - 3. ay arası istatistiksel olarak anlamli bir artışın görüldüğu ($p=0.010$), başlangıç-6. ay arası ve 3. ay-6. ay arası farkların anlamli olmadığı tespit edildi (sirasıyla $p=0.098$ ve $p=0.874$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Bazı demografik, klinik ölçüm ve laboratuvar sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	SGLT2 grubu (n = 18)	GLP1 grubu (n = 15)	<i>p</i>
BMI (başlangıç) (kg/m^2 , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	41,33±7,30	42,84±3,09	0.463*
BMI (3. ay) (kg/m^2 , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	39,24±6,92	41,19±3,24	0.324*
BMI (6. ay) (kg/m^2 , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	38,95±6,69	41,14±3,08	0.252*
	<i>p</i><0.005***	<i>p</i>=0.006***	
Bel çevresi (başlangıç) (<i>cm</i> , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	120,33±20,97	124,00±11,69	0.551*
Bel çevresi (3. ay) (<i>cm</i> , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	117,16±18,62	119,93±10,91	0.616*
Bel çevresi (6. ay) (<i>cm</i> , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	117,22±18,76	120,60±11,78	0.550*
	<i>p</i>=0.029***	<i>p</i>=0.054***	
Sistolik TA (başlangıç) (<i>mmHg</i> , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	131,00±12,51	140,93±20,16	0.093*
Sistolik TA (3. ay) (<i>mmHg</i> , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	128,38±14,06	136,73±18,05	0.146*
Sistolik TA (6. ay) (<i>mmHg</i> , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	129,16±13,24	136,86±16,81	0.151*
	<i>p</i>=0.041***	<i>p</i>=0.003***	
Diastolik TA (başlangıç) (<i>mmHg</i> , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	78,50±7,62	85,13±12,93	0.077*
Diastolik TA (3. ay) (<i>mmHg</i> , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	76,33±8,42	82,26±11,04	0.090*
Diastolik TA (6. ay) (<i>mmHg</i> , <i>ort</i> ± <i>Ss</i>)	76,66±7,91	80,40±8,38	0.199*
	<i>p</i>=0.103***	<i>p</i>=0.017***	
Açlık kan şekeri (başlangıç) [<i>median</i> (<i>min</i> - <i>maks</i>)]	125 (97-509)	162 (114-421)	0.057**
Açlık kan şekeri (3. ay) [<i>median</i> (<i>min</i> - <i>maks</i>)]	104 (83-228)	150 (80-309)	0.081**
Açlık kan şekeri (6. ay) [<i>median</i> (<i>min</i> - <i>maks</i>)]	121,5 (86-276)	141 (82-301)	0.290**

	p=0.002****	p=0.337****	
Tokluk kan şekeri (başlangıç) [<i>median (min-maks)</i>]	163 (87-604)	242 (95-470)	0.178**
Tokluk kan şekeri (3. ay) [<i>median (min-maks)</i>]	142,5 (90-460)	186 (110-456)	0.041**
Tokluk kan şekeri (6. ay) [<i>median (min-maks)</i>]	164,5 (91-378)	190 (71-450)	0.259**
	p=0.087****	p=0.420****	
HbA1c (başlangıç) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	7,48±1,93	8,18±1,96	0.318*
HbA1c (3. ay) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	6,57±1,43	7,58±2,18	0.136*
HbA1c (6. ay) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	6,71±1,59	7,39±1,90	0.271*
	p=0.006***	p=0.092***	
C peptit (başlangıç) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	4,07±2,09	3,18±1,64	0.191*
C peptit (3. ay) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	3,27±1,83	3,11±1,33	0.785*
C peptit (6. ay) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	3,07±1,05	3,20±1,25	0.741*
	p=0.184***	p=0.956***	
İnsülin (başlangıç) [<i>median (min-maks)</i>]	14,3 (1-95)	11,2 (4-41)	0.421**
İnsülin (3. ay) [<i>median (min-maks)</i>]	9,1 (2,7-40)	9,3 (1,7-24)	0.838**
İnsülin (6. ay) [<i>median (min-maks)</i>]	9,8 (1,8-28,9)	9,3 (3,4-19,4)	0.464**
	p=0.006****	p=0.420****	
Kortizol (başlangıç) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	8,53±1,96	8,45±2,69	0.927*
Kortizol (3. ay) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	9,54±4,19	9,56±3,42	0.990*
Kortizol (6. ay) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	9,60±2,25	10,65±5,27	0.459*
	p=0.593***	p=0.226***	
Hdl kolesterol(başlangıç) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	49,50±9,08	53,15±14,05	0.386*
Hdl kolesterol (3. ay) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	50,84±9,11	53,66±13,96	0.553*
Hdl kolesterol (6. ay) (<i>mg/dl, ort ± Ss</i>)	52,50±8,93	55,86±11,11	0.342*
	p=0.002***	p=0.411***	

Ldl kolesterol (başlangıç) (mg/dl, ort ± Ss)	122,50±29,79	126,73±32,07	0.697*
Ldl kolesterol (3. ay) (mg/dl, ort ± Ss)	120,25±32,57	126,46±38,75	0.632*
Ldl kolesterol (6. ay) (mg/dl, ort ± Ss)	133,44±35,80	136,40±37,34	0.818*
	<i>p</i> =0.093***	<i>p</i> =0.271***	
Trigliserid (başlangıç) (mg/dl, ort ± Ss)	180,72±92,53	188,87±72,04	0.783*
Trigliserid (3. ay) (mg/dl, ort ± Ss)	149,18±67,21	141,66±60,38	0.746*
Trigliserid (6. ay) (mg/dl, ort ± Ss)	163,33±97,40	139,93±50,02	0.407*
	<i>p</i> =0.140***	<i>p</i> <0.001***	
Total kolesterol (başlangıç) (mg/dl, ort ± Ss)	185,00±41,89	200,67±46,56	0.359*
Total kolesterol (3. ay) (mg/dl, ort ± Ss)	177,36±33,58	209,16±55,02	0.113*
Total kolesterol (6. ay) (mg/dl, ort ± Ss)	206,44±52,24	211,07±46,25	0.796*
	<i>p</i> =0.441***	<i>p</i> =0.886***	
D vitamini (başlangıç) (mg/dl, ort ± Ss)	16,16±8,28	14,20±8,35	0.504*
D vitamini (3. ay) (mg/dl, ort ± Ss)	27,87±14,32	19,64±11,18	0.094*
D vitamini (6. ay) (mg/dl, ort ± Ss)	26,82±16,86	19,80±7,50	0.146*
	<i>p</i> =0.001***	<i>p</i> =0.093***	

* Student's T Testi

** Mann Whitney U Testi

*** Tekrarlı ölçümlerde ANOVA (Posthoc: LSD)

BMI için SGLT2 grubunda (başlangıç-3. ay arası **p<0.001**), (başlangıç-6. ay arası **p=0.001**), (3. ay-6. ay arası **p=1.000**).

BMI için GLP1 grubunda (başlangıç-3. ay arası **p=0.006**), (başlangıç-6. ay arası **p=0.042**), (3. ay-6. ay arası **p=1.000**).

Bel çevresi SGLT2 grubunda (başlangıç-3. ay arası **p=0.024**), (başlangıç-6. ay arası **p=0.043**), (3. ay-6. ay arası **p=0.941**).

Bel çevresi için GLP1 grubunda (başlangıç-3. ay arası **p=0.023**), (başlangıç-6. ay arası **p=0.159**), (3. ay-6. ay arası **p=0.515**).

Sistolik TA SGLT2 grubunda (başlangıç-3. ay arası **p=0.017**), (başlangıç-6. ay arası **p=0.119**), (3. ay-6. ay arası **p=0.406**).

Sistolik TA için GLP1 grubunda (başlangıç-3. ay arası **p=0.005**), (başlangıç-6. ay arası **p=0.013**), (3. ay-6. ay arası **p=0.899**).

Diastolik TA SGLT2 grubunda (başlangıç-3. ay arası **p=0.035**), (başlangıç-6. ay arası **p=0.110**), (3. ay-6. ay arası **p=0.769**).

Diastolik TA için GLP1 grubunda (başlangıç-3. ay arası **p=0.032**), (başlangıç-6. ay arası **p=0.016**), (3. ay-6. ay arası **p=0.164**).

HbA1c için SGLT2 grubunda (başlangıç-3. ay arası **p=0.010**), (başlangıç-6. ay arası **p=0.008**), (3. ay-6. ay arası **p=0.821**).

HbA1c için GLP1 grubunda (başlangıç-3. ay arası **p=0.168**), (başlangıç-6. ay arası **p=0.056**), (3. ay-6. ay arası **p=0.056**).

arası $p=0.465$).

Hdl kolesterol için SGLT2 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p=0.058$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.001$), (3. ay-6. ay arası $p=0.076$).

Hdl kolesterol için GLP1 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p=0.964$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.296$), (3. ay-6. ay arası $p=0.236$).

Trigliserid için SGLT2 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p=0.061$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.164$), (3. ay-6. ay arası $p=0.827$).

Trigliserid için GLP1 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p<0.001$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.008$), (3. ay-6. ay arası $p=0.885$).

D vitamini için SGLT2 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p<0.001$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.011$), (3. ay-6. ay arası $p=0.887$).

D vitamini için GLP1 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p=0.010$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.098$), (3. ay-6. ay arası $p=0.874$).

**** Friedman Testi (Posthoc: Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi)

Açlık kan şekeri için SGLT2 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p=0.001$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.163$), (3. ay-6. ay arası $p=0.017$).

Açlık kan şekeri için GLP1 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p=0.064$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.027$), (3. ay-6. ay arası $p=0.753$).

Tokluk kan şekeri için SGLT2 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p=0.011$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.157$), (3. ay-6. ay arası $p=0.187$).

Tokluk kan şekeri için GLP1 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p=0.194$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.147$), (3. ay-6. ay arası $p=0.910$).

İnsulin için SGLT2 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p=0.017$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.007$), (3. ay-6. ay arası $p=0.650$).

İnsulin için GLP1 grubunda (başlangıç-3. ay arası $p=0.443$), (başlangıç-6. ay arası $p=0.027$), (3. ay-6. ay arası $p=0.394$).

Altıncı ay DEXA sonuçlarına göre Right arm area değerlerinin SGLT2 grubunda ($208,67\pm 29,66$), GLP1 grubuna göre ($185,80\pm 21,98$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde bulunduğu belirlendi ($p=0.019$). Buna karşın Left arm %fat (%) değerlerinin GLP1 grubunda ($60,38\pm 7,47$), SGLT2 grubuna göre ($55,01\pm 8,02$) istatistiksel olarak anlamlılığa çok yakın bir düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p=0.057$). Sağ kol, sol kol ve gövdeye ait diğer dexa sonuçları gruplara göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Sağ kol, sol kol ve gövdeye ait 6. ay dexa sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	SGLT2 grubu (n = 18)	GLP1 grubu (n = 15)	p
Left arm area (cm ²) (ort ± Ss)	209,08±28,10	195,94±20,92	0.145*
Left arm BMC (ort ± Ss)	170,25±36,89	162,18±24,39	0.474*

Left arm BMD (<i>ort ± Ss</i>)	0,80±0,11	0,84±0,13	0.466*
Left arm FAT (<i>ort ± Ss</i>)	3130,81±1371,56	3738,97±1029,05	0.167*
Left arm LEAN (<i>ort ± Ss</i>)	2289,14±631,27	2229,86±468,49	0.766*
Left arm LEAN+BMC (<i>ort ± Ss</i>)	2459,41±666,71	2392,09±487,41	0.747*
Left arm TOTAL(g) (<i>ort ± Ss</i>)	5588,23±1776,83	5891,06±1827,33	0.634*
Left arm %fat (%) (<i>ort ± Ss</i>)	55,01±8,02	60,38±7,47	0.057*
Right arm area (cm ²) (<i>ort ± Ss</i>)	208,67±29,66	185,80±21,98	0.019*
Right arm BMC (<i>ort ± Ss</i>)	176,80±39,93	159,22±25,17	0.150*
Right arm BMD (<i>ort ± Ss</i>)	0,84±0,12	0,86±0,17	0.720*
Right arm FAT (<i>ort ± Ss</i>)	3228,69±1460,80	3158,98±755,79	0.869*
Right arm LEAN (<i>ort ± Ss</i>)	2526,71±729,61	3743,10±5902,33	0.391*
Right arm LEAN+BMC (<i>ort ± Ss</i>)	2703,54±765,11	2402,38±533,49	0.208*
Right arm TOTAL(g) (<i>ort ± Ss</i>)	5932,24±1846,61	5561,37±859,97	0.480*
Right arm %fat (%) (<i>ort ± Ss</i>)	53,10±10,17	56,58±7,89	0.288*
Trunk FAT (<i>ort ± Ss</i>)	24271,92±5906,64	26615,42±5106,35	0.237*
Trunk LEAN (<i>ort ± Ss</i>)	23047,92±3669,97	22797,08±2991,20	0.833*
Trunk LEAN+BMC (<i>ort ± Ss</i>)	23673,07±3788,52	23427,99±3081,47	0.842*
Trunk TOTAL (g) (<i>ort ± Ss</i>)	47945,00±8781,26	50043,22±7222,31	0.465*
Trunk %fat (%) (<i>ort ± Ss</i>)	50,23±4,32	52,92±4,10	0.079*

* Student's T Testi

Altıncı ay sağ bacak, sol bacak ve kafaya ait dexa sonuçları gruplara göre karşılaştırıldığında farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Sağ bacak, sol bacak ve kafaya ait 6. ay dexa sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	SGLT2 grubu (n = 18)	GLP1 grubu (n = 15)	p
Left leg area (cm ²) (ort ± Ss)	361,42±33,19	352,03±31,45	0.414*
Left leg BMC (ort ± Ss)	422,66±65,35	377,98±108,56	0.154*
Left leg BMD (ort ± Ss)	1,17±0,11	1,15±0,13	0.658*
Left leg FAT (ort ± Ss)	8535,59±2261,08	14124,18±17341,88	0.184*
Left leg LEAN (ort ± Ss)	7368,75±1719,88	7315,56±1062,60	0.918*
Left leg LEAN+BMC (ort ± Ss)	7791,47±1774,18	7720,24±1099,10	0.893*
Left leg TOTAL(g) (ort ± Ss)	16327,07±3584,78	17259,64±2593,20	0.407*
Left leg %fat (%) (ort ± Ss)	52,08±5,76	54,98±5,20	0.144*
Right leg area (cm ²) (ort ± Ss)	352,91±53,27	359,40±30,73	0.680*
Right leg BMC (ort ± Ss)	434,26±127,91	408,82±61,64	0.487*
Right leg BMD (ort ± Ss)	1,22±0,26	1,13±0,12	0.215*
Right leg FAT (ort ± Ss)	8504,42±2449,06	9695,86±2083,12	0.147*
Right leg LEAN (ort ± Ss)	7258,39±1841,98	7408,76±837,51	0.773*
Right leg LEAN+BMC (ort ± Ss)	7693,02±1901,97	7823,62±874,42	0.808*
Right leg TOTAL(g) (ort ± Ss)	16197,48±3960,51	17513,42±2397,23	0.269*
Right leg %fat (%) (ort ± Ss)	52,31±5,58	54,98±5,33	0.173*
Head area (cm ²)	191,36±45,17	205,72±16,20	0.252*
Head BMC	375,06±91,49	389,99±79,88	0.625*
Head BMD	1,84±0,39	1,88±0,32	0.740*
Head FAT (ort ± Ss)	1542,68±179,70	1564,55±294,45	0.795*
Head LEAN (ort ± Ss)	3384,27±345,52	3364,22±447,43	0.885*

Head LEAN+BMC (<i>ort ± Ss</i>)	3759,39±378,56	3754,26±463,49	0.972*
Head TOTAL (g) (<i>ort ± Ss</i>)	5302,12±551,95	5318,81±751,56	0.942*
Head %fat(%) (<i>ort ± Ss</i>)	29,06±0,77	29,26±1,38	0.605*

* Student's T Testi

Altıncı ay android, Gynoid ve total dexa sonuçları gruplara göre karşılaştırıldığında farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Android, Gynoid ve total 6. ay dexa sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	SGLT2 grubu (n = 18)	GLP1 grubu (n = 15)	p
Android fat(g) (<i>ort ± Ss</i>)	4138,72±1274,34	4465,66±1180,63	0.454*
Android LEAN+BMC(g) (<i>ort ± Ss</i>)	3869,61±872,44	3921,33±642,38	0.850*
Android TOTAL(g) (<i>ort ± Ss</i>)	8008,22±1924,86	8386,93±1731,15	0.560*
Android %FAT (<i>ort ± Ss</i>)	51,16±5,60	52,68±4,47	0.401*
Gynoid fat(g) (<i>ort ± Ss</i>)	7630,88±1850,18	8742,93±1737,41	0.087*
Gynoid LEAN+BMC(g) (<i>ort ± Ss</i>)	7537,00±1359,68	7764,60±1103,04	0.606*
Gynoid TOTAL(g) (<i>ort ± Ss</i>)	15167,83±2983,83	16507,53±2489,98	0.177*
Gynoid %FAT (<i>ort ± Ss</i>)	50,00±4,30	52,71±4,38	0.084*
TOTAL area(cm2) (<i>ort ± Ss</i>)	2000,95±176,77	1992,06±151,24	0.879*
TOTAL BMC (<i>ort ± Ss</i>)	2204,52±361,43	2155,72±329,97	0.691*
TOTAL BMD (<i>ort ± Ss</i>)	1,09±0,11	1,08±0,10	0.716*
TOTAL FAT (<i>ort ± Ss</i>)	49214,19±10980,25	54313,14±8178,21	0.147*

TOTAL LEAN (<i>ort ± Ss</i>)	45875,36±8027,67	45358,60±5100,10	0.831*
TOTAL LEAN+BMC (<i>ort ± Ss</i>)	48079,94±8345,40	47514,37±5336,33	0.822*
TOTAL TOTAL(g) (<i>ort ± Ss</i>)	97294,12±17237,33	753091,19±2274284,83	0.229*
TOTAL %fat(%)(<i>ort ± Ss</i>)	50,35±4,51	431,75±1467,38	0.277*
TOTAL T-score (<i>ort ± Ss</i>)	-0,38±1,27	-0,46±1,39	0.880*
TOTAL PR(peak referance) (<i>ort ± Ss</i>)	97,38±9,09	97,06±9,89	0.923*
TOTAL Z-score (<i>ort ± Ss</i>)	-0,07±0,86	-0,13±1,02	0.867*
TOTAL AM(age matched) (<i>ort ± Ss</i>)	94,21±22,31	99,06±9,28	0.438*

* Student's T Testi

Sağ kol, sol kol ve gövdeye ait dexta değerlerinin (6. ay-başlangıç) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Sağ kol, sol kol ve gövdeye ait dexta değişim değerlerinin (6. ay-başlangıç) gruplara göre karşılaştırılması

	SGLT2 grubu [median (min- maks)] (n = 18)	GLP1 grubu [median (min- maks)] (n = 15)	<i>p</i>
Left arm area (cm ²) change	1,15 (-57,6-45,4)	-11,8 (-45,1-39,1)	0.274*
Left arm BMC change	-9,0 (-37-19,1)	-2,3 (-32,6-22,4)	0.178*
Left arm BMD change	-0,03 (-23-0,15)	-0,03 (-16-0,33)	0.086*
Left arm FAT change	-383,7 (-1833- 574,9)	-23,6 (-2830-985,6)	0.630*
Left arm LEAN change	-198,4 (-870,6- 411,3)	-62,5 (-634,1-315,2)	0.229*
Left arm LEAN+BMC change	-200,8 (-907,6- 430,4)	29,9 (-650,8-337,5)	0.229*

Left arm TOTAL(g) change	-612,1 (-2549,9- 692,4)	-420,5 (-4638-1115,9)	0.656*
Left arm %fat (%) change	-0,1 (-5,4-3,6)	-0,4 (-11,5-5,4)	0.986*
Right arm area (cm ²) change	-5,15 (-51,8- 190,6)	-19,5 (-90,4-43,8)	0.307*
Right arm BMC change	-11,6 (-56,7-19,8)	-7,4 (-59,5-49,9)	0.873*
Right arm BMD change	0,0 (-0,2-0,1)	0,0 (-0,2-0,3)	0.486*
Right arm FAT change	-120,4 (-835- 1124,2)	-266,2 (-2314,8-1020,8)	0.274*
Right arm LEAN change	-225,0 (-683,5- 331,1)	-110,5 (-687,8-22597)	0.421*
Right arm LEAN+BMC change	-222,3 (-740,1- 343,2)	-117,7 (-692,4-532,8)	0.486*
Right arm TOTAL(g) change	-248,3 (-1575,1- 1223,4)	-489,0 (-2362,2-1234,4)	0.532*
Right arm %fat (%) change	0,0 (-5,3-8,0)	2,6 (-11,5-6,1)	0.361*
Trunk FAT change	-1935,5 (-7596,2- 6145,5)	54,2 (-5623,4-2302,6)	0.229*
Trunk LEAN change	-1278,8 (-3268,8- 1509,3)	-751 (-2869,4-711,4)	0.901*
Trunk LEAN+BMC change	-1264,6 (-3232,8- 1430,0)	-784,8 (-2854,2-671,5)	0.901*
Trunk TOTAL (g) change	-2600,5 (-8201,6- 7086,2)	-989,8 (-7095,4-885,4)	0.178*
Trunk %fat (%) change	-1,5 (-7,0-5,6)	-0,3 (-5,9-4,4)	0.259*

* Mann Whitney U Testi

Sağ bacak, sol bacak ve kafaya ait dexta değişim değerlerinin (6. ay-başlangıç) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Sağ bacak, sol bacak ve kafaya ait dexta değişim değerlerinin (6. ay-başlangıç) gruplara göre karşılaştırılması

	SGLT2 grubu [median (min- maks)] (n = 18)	GLP1 grubu [median (min-maks)] (n = 15)	<i>p</i>
Left leg area (cm ²) change	4,1 (-28,5-51,3)	6,6 (-24,3- 47,0)	0.845*
Left leg BMC change	-2,6 (-68,1-49,0)	-5,2 (-398- 43,6)	0.682*
Left leg BMD change	0,0 (-0,3-0,1)	0,0 (-0,1-0,1)	0.556*
Left leg FAT change	-164,3 (-3557,2-2124,5)	33,5 (-2487- 68599)	0.556*
Left leg LEAN change	-525,8 (-2081,1-1609)	-404,7 (- 1645,5-1036,1)	0.873*
Left leg LEAN+BMC change	-527,9 (-2128-1657)	-387,0 (- 1640,2-1030,8)	0.845*
Left leg TOTAL(g) change	-321,5 (-4899,6-3782,1)	-443,4 (- 172522,6-1701,8)	1.000*
Left leg %fat (%)change	0,15 (-4,1-7,2)	1,0 (-4,6-4,9)	0.845*
Right leg area (cm ²) change	13,9 (-89,3-89,7)	8,3 (-21,1- 74,0)	0.307*
Right leg BMC change	9,4 (-107,3-37,3)	1,4 (-20,8- 47,7)	0.381*
Right leg BMD change	0,0 (-0,3-0,1)	0,0 (-0,1-0,1)	0.682*
Right leg FAT change	-144,6 (-3783,4-1942,6)	367 (-1832,1- 2338,4)	0.178*
Right leg LEAN change	-272,7 (-2038,6-1980,7)	19,5 (-1027,1- 976,0)	0.464*
Right leg LEAN+BMC change	-247,1 (-2042,8-2007,4)	16,4 (-1047,6- 1010,6)	0.464*
Right leg TOTAL(g) change	-392,9 (-6054,7-3950,1)	-74,8 (- 1965,2-3349)	0.215*
Right leg %fat (%)change	-0,3 (-2,8-4,5)	0,7 (-4,6-3,9)	0.735*
Head area	0,15 (-195,5-16,8)	-1,2 (-10,2- 9,4)	0.656*

(cm ²) change			
Head			
BMC change	1,05 (-23,2-46,8)	-4,8 (-36,9-26,3)	0.190*
Head			
BMD change	0,0 (-0,1-0,8)	0,0 (-0,2-0,2)	0.244*
Head			
FAT change	-35,7 (-417,7-395,5)	8,2 (-422,6-744,2)	0.656*
Head			
LEAN change	-10,2 (-666,1-581,6)	22,6 (-707,8-1140)	0.580*
Head			
LEAN+BMC change	-20,4 (-659,3-563,8)	28,6 (-734,2-1135,3)	0.580*
Head			
TOTAL (g) change	-56,05 (-1077-959,3)	36,7 (-1156,8-1823)	0.605*
Head			
%fat(%)change	-0,15 (-1,7-2,2)	0,1 (-1,2-3,7)	0.509*

* Mann Whitney U Testi

Android, Gynoid ve total dexta değişim değerlerinin (6. ay-başlangıç) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklar yaratmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 4.11. Android, Gynoid ve total dexta değişim sonuçlarının (6. ay-başlangıç) gruplara göre karşılaştırılması

	SGLT2 grubu (n = 18)	GLP1 grubu (n = 15)	p
Android fat(g) change	-514,5 (-1263-862)	-183 (-1577-604)	0.486*
Android LEAN+BMC(g) change	-84,5 (-664-1057)	-92 (-910-303)	0.845*
Android TOTAL(g) change	-581 (-1751-649)	-150 (-1921-800)	0.817*
Android %FAT change	-3,3 (-12,6-5,5)	-1,2 (-9,6-4,6)	0.307*
Gynoid fat(g) change	-273 (-3591-940)	-117 (-1563-3238)	0.229*
Gynoid LEAN+BMC(g) change	-239 (-1260-346)	-48 (-1412-912)	0.361*
Gynoid TOTAL(g)	-518,5 (-4215-1046)	-152 (-1698-4150)	0.259*

change			
Gynoid			
%FAT change	-0,65 (-5,8-4,4)	-0,4 (-6,4-6,1)	0.401*
TOTAL			
area(cm2)	4,25 (-124,6-160,2)	5,5 (-110,1-161,3)	0.656*
change			
TOTAL			
BMC change	-27,1 (-127,2-81)	-7,3 (-114,1-174)	0.259*
TOTAL			
BMD change	0,0 (-0,2-0,0)	0,0 (-0,1-0,1)	0.307*
TOTAL			
FAT change	-2328 (-17436-5117)	-1101 (-14917-7193)	0.290*
TOTAL			
LEAN change	-2302 (-4910-957)	-1568 (-5159-2181)	0.381*
TOTAL			
LEAN+BMC	-2295,7 (-4829,5-829,5)	-1579,9 (-5269,8-2224)	0.343*
change			
TOTAL			
TOTAL(g)	-3810 (-21519-2734)	-1820 (-16819-7088)	0.052*
change			
TOTAL			
% fat(%) change	-0,95 (-4,3-5,1)	-0,30 (-6,4-5681,6)	0.307*
TOTAL			
T- score change	-0,1 (-1,3-0,6)	0,0 (-0,8-0,9)	0.343*
TOTAL			
PR(peak			
referance)	-0,5 (-10-5)	0,0 (-6-7)	0.307*
change			
TOTAL			
Z- score change	0,0 (-0,1-0,5)	0,1 (-0,6-0,8)	0.486*
TOTAL			
AM(age			
matched)	-0,5 (-93,2-6)	0,0 (-6-7)	0.244*
change			

* Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda başlangıç verileri açısından iki grup karşılaştırıldığında, SGLT2 grubunun yaş ortalaması $53,94 \pm 10,68$ yıl, GLP1 grubunun ise $53,00 \pm 7,70$ yıl olarak saptanmış olup bu farklılığın istatistiksel bağlamda belirgin olmadığı görülmüştür ($p=0,777$). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, SGLT2 grubunun %77,8'ini kadınlar, GLP1 grubunun ise %93,3'ünü kadınlar oluşturmaktadır. Başlangıçtaki beden kitle indeksi (BMI) ve bel çevresi ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel düzeyde önemli bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,463$ ve $p=0,551$).

Başlangıç dönemi metabolik parametreleri ve kan ölçümleri değerlendirildiğinde, GLP1 grubundaki tokluk ve açlık kan şekerleri, diastolik ve sistolik kan basıncı parametreleri SGLT2 grubuna göre daha yüksek düzeyde saptanmasına rağmen, bu farklılıklar istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (sırasıyla $p=0,093$, $p=0,077$, $p=0,057$ ve $p=0,178$). HbA1c, C-peptit, insülin, kortizol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol ve D vitamini parametrelerine bakıldığında gruplar kıyaslandığında aralarında istatistiksel düzeyde anlamlı bir değişimin olmadığı saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,318$, $p=0,191$, $p=0,421$, $p=0,927$, $p=0,386$, $p=0,697$, $p=0,783$, $p=0,359$ ve $p=0,504$) (Tablo 1). Bu bulgular, başlangıç aşamasında cinsiyet dağılımı dışında diğer antropometrik ve biyokimyasal parametrelerin her iki grupta dengeli olduğunu ve tedavi sonrası karşılaştırmalar için uygun zemin oluşturduğunu göstermektedir.

Başlangıç dönemindeki DEXA ölçümleri incelendiğinde, sol kol yağ yüzdesi değerleri GLP1 grubunda ($61,00 \pm 6,75$), SGLT2 grubuna göre ($55,27 \pm 7,42$) istatistiksel olarak değerlendirmede anlamlı düzeyde daha yüksek bulunduğu ortaya konulmuştur ($p=0,028$). Ancak sağ kol, sol kol ve gövde bölgeleri (Tablo 2), sağ bacak, sol bacak ve kafa bölgeleri (Tablo 3) ile android, gynoid ve total vücut yağ yüzdesi sonuçları (Tablo 4) karşılaştırıldığında gruplar kıyasında değişimlerin istatistikseş olarak belirgin olmadığı ortaya konmuştur (tüm p değerleri $>0,05$). Bu veriler de genel olarak iki grup arasında başlangıçta önemli farklılıkların

bulunmadığını ve sonraki takip dönemleri olan 3. ve 6. ay karşılaştırmalarının güvenilir sonuçlar vermesi açısından uygun olduğunu desteklemektedir.

BMI ölçümleri incelendiğinde; başlangıç, üçüncü ve altıncı ay SGLT2 grubunda BMI değerlerinin GLP-1 grubuna kıyasen daha azalmış olduğu, fakat aralarındaki farklılıkların istatistiksel açıdan anlamlılık taşımadığı görüldü (sırasıyla $p=0,463$, $p=0,324$ ve $p=0,252$). BMI düzeyleri ile ilgili grup içi karşılaştırmalarda ise; SGLT2 grubunda başlangıç-üçüncü ay ve başlangıç-altıncı ay dönemlerinde anlamlı düşüşler görüldü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,001$), ancak üçüncü ve altıncı ay arasındaki değişim anlamlı bulunmadı ($p=1,000$). Benzer şekilde, GLP-1 grubunda başlangıç-üçüncü ay ile başlangıç-altıncı ay parametreleri kıyaslandığında anlamlı düşüşler olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,042$), fakat üçüncü ay ile altıncı ay arasındaki değişimler belirgin değildi ($p=1,000$).

Hong Ma ve arkadaşlarının (44) yaptığı ve toplam 61 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analizde, GLP-1 analogları ve SGLT2 inhibitörlerinin kilo kaybı, kan şekeri kontrolü ve tansiyon üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Bu analizde her iki grupta da anlamlı kilo kayıpları olduğu, ancak GLP-1 analogları grubunda bu düşüşlerin daha belirgin olduğu rapor edilmiştir. Xiaoling Cai ve arkadaşlarının (45) gerçekleştirdiği başka bir meta-analizde ise, tip 2 diyabet hastalarında SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 analoglarının plaseboya kıyasla kilo kaybı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmada her iki tedavi grubunda da plaseboya göre anlamlı kilo kayıpları saptanmıştır; ancak iki ilaç grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Elde edilen bu bulgular değerlendirildiğinde, çalışmamızın sonuçlarının literatür verileriyle tutarlı olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda yapılan bel çevresi ölçümlerine göre; başlangıç, üçüncü ve altıncı ay parametreleri kıyaslandığında, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda bel çevresi ortalamalarının GLP-1 reseptör agonisti kullananlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiş olup, fakat bu değişimlerin istatistiksel açıdan önemli düzeye ulaşmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0,551$, $p=0,616$ ve $p=0,550$). Grup içi değerlendirmelerde; SGLT-2 grubunda hem başlangıç ile 3. ay ($p=0,043$) hem de başlangıç ile 6. ay ($p=0,024$) arasında anlamlı düşüşler izlenmiş, 3. Ay - 6. ay arasındaki değişiklik ise anlamlılık göstermemiştir ($p=0,941$). Öte yandan, GLP-1

grubunda sadece başlangıç ile üçüncü ay kıyaslandığında anlamlı bir azalma saptanmış ($p=0.023$), diğer zaman aralıklarında anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir ($p=0.159$ ve $p=0.515$). Bu bulgular, Stratina ve arkadaşlarının (46) tip 2 diyabetli 187 hastayı GLP-1 veya SGLT-2 ile tedavi ettikleri çalışmanın sonuçlarıyla kısmen uyumludur. İlgili çalışmada, her iki grupta da bel çevresinde anlamlı azalmalar gözlemlenmiş, ancak altı ay sonunda GLP1 kullanan hastalardaki azalmaların SGLT2 grubuna göre daha belirgin olduğu belirtilmiştir ($p<0.001$ ve $p=0.005$). Stratina ve arkadaşlarının çalışmasında her iki grupta da benzer derecede etkinlik gösterilirken, bizim çalışmamızda yalnızca SGLT-2 grubunda 6. aya kadar uzanan anlamlı düşüş gözlenmiş olması; tedavi süresi, hasta sayısı, başlangıç özellikleri ya da ilaçların uygulama biçimlerinden kaynaklı farklılıklara işaret edebilir. Bu durum, klinik yanıtın hasta özelliklerine göre değişebileceğini ve uzun dönem sonuçların dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda sistolik kan basıncı ölçümlerine ilişkin grup içi değerlendirmelerde; SGLT-2 inhibitörü grubunda yalnızca başlangıç ile 3. ay arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştığı gözlenmiştir ($p=0.017$). Başlangıç ve 6. ay ($p=0.119$) ile üçüncü ve altıncı ay ($p=0.406$) arasındaki ölçümler değerlendirildiğinde düşüş eğilimi gözlenmiş olmakla birlikte, bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. GLP-1 reseptör agonisti grubunda ise hem başlangıç-3. ay ($p=0.005$) hem de başlangıç-6. ay ($p=0.013$) karşılaştırmalarında sistolik TA düzeylerinde anlamlı azalmalar gözlenmiş, üçüncü ay ve altıncı ay arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır ($p=0.899$). Diastolik kan basıncı ölçümlerine ilişkin analizlerde de benzer bir eğilim izlenmiş olup, SGLT-2 grubunda sadece başlangıç ile 3. ay arasındaki azalma anlamlı bulunmuştur ($p=0.035$); başlangıç ile 6. ay ($p=0.110$) ve üçüncü ay ile altıncı ay ($p=0.769$) arasında düşüş olmasına rağmen bu farklar istatistiksel anlam taşımamıştır. GLP-1 grubunda ise başlangıç-3. ay ($p=0.032$) ve başlangıç-6. ay ($p=0.016$) arasında anlamlı düşüşler tespit edilmiş, üçüncü ay ile altıncı değerleri arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p=0.164$). Bulgularımız, Hong Ma ve arkadaşlarının (44) 61 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analiz sonuçları ile uyum göstermektedir. Söz konusu çalışmada, GLP-1 ve SGLT-2 ajanlarının her ikisinin de diastolik ve sistolik kan basıncında düşüş sağladığı, ancak glp-1 agonistlerinin bu

parametrelerdeki etkinliğinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar, GLP-1 agonistlerinin kan basıncı kontrolü açısından daha avantajlı olabileceğini düşündürmekle birlikte, bireysel hasta yanıtlarının farklılık gösterebileceğini ve bu tür farmakolojik yaklaşımların kişiselleştirilmiş tedavi çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda açlık kan şekeri düzeylerine ilişkin değerlendirmelerde, SGLT2 grubunda başlangıç ve üçüncü ay ($p=0.001$) arasında anlamlı azalma, üçüncü ve altıncı ay parametreleri arasında ($p=0.017$) anlamlı artış izlenmiş, ancak başlangıç-6. ay arasındaki fark anlamlılık göstermemiştir ($p=0.163$). GLP-1 grubunda ise sadece başlangıç ile 6. ay arasındaki değerlerde istatistiksel derecede belirgin bir düşme tespit edilmiştir ($p=0.027$). Tokluk kan şekeri analizinde, SGLT2 grubunda sadece başlangıç-3. ay arası fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.011$), GLP-1 grubunda ise herhangi bir zaman aralığında anlamlı değişiklik izlenmemiştir. HbA1c değerlendirmelerinde, SGLT2 grubunda hem başlangıç-3. ay ($p=0.010$) hem de başlangıç-6. ay ($p=0.008$) arasında anlamlı azalma gözlenmiş, GLP-1 grubunda ise istatistiksel anlamlılık elde edilmemiştir. İnsülin düzeyleri açısından SGLT2 grubunda hem başlangıç-3. ay ($p=0.017$) hem de başlangıç-6. ay ($p=0.007$) aralıklarında anlamlı düşüşler görülmüş, GLP-1 grubunda yalnızca başlangıç ve altıncı ay arasındaki farkın belirgin olduğu görülmüştür ($p=0.027$). C-peptid ve kortizol değerleri bakımından, grupların kendi içinde ve gruplar arasında yapılan kıyaslamalarda anlamlı değişim saptanmamıştır. Zhang ve arkadaşlarının (47) tip 2 diyabet ve evre 1 böbrek hücreli karsinom hastaları üzerinde yürüttükleri çalışmada, SGLT2 inhibitörü monoterapisi ve GLP-1 ile kombine tedavi karşılaştırılmıştır. Kombinasyon tedavisi alan grupta tokluk glukoz, açlık glukoz ve HbA1c düzeylerinde anlamlı azalmalar ($P < 0.001$) ve insülin direncini yansıtan parametrelerde (açlık insülin ve HOMA-IR) belirgin düzelmeler rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da SGLT2 grubunda açlık ve tokluk glukoz, HbA1c ve insülin düzeylerinde zamanla anlamlı azalmalar gözlenmiş olması, Zhang ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgularla uyumlu bir görünüm sunmaktadır. Ancak GLP-1 grubunda sadece bazı parametrelerde ve yalnızca belirli zaman aralıklarında anlamlılık elde edilmesi, Zhang ve arkadaşlarının kombinasyon tedavisinde gösterdiği güçlü etkinin tek başına GLP-1 tedavisinde daha sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir.

Sridharan ve arkadaşlarının (48) gerçekleştirdiği 27 randomize kontrollü çalışmayı içeren kapsamlı meta-analizde ise GLP-1 RA'ların tokluk ve açlık glukoz düzeyleri ile insülin direnci belirteçlerinde anlamlı iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada SGLT2 inhibitörlerinin HOMA-IR ve açlık glukoz düzeylerini daha belirgin şekilde düşürdüğü ve bu parametrelerde GLP-1 RA'lara göre belirgin derecede daha iyi olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda da bu bulgular desteklenmekte olup, açlık glukoz ve insülin direnci parametrelerinde SGLT2 grubunda zamanla anlamlı düşüşler saptanırken, GLP-1 grubunda bu değişim daha sınırlı kalmıştır. Sridharan'ın çalışmasında bildirilen kombinasyon tedavisinin tekli ajanlara göre üstünlüğü ise bizim çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Çalışmamızın bulguları; özellikle açlık glukozu, HbA1c ve insülin düzeylerindeki değişim açısından SGLT2 inhibitörlerinin etkinliğini ortaya koymakta, bu yönüyle Zhang ve Sridharan tarafından bildirilen literatür verileriyle uyum göstermektedir. GLP-1 grubundaki kısmi ve zamana bağlı sınırlı etkiler, bu ajanların monoterapi olarak etkisinin daha düşük düzeyde olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, kortizol ve C-peptid parametrelerinde iki grup arasında belirgin değişim görülmemesi, bu parametrelerin kısa vadeli izlem süresi içinde duyarlılık açısından sınırlı kalabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda HDL kolesterol değerleri değerlendirildiğinde; başlangıçtaki, 3.aydaki ve 6.aydaki ölçümlerde SGLT2 inhibitörü grubunun HDL kolesterol düzeyleri GLP-1 grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen, aradaki değişimler istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla $p=0.386$, $p=0.553$ ve $p=0.342$). Grup içi analizlerde ise SGLT2 grubunda yalnızca başlangıçtaki ve 6. ay arasındaki değerlerde anlamlı artış tespit edildi ($p=0.001$), başlangıç ve 3. aydaki ile üçüncü ve altıncı aydaki değerleri arası farklar anlamlılığa yakındı ($p=0.058$ ve $p=0.076$). GLP-1 grubunda herhangi bir dönemde anlamlı değişiklik izlenmedi ($p=0.964$, $p=0.296$ ve $p=0.236$). LDL kolesterol ve total kolesterol seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar kendi içi ve aralarında değerlendirildiklerinde anlamlı değişim saptanmadı. Trigliserid düzeyleri açısından başlangıçta SGLT2 grubunda daha yüksek, sonraki aylarda ise değerler daha azalmış olarak görülmesine karşın gruplar arası anlamlı bir değişim gözlenmedi (sırasıyla $p=0.783$, $p=0.746$ ve $p=0.407$). Grup içi değerlendirmede, GLP-1 grubunda başlangıç ölçümlerine kıyasla 3. ve 6. aylarda

anlamli düzeyde bir düşüş gözlenmiştir(sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.008$). Sánchez-García ve arkadaşlarının (49) 48 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı meta-analizinde SGLT2 inhibitörlerinin HDL, LDL ve total kolesterol parametrelerini artırdığı, trigliseridleri ise anlamlı olarak azalttığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda HDL kolesteroldeki artış literatürle uyumludur; ancak LDL ve total kolesteroldeki anlamlı olmayan bulgularımız Sánchez-García'nın çalışmasındaki artışlarla tam örtüşmemektedir. Yaping Wu ve arkadaşlarının (50) 11.679 yaşlı diyabet hastasını içeren meta-analizinde, GLP-1 ve SGLT2 kombinasyon tedavisinin LDL kolesterolde anlamlı düşme, HDL'de ise anlamlı yükseliş sağladığı vurgulanmıştır. Kombinasyonun trigliserid üzerindeki etkileri bu çalışmada net belirtilmemiştir. Çalışmamızda LDL kolesterolde anlamlı değişim olmaması literatürle uyumlu değildir; ancak HDL kolesteroldeki artış paralellik göstermektedir. Bechmann ve arkadaşlarının (51) yaptığı 60 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan meta-analizde SGLT2 inhibitörlerinin total, LDL ve HDL kolesterolü artırdığı, trigliserid düzeylerini azalttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda SGLT2 grubunda HDL kolesteroldeki artış bu sonuçlarla örtüşürken, LDL ve total kolesterol seviyelerinde anlamlı değişiklik saptanmaması literatür ile kısmi bir uyumsuzluk göstermektedir. Calapkulu ve arkadaşlarının (52) SGLT-2 inhibitörleri tedavisi ile gerçekleştirdiği çalışmada trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma bildirilmiştir. Çalışmamızdaki sgl-2 inhibitörlerinin trigliserid, total kolesterol ve ldl parametrelerinde belirgin miktarda bir değişim olmadığı ancak hdl kolesterolde anlamlı bir düzeyde artış olduğu gözlenmiştir. Sun ve arkadaşlarının (53) GLP-1 reseptör agonistlerini değerlendirdiği çalışmada, bu ilaçların total kolesterol, LDL kolesterol trigliserid düzeylerinde anlamlı miktarda azalmalar sağladığı; ancak HDL kolesterolde anlamlı bir değişiklik yapmadığı rapor edilmiştir. Bu sonuçlar çalışmamızdaki GLP-1 grubunun trigliserid düzeylerindeki düşüş ile uyumludur. Son olarak, Aoki ve arkadaşlarının (54) GLP-1 reseptör agonistlerini değerlendirdiği çalışmasında total kolesterol, LDL ve non-HDL parametrelerinde anlamlı düşüşler kaydedilmiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızda GLP-1 grubunda LDL ve total kolesterolde gözlemlenmeyen değişimlerle tam olarak örtüşmemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızdaki lipid profil bulguları, literatürde bildirilen sonuçlarla kısmen uyumludur. HDL kolesterol düzeylerinde SGLT2 inhibitörlerinin

etkinliği doğrulanırken, LDL ve total kolesterol sonuçları çelişkilidir. GLP-1 grubunda trigliseriddeki düşüşler literatürle paralellik göstermektedir. Lipid profilindeki farklılıklar, kullanılan ilacın tipi, dozu ve çalışma popülasyonlarının farklı özelliklerinden kaynaklanabilir ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını gerekli kılmaktadır.

Sağ kol, sol kol ve gövdeye ait DEXA ölçümlerinin (6. ay-başlangıç) iki grup değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı değişim meydana gelmediği saptanmıştır ($p>0.05$). Gövde yağ yüzdesi değerlendirildiğinde, başlangıç ve 6. ay ölçümleri dahilinde her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir düşme gözlenmiş olup, bu azalmanın SGLT2 inhibitörü grubunda daha belirgin olduğu belirlenmiştir. Sağ bacak, sol bacak ve kafa bölgelerine ait DEXA ölçüm değişimleri de iki tedavi grubu da değerlendirildiğinde istatistiksel düzeyde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0.05$). Android, gynoid ve total vücut bölgelerindeki DEXA ölçüm değişimlerinde ve total T ve Z skorlarında da iki grup arasında istatistiksel düzette anlamlı bulunan değişimler saptanmamıştır ($p>0.05$). Bununla birlikte, total vücut yağ oranı ile android ve gynoid bölge yağ oranlarında her iki grupta da istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan azalmalar izlenmiş olup, SGLT2 inhibitörü grubunda azalma daha belirgin bulunmuştur. Ayrıca, total vücut kütleindeki azalma eğilimi SGLT2 grubunda daha fazla olup, istatistiksel anlamlılık sınırına yakın düzeyde kalmıştır ($p=0.052$). Bu bulgunun klinik öneminin daha geniş örneklemlerle çalışmaları ile doğrulanması gerekmektedir. Total kas dokusunda ise her iki grup arasında istatistiksel düzeyde anlamlı değerlendirilmeyen bir azalma gözlenmiş, bu azalmanın bölgesel ve toplam kas kütleinde yağ dokusunda olduğu gibi SGLT2 grubunda daha belirgin olduğu görülmüştür. Literatürde Pan ve arkadaşlarının (58) gerçekleştirdiği 18 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, SGLT2 inhibitörlerinin VKİ, vücut ağırlığı, bel çevresi, visseral ve subkutan yağ alanları ile yağ kütle ve yağ yüzdesinde anlamlı azalmalar sağladığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte aynı meta-analizde SGLT2 inhibitörlerinin yağsız kütle ve iskelet kası kütleinde anlamlı bir azalma yarattığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da SGLT2 grubunda yağ dokusunda belirgin bir azalma gözlenmiş olup, kas dokusunda da anlamlı olmayan fakat dikkat çeken bir azalma eğilimi söz konusudur. Bu sonuçlar, Pan ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu olup, SGLT2 inhibitörlerinin yağ dokusu azaltıcı

etkisinin yanı sıra kas kütlesi üzerine olası negatif etkileri üzerine dikkat çekmektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen sonuçlar, SGLT2 inhibitörü ve GLP-1 agonisti kullanımının genel vücut kompozisyonu üzerindeki etkileri açısından benzer olduğunu göstermektedir. Ancak SGLT2 inhibitörlerinin gövde ve toplam vücut yağ dokusunda sağladığı belirgin azalma eğilimi klinik olarak önemlidir. Bu etkinin ve olası kas kaybının daha geniş örneklemlerle, uzun süreli çalışmalarla desteklenmesi ve değerlendirilmesi ihtiyacı bulunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada, tip 2 diyabet tanılı obez hastalarda kullanılmakta olan GLP-1 reseptör agonistleri ile SGLT-2 inhibitörlerinin metabolik ve klinik etkinliği karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Prospektif olarak tasarlanan çalışmamıza toplam 33 hasta dâhil edilmiştir; 18 hasta SGLT-2 inhibitörü, 15 hasta ise GLP-1 reseptör agonisti kullanmıştır. Hastaların başlangıç antropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametreleri, demografik özellikleri başlangıçta, 3. ve 6. aylarda analiz edilmiştir. Vücut kompozisyonları ise başlangıçta ve 6. ayda DEXA yöntemiyle değerlendirilmiştir.

Her iki grupta da BMI, bel çevresi ve HbA1c değerlerinde anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Açlık kan şekeri ve HbA1c düzeylerinde SGLT-2 inhibitörleri grubunda düşüş daha istikrarlı iken, GLP-1 agonisti grubunda başlangıçta belirgin bir düşüş sonrası plato gözlenmiştir. Lipid profilinde, GLP-1 grubunda trigliserid düzeylerinde anlamlı azalma, SGLT-2 grubunda ise HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı artış belirlenmiştir. Kan basıncı değerlerinde iki grupta da düşüş eğilimi mevcut olup, GLP-1 grubunda daha uzun süreli ve istikrarlı bir düşüş kaydedilmiştir.

DEXA yöntemiyle yapılan vücut kompozisyonu analizlerinde genel olarak yağ kütlesinde azalma görülmüş, ancak yağsız kütlede ise her iki grupta azalma saptanmışsa da bulunan sonuçlar istatistiksel düzeyde anlamlılık göstermemiştir. Özellikle total kas dokusundaki bu azalma eğiliminin, yağ dokusunda olduğu gibi SGLT-2 inhibitörü grubunda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu durum literatürde yer alan bulgularla uyumlu olup, SGLT-2 inhibitörlerinin kas dokusu üzerine olası

negatif etkilerini göstermektedir. Bu etkinin daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak ve daha uzun süreli izlem dönemi içeren çalışmalarla desteklenmesi ve doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında DEXA yöntemiyle detaylı vücut kompozisyon analizi ve 6 aylık takip süresi bulunmaktadır. Ancak hasta sayısının sınırlı olması, bulguların daha geniş bir popülasyona genellenmesini kısıtlamaktadır. Ayrıca, uzun vadeli sonuçların değerlendirilmesi için daha uzun süreli takip yapılmaması, çalışmamızın sınırlayıcı yönlerinden biridir.

Sonuç olarak, GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT-2 inhibitörlerinin obezitesi bulunan tip 2 diyabet hastalarında metabolik göstergeler üzerinde pozitif etkileri olduğu saptanmıştır. Klinik uygulamada, hastaların bireysel özelliklerine göre tedavi seçimi önemlidir. Gelecekte planlanacak çalışmalarda daha yüksek sayıda katılımcı grupları ve daha uzun süreli izlem dönemleri kullanılması, bu ilaçların etkinliği ve güvenilirliği hakkında daha ayrıntılı verilerin elde edilmesini sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 2022.
2. Gündoğdu A. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuz. 2013;6:216.
3. Harreiter J, Just I, Leutner M et al. Combined exenatide and dapagliflozin has no additive effects on reduction of hepatocellular lipids despite better glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: EXENDA, a 24-week, prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(5):1129-39.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
6. Li C, Luo J, Jiang M et al. The Efficacy and Safety of the Combination Therapy With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:838277.
7. Young CF, Farnoudi N, Chen J et al. Exploring SGLT-2 Inhibitors: Benefits beyond the Glucose-Lowering Effect—What Is New in 2023? *Endocrines.* 2023;4(3):630-55.
8. Committee ADAPP. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2023;47(Supplement_1):S5-S10.
9. Committee ADAPP. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care.* 2024;48(Supplement_1):S181-S206.
10. Chen J, Mei A, Wei Y et al. GLP-1 receptor agonist as a modulator of innate immunity. *Front Immunol.* 2022;13:997578.
11. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2020 executive summary. *Endocrine Practice.* 2020;26(1):107-39.

12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
13. Talha KM, Anker SD, Butler J. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: A Review of Current Evidence. *Int J Heart Fail*. 2023;5(2):82-90.
14. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-83.
15. Kosmalski M, Deska K, Bąk B et al. Pharmacological Support for the Treatment of Obesity-Present and Future. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(3).
16. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
18. Davies M, Færch L, Jeppesen OK et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971-84.
19. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1801-2.
20. Wharton S, Blevins T, Connery L et al. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(10):877-88.
21. Nauck MA, Quast DR, Wefers J et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102.
22. Holz GG. Epac: A new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes*. 2004;53(1):5-13.
23. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
24. Wadden TA, Hollander P, Klein S et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1443-51.

25. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.
26. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325(14):1403-13.
27. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
29. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118-27.
30. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.
31. Nauck MA, Quast DR, Wefers J et al. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23 Suppl 3:5-29.
32. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740-56.
33. Frías JP, Guja C, Hardy E et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(12):1004-16.
34. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):495-502.
35. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.

36. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation*. 2022;146(18):1383-405.
37. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
38. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587-97.
39. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-48.
40. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:142.
41. Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-93.
42. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015;21(5):512-7.
43. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13(2):119-26.
44. Ma H, Lin YH, Dai LZ et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2023;13(3):e061807.
45. Cai X, Ji L, Chen Y et al. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):510-7.

46. Stratina E, Stanciu C, Nastasa R et al. New Insights on Using Oral Semaglutide versus Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(14).
47. Zhang A, Zhang X, Yang A et al. Effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on glycemic variability, islet cell function, and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus and renal cell carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2025;15(3):946-65.
48. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Expanding therapeutic horizons: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium glucose transporter-2 inhibitors in polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review including systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2025;17(1):168.
49. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020;160:105068.
50. Wu Y, Yang Z, Cao Q. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists combined with SGLT-2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Transl Res*. 2024;16(11):6852-66.
51. Bechmann LE, Emanuelsson F, Nordestgaard BG et al. SGLT2-inhibition increases total, LDL, and HDL cholesterol and lowers triglycerides: Meta-analyses of 60 randomized trials, overall and by dose, ethnicity, and drug type. *Atherosclerosis*. 2024;394:117236.
52. Calapkulu M, Cander S, Gul OO et al. Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1031-4.
53. Sun F, Wu S, Wang J et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015;37(1):225-41.e8.
54. Aoki K, Kamiyama H, Takihata M et al. Effect of liraglutide on lipids in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Endocr J*. 2020;67(9):957-62.

55. Tsai DH, Chuang AT, Liu KH et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and risk of chronic kidney disease-mineral and bone disorders in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 1-3 chronic kidney disease. *Cmaj*. 2025;197(7):E178-e89.
56. Blau JE, Bauman V, Conway EM et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight*. 2018;3(8).
57. Wang J, Li X, Li Y et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):52.
58. Pan R, Zhang Y, Wang R et al. Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2022;17(12):e0279889.