



T. C

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN
TEDAVİSİNDE METFORMİN MONOTERAPİSİ İLE
METFORMİN VE DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİ
KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeliha Nida DENİZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hamit YILDIZ

GAZİANTEP

MART-2025



T. C

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN
TEDAVİSİNDE METFORMİN MONOTERAPİSİ İLE
METFORMİN VE DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİ
KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeliha Nida DENİZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hamit YILDIZ

GAZİANTEP

MART-2025

TEZ ONAY SAYFASI**T.C.****GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ****İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI****TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN TEDAVİSİNDE
METFORMİN MONOTERAPİSİ İLE METFORMİN VE DİPEPTİDİL
PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİ KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI****Dr. Zeliha Nida DENİZ****TARİH****03/03/2025**

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. Vahap OKAN

Anabilim Dalı Başkanı V.

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

Doç. Dr. Hamit YILDIZ

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa ARAZ
2. Prof. Dr. Vahap OKAN
3. Doç. Dr. Hamit YILDIZ

YEDEK JÜRİ

1. Doç. Dr. Orhan ZENGİN
2. Dr. Öğr. Üyesi Kemal Ozan LÜLE

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisas sürecim boyunca gerek uzmanlık eğitimimde gerekse tez çalışmamda yol göstericiliğini ve desteğini esirgemeyen, aynı zamanda tıp fakültesi eğitim sürecimde de önemli katkıları bulunan kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Hamit YILDIZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tıp fakültesi stajyerlik yıllarımdan itibaren bir abi, bir mentör olarak tanıdığım ve sonrasında İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda hocamız olarak bilgi ve deneyimleriyle bizlere rehberlik eden, tez yazım sürecinde de desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Kemal Ozan LÜLE'ye teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk yıllarında, özellikle zor süreçlerde her zaman destek olan Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN'a ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa ARAZ'a şükranlarımı sunarım.

Asistanlık sürecimde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve mesleki dayanışmalarıyla her zaman yanımda hissettiğim değerli meslektaşlarım ve en güzel anneler Dr. Selma Demir YANIK, Dr. Seher GÖZEN, Dr. Dilan ÇÖÇELİ SÜRER, Dr. Aygün KERİMOVA ÖZTÜRK ve yeni uzmanımız Dr. Aslı ÇİFTÇİ 'ye içten teşekkürlerimi iletirim.

Tez yazım sürecinde kıymetli katkılarıyla destek olan Dr. Elif Asena Çulcu (MD, PhD)'ya teşekkür ederim.

Akademik hayatımda ve her zor anımda desteğini esirgemeyen sevgili ağabeyim Dr. Dyt. Enes Bahadır KILIÇ'a minnettarım.

Bugüne kadar üzerimde emeği olan, beni yetiştiren ve her zaman yanımda olan kıymetli ailem, sevgili annem Medine KILIÇ, sevgili babam Yusuf KILIÇ ve evimizin en küçüğü, geleceğin hekimlerinden kardeşim Emre Bahtiyar KILIÇ' a sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımın en önemli dönüm noktalarından biri olan asistanlık sürecimde en büyük destekçim olan sevgili eşim Tolga DENİZ'e ve hayatımıza anlam katan kıymetli kızımız Zeynep Nilay DENİZ'e en derin şükranlarımı sunarım.

Son olarak, hayatımın dönüm noktalarından biri olan 6 Şubat Kahramanmaraş depreminin acısını derinden hissediyor, bu felakette yaşamını yitiren meslektaşlarımızı ve tüm vatandaşlarımızı saygı ve rahmetle anıyorum.

ÖZET

Giriş ve Amaç

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) prevalansı, yüksek obezite oranı ve sedanter yaşam tarzı nedeniyle küresel ölçekte hızla artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre, dünya genelinde 537 milyon yetişkin diyabet hastası bulunmakta olup, bu sayının 2045 yılına kadar %46 oranında artması beklenmektedir. Diyabete bağlı komplikasyonları önlemek için etkin glisemik kontrol kritik öneme sahiptir. T2DM tedavisinde ilk basamak olarak metformin önerilse de, DPP-4 inhibitörleri ile kombinasyon tedavisinin daha etkili olabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmada, metformin monoterapisi ile metformin-DPP-4 inhibitörü kombinasyonunun HbA1c üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmada, üçüncü basamak bir hastanede takip edilen 100 T2DM hastasının verileri incelenmiştir. Hastalar, metformin (n=27), metformin-sitagliptin (n=10), metformin-linagliptin (n=29), metformin-vildagliptin (n=27) ve metformin-saksagliptin (n=2) gruplarına ayrılmıştır. HbA1c değişimleri analiz edilmiş ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Metformin-DPP-4 inhibitörü kombinasyonlarının HbA1c düzeyini düşürmede daha etkili olduğu ve en belirgin azalmanın metformin-vildagliptin kombinasyonu ile sağlandığı saptanmıştır. Ayrıca, diyabet süresi ile HbA1c farkı arasında orta düzeyde negatif bir ilişki belirlenmiştir ($r = -0.412$, $p < 0.01$).

Sonuç

Kombinasyon tedavisinin monoterapidenden daha etkili olduğu görülmüş olup, erken dönemde uygulanması önerilmektedir. Bulguların doğrulanması için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, metformin, DPP-4 inhibitörleri, glisemik kontrol, HbA1c, kombinasyon tedavisi, retrospektif çalışma

ABSTRACT

Introduction and Aim

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is rapidly increasing worldwide due to high obesity rates and sedentary lifestyles. According to the International Diabetes Federation (IDF), there are currently 537 million adults with diabetes globally, and this number is expected to increase by 46% by 2045. Effective glycemic control is crucial in preventing diabetes-related complications. Although metformin is recommended as the first-line treatment for T2DM, recent studies suggest that combination therapy with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors may provide better glycemic control. This study compares the effects of metformin monotherapy and metformin-DPP-4 inhibitor combination therapy on HbA1c levels.

Materials and Methods

This retrospective study analyzed data from 100 T2DM patients followed in the internal medicine outpatient clinic of a tertiary hospital. Patients were categorized into five groups: metformin (n=19), metformin-sitagliptin (n=23), metformin-linagliptin (n=29), metformin-vildagliptin (n=27), and metformin-saxagliptin (n=2). HbA1c changes were analyzed, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results

The combination of metformin and DPP-4 inhibitors was found to be more effective in lowering HbA1c levels, with the greatest reduction observed in the metformin-vildagliptin group. Additionally, a moderate negative correlation was detected between diabetes duration and HbA1c difference ($r = -0.412$, $p < 0.01$).

Conclusion

Combination therapy was found to be more effective than monotherapy, suggesting that early initiation of combination treatment should be considered in patients with inadequate glycemic control. Prospective studies are needed to confirm these findings.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, metformin, DPP-4 inhibitors, glycemic control, HbA1c, combination therapy, retrospective study.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diabetes Mellitus	3
2.1.1 Diabetes Mellitus Epidemiyoloji Tanım ve Sınıflandırılması	3
2.1.2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	4
2.1.3 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	4
2.1.4 Diyabet Risk Faktörleri ve Tarama Endikasyonları	5
2.1.5 Tip 1 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi	7
2.1.6 Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi	7
2.1.7 Diabetes Mellitus Komplikasyonları	8
2.1.8 Diabetes Mellitus Tedavisi	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1 Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Zaman	30
3.2 Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları	30
3.3 İstatiksel Analizler	31
4. BULGULAR	32
4.1 Demografik ve Klinik Veriler	33
4.2 Çalışmaya Katılan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası VKİ, Yaş, Diyabet Süresi ve Biyokimyasal Parametreleri	35
4.3 HbA1C Farkına Etki Eden Faktörlerin Analizi	37
4.4 Tedavi Seçeneklerinin HbA1c Düzeyindeki Azalma Üzerine Etkileri: Metformin ve DPP-4 İnhibitör Kombinasyonlarının Karşılaştırılması	40
4.5 Tedavi Seçeneklerinin Glukoz Düzeyleri Üzerindeki Etkileri: Ortalama Değişimler ve İstatistiksel Analiz Sonuçları	43
4.6 İlaç Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Lipit Profili Değişimleri: Ortalama Değerler ve İstatistiksel Analizi	46

5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
KAYNAKLAR	62

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay Sayfası

Ek-2. İntihal Raporu

Ek-3. Özgeçmiş

Ek-4. Tez Danışmanı Kontrol Formu



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Ditabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması	3
Tablo 2.2. Diyabet Tanı Kriterleri.....	5
Tablo 2.3. Tip 2 diyabet için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri	5
Tablo 2.4. Diyabetik ketoasidozda ve hiperozmolar hiperglisemik durumda tanı kriterleri ve sıvı -elektrolit değişiklikleri	9
Tablo 2.5. Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları	10
Tablo 2.6. DPP-4 inhibitörü ilaçlar	21
Tablo 2.7. Anti-Hiperglisemik Tedavilerin Monoterapi ile HbA1c Düzeyine Etkileri.....	28
Tablo 2.8. Gebe Olmayan Tip 2 Diyabetli Hastalarda Glisemik Kontrol Hedefleri..	29
Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Verileri	33
Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Tedavi Öncesi (0. Ay) Verileri ve Açıklayıcı Tablo	35
Tablo 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Tedavi Sonrası (3. Ay) Verileri ve Açıklayıcı Tablo	36
Tablo 4.4. Kadın ve Erkek Bireylerde VKİ ile HbA1c Değişimi Arasındaki Korelasyon	37
Tablo 4.5. HbA1C Farkı ve Diyabet Yaşı Korelasyonu	37
Tablo 4.6. HbA1C Farkı ve Diyabet Yaşı Regresyon Analizi.....	38
Tablo 4.7. HbA1C Farkı ve Diyabet Yaşı Katsayılar ve Değişkenin Etkisi.....	38
Tablo 4.8. HbA1C Farkı ve Hasta Yaşı Korelasyonu.....	39
Tablo 4.9. HbA1C Farkı ve Hasta Yaşı Regresyon Analizi	39
Tablo 4.10. HbA1C Farkı ve Hasta Yaşı Katsayılar ve Değişkenin Etkisi	39
Tablo 4.11. İlaçların HbA1c Düşürücü Etkileri Tanımlayıcı İstatistikler.....	40
Tablo 4.12. Tukey HSD Testi	41
Tablo 4.13. Tamhane Testi.....	41
Tablo 4.14. Tedavi Gruplarına Göre Glukoz Değişimlerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları.....	43
Tablo 4.15. İlaçların Glukoz Değişimi Üzerindeki Etkisi.....	45
Tablo 4.16. İlaç Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Lipit Profili Değişim Ortalamaları.....	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. İnkretin Etkisi.....	19
Şekil 2.2. DPP-4 İnhibisyonunun Pleotropik Mekanizması.....	20
Şekil 2.3. DPP-4 İnhibitörü İlaçların Yapısal Formülü.....	21
Şekil 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	34
Şekil 4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Metformin ve Metformin-DPP-4 Kombinasyonun Kullanımının Cinsiyete Göre Dağılımı.....	34
Şekil 4.3. İlaçların HbA1c Düşürücü Etkileri.....	42
Şekil 4.4. İlaçların Glukoz Değişimleri.....	44
Şekil 4.5. İlaç Gruplarına Göre LDL, HDL, Triglicerid Değişimlerinin Ortalama Değerleri.....	47

SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

DM: Diabetes Mellitus

T1DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

IDF: International Diabetes Federation, Uluslararası Diyabet Federasyonu

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

DPP-4 İ: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

HbA1c: Hemoglobin A1c

ADA: American Diabetes Association, Amerikan Diyabet Derneği

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması

APG: Açlık Plazma Glukozu

PG: Plazma Glukozu

DCCT: Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

HHD: Hiperglisemik Hiperosmolar Durum

EDKA: Öglisemik Diyabetik Ketoasidoz

KŞ: Kan Şekeri

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

AHA: Anti Hiperglisemik Ajan

TZD: Tiazolidindion

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

GIP: Glukoza Bağımlı İnsülinotropik Poliipeptit (Gastrik İnhibe Edici Peptit)

SGLT2: Sodyum-glikoz kotransporter-2

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

OAD: Oral Antidiyabetik

SPSS: IBM Statistical Package for Social Sciences

ALP: Alkalen Fosfataz

GGT: Gama Glutamil Transferaz

NA: Sodyum

K: Potasyum

MG: Magnezyum

CA: Kalsiyum

WBC: Beyaz Kan Hücresi

HGB: Hemoglobin

PLT: Platelet

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşmasıyla birlikte, metabolik hastalıkların görülme sıklığında da ciddi bir artış yaşanmaktadır. Özellikle Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM), hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hızla artan prevalansı ile günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Bu artış, yanlış beslenme alışkanlıkları, yetersiz fiziksel aktivite, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu ile ilişkilidir. Dünya genelinde, özellikle şehirleşme oranının artması ve endüstriyel gıdaların daha fazla tüketilmesi gibi nedenlerle insülin direnci ve diyabet gelişimi giderek yaygınlaşmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) 2021 verilerine göre, dünya genelinde 20-79 yaş arasındaki 537 milyon kişinin diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakam, ilgili yaş grubundaki tüm yetişkinlerin %10,5'ine tekabül etmektedir. Mevcut eğilimler doğrultusunda, diyabetli birey sayısının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşması öngörülmektedir. Dünya nüfusundaki artış da göz önünde bulundurulduğunda, diyabetli yetişkin sayısının 2045 yılına kadar toplamda %46 oranında artacağı tahmin edilmektedir (1,2). Bu durum, Tip 2 DM'nin önlenmesi ve etkin tedavisinin gerekliliğini bir kez daha gözler önüne sermektedir.

Diyabet, yüksek komplikasyon oranları ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle yalnızca bireysel bir sağlık sorunu olmanın ötesinde, küresel sağlık sistemleri için de ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. 2021 yılı itibarıyla diyabetin küresel sağlık harcamalarında yaklaşık 966 milyar ABD doları tutarında bir maliyet oluşturduğu bildirilmektedir. Diyabet, akut komplikasyonlarının yanı sıra uzun dönemde mortaliteyi artıran renal, retinal, kardiyak, vasküler ve nöral komplikasyonlara yol açarak hastaların yaşam süresini ve kalitesini düşürmektedir. Bu nedenle, diyabetin yönetiminde erken tanı, tedaviye uyum ve glisemik kontrolün sağlanması büyük önem taşımaktadır. (2).

Günümüzde Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tedavisinde ilk basamak olarak yaşam tarzı değişiklikleri önerilmekte olup, ek olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve/veya kronik böbrek hastalığı riski yüksek veya tanı almış yetişkin hastalarda, tedavi planının kardiyovasküler ve renal riski azaltan ajanları içermesi gerekmektedir. Bu tür komplikasyonlar bulunmayan hastalarda ise birinci basamak tedavi olarak metformin monoterapisi önerilmektedir (3). Metformin, insülin

duyarlılığını artırarak ve hepatik glukoz üretimini baskılayarak glisemik kontrolü sağlamada etkili bir ajan olarak kabul edilmektedir. Ancak, diyabet progresyonu nedeniyle hastaların önemli bir bölümünde uzun vadede metformin monoterapisinin yeterli olmadığı gözlemlenmiştir. Bu noktada, insülin salgısını artıran ve glukagon düzeylerini baskılayan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, son yıllarda tedaviye eklenerek etkinliği artıran ajanlar olarak öne çıkmaktadır. Klinik araştırmalar, başlangıç tedavisinde kombine yaklaşımların, monoterapiye kıyasla glisemik kontrolü daha stabil hale getirdiğini göstermektedir. Metformin ile beraber DPP-4 inhibitörü kullanımının, yalnızca metformin monoterapisi ile karşılaştırıldığında HbA1c seviyelerindeki düşüşü daha uzun süre koruyabildiği ve daha az dalgalanma ile kan şekeri regülasyonunu sağladığı (4,5). Bu çalışmada, Tip 2 DM tanısıyla takip edilen hastalardan yalnızca metformin monoterapisi alanlar ile metformin-DPP-4 inhibitörü kombinasyon tedavisi alan bireylerin HbA1c değerlerindeki değişim karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçları, kombinasyon tedavisinin, HbA1c seviyelerinin hedef aralıkta tutulmasında daha başarılı olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, bu çalışma, Tip 2 DM tedavisinde başlangıçtan itibaren metformin ve DPP-4 inhibitörü kombinasyonunun tercih edilmesinin, uzun vadede daha etkili bir glisemik kontrol sağlayabileceğini ve monoterapiye kıyasla hastaların kan şekeri regülasyonunu daha iyi sürdürebildiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, kombinasyon tedavilerinin, özellikle HbA1c seviyeleri başlangıçta daha yüksek olan bireylerde tercih edilmesi, diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını önleme açısından önemli bir strateji olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Diabetes Mellitus Epidemiyoloji Tanım ve Sınıflandırılması

Diabetes mellitus (DM), insülinin relatif veya mutlak eksikliği ya da insülin etkisine karşı hücrelerde gelişen direncin neden olduğu hiperglisemi ile karakterize olan ve birçok organı etkileyen kronik metabolik bir hastalıktır (2). İnsülin eksikliği ya da hücrelerin insüline yanıt verememesi nedeniyle gelişen kronik hiperglisemi, farklı organlarda işlevsel bozukluklara ve yetmezliklere yol açabilir. Bu durum sonucunda hem akut hem de kronik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Kronik hiperglisemi ile prezente olan diabetes mellitusun klasik semptomları arasında poliüri, noktüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik ve çabuk yorulma gibi belirtiler bulunur (6).

Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) kılavuzunda Diabetes Mellitus sınıflandırmasında temel kategoriler olarak Tip 1 , Tip 2 ve gestasyonel diabetes mellitus yer almakta olup, diğer diyabet türleri ise ikincil diyabet tipleri olarak sınıflandırılmaktadır (7). Sınıflandırmaya ait bilgiler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması

Tip 1 Dm	Mutlak insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı mevcuttur ve genellikle otoimmün nedenlere bağlı olarak gelişir.
Tip 2 Dm	İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınımında defekt vardır.
Gestasyonel Dm	Daha önce diyabet tanısı olmayan kadınlarda gebelikte ortaya çıkan ve genellikle doğumla beraber düzelen diyabet formudur.
Diğer Dm Tipleri	• MODY Formları (monogenik diyabet formları - beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti) • İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Endokrinopatiler • İlaç veya kimyasal ajanlar • İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Enfeksiyonlar • LADA (Erişkinde görülen latent otoimmün diyabet): Klasik tip 1 DM’nin aksine erişkin yaşlarda başlayan ve görece daha yavaş seyreden otoimmün diyabet formudur.

2.1.2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Obezite ve hareketsiz yaşam tarzının artışıyla birlikte, son yıllarda diyabetin görülme sıklığı ve prevalansı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hızla artmıştır (8).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) 2021 verilerine göre, dünya genelinde 20-79 yaş arasındaki 537 milyon kişinin diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir; bu yaş grubundaki tüm yetişkinlerin %10,5'ine tekabül etmektedir. Bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşması öngörülmektedir. Buna göre, dünya nüfusu hesaplandığında, diyabetli yetişkin sayısının 2045 yılına kadar toplamda %46 oranında artacağı tahmin edilmektedir. Diyabet, yüksek komplikasyon oranları, tedavi ve izleme giderleri nedeniyle maliyetli bir hastalıktır. Ayrıca, diyabetin yaşam kalitesini ve yaşam beklentisini düşürdüğü, 2021'de küresel sağlık harcamalarında tahmini 966 milyar ABD doları sorumlu olduğu da bilinmektedir (8).

Türkiye'de farklı zaman dilimlerinde ve bölgelerde birçok epidemiyolojik çalışma yapılmış olmasına rağmen, genel durumu yansıtan tekrarlanabilir çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bu açıdan, nüfusa dayalı TURDEP(Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması) araştırmaları prediyabet ve diyabet sıklığı, risk faktörleri, obezite ve hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıklar hakkında önemli bilgiler sağlamıştır (9).

Ülkemizde 2002 yılında yapılmış TURDEP-I çalışmasının sonucunda diyabet prevalansı%7,2 olarak bulunmuştur. Aynı ekip tarafından 2010 yılında bu çalışma TURDEP-II çalışması olarak tekrarlanmış ve bu çalışmanın sonucunda TURDEP-I çalışmasına kıyasla diyabet prevelansı %90 artarak %13,7'ye yükselmiştir (1).

2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında, ülke genelinde 20 yaş üzerindeki 26.499 kişi incelenmiştir. Bu çalışma, tip 2 diyabet sıklığının geçen yıllarda %90 oranında artarak %13,7'ye ulaştığını göstermiştir (10).

2.1.3 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus'a ilişkin semptomları olan veya şüpheli klinik tablosu olan bireylerde açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukozu ve/veya HbA1c düzeylerine bakılarak tanı konulabilmektedir (11).

Tablo 2.2. Diyabet Tanı Kriterleri

Aşıkâr diyabet tanısı için aşağıdaki kriterlerden birisi yeterlidir.	
HBA1C $\geq$%6,5 ($\geq$48 mmol/mol)	
(Test, NGSP sertifikalı ve DCCT testine göre standardize edilmiş bir yöntem kullanılarak bir laboratuvar da gerçekleştirilmelidir.)	
APG $\geq$126 mg/dL ($\geq$7,0 mmol/L)	
Açlık, en az 8 saat boyunca kalori alımının olmaması olarak tanımlanır	
OGTT sırasında 2. Saat PG $\geq$200 mg/dL ($\geq$11,1 mmol/L)	
Test, suda çözünmüş 75 g susuz glikoza eşdeğer bir glikoz yükü kullanılarak WHO tarafından açıklandığı şekilde gerçekleştirilmelidir.	
Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları gösteren bir bireyde, rastgele plazma glukozu $\geq$200 mg/dL ($\geq$11,1 mmol/L)	
Rastgele, önceki öğünden bu yana geçen zamana bakılmaksızın günün herhangi bir saatidir.	
(DCCT, Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması; APG, açlık plazma glukozu; OGTT, oral glukoz tolerans testi; NGSP, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; 2 saatlik PG, 2 saatlik plazma glukozu)	

2.1.4 Diyabet Risk Faktörleri ve Tarama Endikasyonları

Diabetes mellitus risk faktörlerinin belirlenmesi, hangi bireylerde tarama yapılması gerektiği ve hangi hastaların diyabet açısından izlenmesi gerektiği konusunda önemli bilgiler sunar (12). Tip 2 diyabet için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Tip 2 diyabet için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	• İleri yaş
	• Cinsiyet (erkek > kadın)
	• Etnik köken, genetik
	• Aile öyküsü
	• Gestasyonel diyabet öyküsü
	• Makrozomik bebek doğurmuş olmak
Değiştirilebilir Risk Faktörleri	• Viseral obezite
	• Yağlı karaciğer / Fibroz (FIB)-4 İndeksi
	• Depresyon
	• Obstrüktif uyku apnesi (OSA)
	• Fiziksel hareketsizlik
	• Yüksek enerji içeren, düşük lifli besinler
	• Yüksek şeker tüketimi (gazlı içecekler vb.)
	• Aşırı alkol tüketimi (yağlı karaciğer)
	• Sigara içme
	• Diyabetojenik ilaçlar (ör. kortikosteroid kullanımı)
	• Diyabetojenik çevre (ör. aşırı kronik gürültü ve hava kirliliği)

Tüm bu risk faktörlerinin yanı sıra, CDC'nin 1988 – 1994 yılları arasında yapılan çalışmalarda obezitenin Tip 2 diabetes mellitus gelişimi için en güçlü risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (13)

2.1.4.1 Diabetes Mellitus için Tarama Kriterleri

2024 yılında yayınlanan TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre Beden Kitle İndeksi (BKİ) 25 kg/m^2 'den büyük olan bireyler ve aşağıda listelenen ek risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olan tüm yetişkinlerde diyabet taraması yapılmalıdır. Diyabet için ek risk faktörleri aşağıda listelenmiştir:

- Fiziksel inaktivite
- Birinci dereceden akrabalarında diyabet öyküsü bulunması
- Yüksek riskli ırk/etnisite grubuna mensup bireyler (ör. Afrika kökenli Amerikalılar, Latin kökenli bireyler)
- ≥ 4 kg ağırlığında bebek doğurma öyküsü veya daha önce gestasyonel diyabet tanısı almış olmak
- Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg) veya antihipertansif tedavi almak
- HDL-kolesterol < 35 mg/dL ve/veya trigliserit > 250 mg/dL düzeyine sahip olmak
- İnsülin direncinin klinik bulgularına sahip olmak
- Polikistik Over Sendromu (PCOS) tanısı almış olmak
- Daha önce yapılan değerlendirmelerde bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) saptanmış olması
- Kardiyovasküler hastalık öyküsüne sahip olmak
- Kronik dejeneratif beyin hastalığı olan veya antipsikotik ilaç kullanan bireyler
- Organ nakli yapılmış hastalar,
- HIV'li kişiler, yüksek riskli ilaçlara maruz kalma, pankreatit öyküsü

Tarama sonuçlarının normal olması durumunda, risk altındaki bireylerde testlerin en az 1-3 yılda bir tekrarlanması önerilir.

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) için etkili önleme ve geciktirme yöntemlerinin mevcut olmaması nedeniyle, T1DM için genel tarama önerilmemektedir. Ancak, T1DM tanısı almış bireylerin birinci dereceden yakınlarında otoantikör testi yapılması önerilebilir (14).

2.1.5 Tip 1 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir ve diyabet olgularının %5-10'unu oluşturur. Bu hastalığın %90'ında otoimmün beta hücre yıkımı görülürken, %10'unda non-otoimmün(idiyopatik) beta hücre yıkımı söz konusudur (6) .

Otoimmün Tip 1 diabetes mellitus'un patofizyolojisinde, insülin salgılanmasından sorumlu pankreas β hücrelerinin otoreaktif CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri tarafından hedef alınarak yok edilmesi sonucu ortaya çıkan yetersiz insülin üretimi sorumlu rol oynar (15).

2.1.6 Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), periferik dokularda insülin sinyaline karşı direnç ve pankreas β hücrelerinde insülin üretiminin azalması nedeniyle meydana gelen, sürekli hiperglisemi ile karakterize edilen bir metabolik hastalıktır (16).

Periferik dokularda insülin direnci ve pankreastan yetersiz insülin salgılanmasının yanı sıra, inkretin hormonlarının (glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit [GIP] ve glukagon benzeri peptit-1 [GLP-1]) yetersiz salgılanması, Tip 2 diabetes mellitus'un patofizyolojik sürecinde önemli bir rol oynar. Tip 2 diyabette, inkretin etkisi (oral glukoz alımından sonra 'izoglisemik' intravenöz glukozla kıyasla daha fazla insülin salgılama tepkisi, yani aynı glisemik uyarıya verilen tepki) belirgin şekilde azalır veya tamamen kaybolur (17). Tüm bu faktörlerle birlikte, pankreas adacık hücrelerinden glukagon salgılanmasının artışı, lipolizin artmasıyla birlikte dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve inflamatuvar sitokinlerdeki artış, renal glukoz geri emiliminin artışı da patofizyolojik süreçte rol oynar (6).

Tip 2 diabetes mellitusun patogenezinde rol oynayan ve hiperglisemiye yol açan mekanizmalar özetle şunlardır (18):

- Bağırsaklardaki inkretin etkisinin azalması
- Adipoz dokuda lipolizin artması
- Renal glukoz geri emiliminin artışı
- Çizgili kaslarda glukoz alımının azalması
- Hepatik glukoz üretiminin artması
- Pankreastan glukagon salınımının artması

- Pankreas adacık hücrelerinin yanıtsızlığı ve tahribatı
- Pankreastan insülin sekresyonunun azalması

2.1.7 Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diabetes mellitus (DM), kronik hipergliseminin doğrudan veya dolaylı etkileriyle ortaya çıkan organ disfonksiyonlarıyla karakterize bir metabolik hastalıktır. Hiperglisemik durum, komplikasyonların gelişmesinde temel bir basamak olarak değerlendirilmektedir (19). Diabetes Mellitus komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.7.1 Diyabetin akut komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD), laktik asidoz ve hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonları arasında yer almaktadır (20).

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD) ve hipoglisemi, diyabetin hızlı tanınması, teşhisi ve tedavisi gereken ciddi komplikasyonlarıdır. DKA ve HHD, insülin eksikliği ve şiddetli hiperglisemi ile karakterizedir. Bu iki durum arasındaki klinik farklar, genellikle dehidratasyonun derecesi ve metabolik asidozun şiddeti açısından ortaya çıkar. DKA'lı çocuklar ve yetişkinler arasındaki genel ölüm oranı %1'in altındadır. Ancak, HHD'li hastalarda ölüm oranı, DKA ile ilişkili olandan yaklaşık 10 kat daha yüksektir. Bu fark, genellikle HHD hastalarının çoğunun, tıbbi yardım aramayı geciktiren enfeksiyonlar veya akut hastalıklar yaşayan ve genellikle 60 yaşın üzerindeki bireyler olması ile açıklanabilir. DKA veya HHD'li hastaların prognozu, dehidratasyonun şiddeti, eşlik eden hastalıkların varlığı ve yaş (özellikle 60 yaş ve üzeri) gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir (21,22).

DKA ve HHD, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda ortaya çıkabilir; ancak DKA, tip 1 diyabetli (T1DM) gençlerde daha yaygındır, HHD ise tip 2 diyabetli (T2DM) yetişkin ve yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir. DKA'lı hastalar genellikle yorgunluk ve hipergliseminin klasik semptomları olan poliüri, polidipsi ve kilo kaybı ile karakterize kısa bir klinik seyirden sonra başvururlar. Gastrointestinal şikayetler yaygındır; karın ağrısı, bulantı ve kusma sıkça görülür. Hastaların çoğu psikomotor yavaşlama ve disoriyantasyon ile başvurur, ancak %25'ten azı bilinç kaybı yaşar. HHD'li hastalarda ise genellikle poliüri, polidipsi, güçsüzlük, bulanık görme ve mental

durumda gerileme öyküsü bulunur. Tipik HHD hastası, tıbbi yardım aramayı geciktiren enfeksiyon veya akut hastalığı olan 60 yaşından büyük kişilerdir. Fiziksel muayenede, DKA'ya benzer şekilde, HHD'li hastalarda dehidratasyon, kuru mukoza zarları, zayıf cilt turgoru ve hipotansiyon gibi belirtiler görülür (22). Tablo 4'te DKA'da tanı kriterleri gösterilmektedir (6).

Tablo 2.4. Diyabetik ketoasidozda ve hiperozmolar hiperglisemik durumda tanı kriterleri ve sıvı -elektrolit değişiklikleri

Parametre	DKA			HHD
	Hafif	Orta	Ciddi	
Plazma Glukoz (mg/dL)	>250	>250	>250	>600
Arteriyel pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Serum Bikarbonat (mEq/L)	15-18	10-15	<10	>18
İdrar Ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum Ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum Ozmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon Açığı (mmol/L)	>10	>12	>12	Değişken
Mental Durum	Uyanık	Uyanık/Uykulu	Stupor/Koma	Stupor/Koma

Hipoglisemi ise antidiyabetik tedavinin sık görülen ve ciddi bir yan etkisidir. Hipoglisemi kan şekerinin 70 mg/dL'den daha düşük olmasıdır. Ani gelişen hipoglisemi, olumsuz klinik sonuçlar ve artan ekonomik maliyetlerle ilişkilidir. Hipoglisemi gelişen yatan hastalar genellikle hastanede daha uzun süre kalmak zorunda kalır ve mortalite riski artar (21).

Ayrıca, son zamanlarda dikkat çeken öglisemik diyabetik ketoasidoz (EDKA) da yaşamı tehdit eden klinik durumlardan biridir (23).

Öglisemik diyabetik ketoasidoz (Euglycemic Diabetic Ketoacidosis, EDKA), sodyum-glikoz taşıyıcı tip 2 (SGLT-2) inhibitör ilaçlarının artan kullanımıyla görülmeye başlanmıştır. EDKA, diyabetik ketoasidoza (DKA) benzer özellikler gösterse de, klasik hiperglisemi bileşeninden yoksundur. EDKA'da kan şekeri (KŞ) genellikle 250 mg/dL'nin altındadır (24).

Laktik asidoz, kanda laktat seviyelerinin yükseldiği durumlarda ortaya çıkan bir anyon açıklıklı asidozdur. Bu durum, genellikle ciddi bir altta yatan hastalığı olan

bireylerde görülür ve dokulara oksijenin dağılımı ve kullanımındaki yetersizlikten kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir (6).

2.1.7.2 Diabetes mellitus'un kronik komplikasyonları

Diabetes mellitus, hiperglisemi ve çeşitli komplikasyonlarla karakterize karmaşık kronik metabolik bir hastalıktır. Farklı patofizyolojik mekanizmalara göre, bu komplikasyonlar mikrovasküler veya makrovasküler olarak sınıflandırılabilir. Bu komplikasyonlar, gözler, böbrekler, kalp ve beyin gibi hayati organlar üzerinde uzun vadeli olumsuz etkiler yapar ve mortaliteyi artırabilirler (19).

Tablo 2.5. Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

Mikrovasküler Komplikasyonlar	Makrovasküler Komplikasyonlar
Diyabetik nefropati	Kardiyovasküler hastalık
Diyabetik retinopati	Serebrovasküler hastalık
Diyabetik nöropati	Periferik arter hastalığı

2.1.7.2.1 Diyabetik nefropati: Diabetes mellitusun en yaygın komplikasyonu olan diyabetik nefropati, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve son dönem böbrek yetmezliğinin dünya genelindeki en yaygın nedenidir. Diyabetli hastaların yaklaşık %40'ında, tip 2 diyabet tanısı konulduktan 10 yıl sonra diyabetik nefropati gelişir. Diyabetik nefropati, en az üç ile altı aylık aralıklarla iki kez ölçülen kalıcı albüminüri (veya albüminüri atılım hızı >300 mg/gün veya 200 μ g/dk) ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ilerleyici azalma ile karakterizedir. Bu durum genellikle kan basıncındaki yükselme ile birlikte görülür ve sonuçta son dönem böbrek hastalığına yol açar (25).

Kronik hiperglisemi ve yüksek kan basıncı, diyabetik nefropatinin (DN) gelişiminde başlıca risk faktörleridir. DN hastaları genellikle daha yaşlıdır, hastaların diyabet yaşı uzundur ve sıklıkla komorbiditelerle birlikte görülür. Albüminüri taraması, tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabette ise tanı anında ve sonrasında yıllık olarak yapılmalıdır. DN'nin gelişimi ve ilerlemesi, birçok risk faktörü ile ilişkilidir, bu nedenle tedavi düzeni genellikle çok faktörlüdür. Standart tedavi, renin-anjiyotensin sistemi blokajı kullanarak kan glukozu ve kan basıncını kontrol etmeyi, A1c'nin $<7\%$ ve kan basıncının $<130/80$ mmHg hedeflenmesini içerir. Ayrıca,

lipid düşürücü ajanlar, kilo kaybı, protein kısıtlaması ve sigara bıraktırma tedavisi sürecinin önemli parçalarıdır (26).

2.1.7.2.2 Diyabetik retinopati: Diyabetik retinopati (DR), diabetes mellitus'un yaygın bir mikrovasküler komplikasyonudur ve yaşlılarda görme kaybının önde gelen nedenidir. Diyabetik retinopatinin gelişimi, uzun süreli diyabet, kronik hiperglisemi ve hipertansiyon ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Yüksek HbA1c seviyeleri, diyabetik retinopatinin ilerlemesinde önemli bir rol oynar ve yoğun glisemik kontrol, retinopatinin insidansını ve ilerlemesini azaltabilir. Son çalışmalar, glisemik değişkenliğin tip 2 diyabette diyabetik retinopati ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, postprandiyal hipergliseminin düzeltilmesi, diyabetik retinopatinin önlenmesi açısından önemlidir. Ayrıca, hipertansiyon da diyabetik retinopati için bir risk faktörüdür; sıkı kan basıncı kontrolü, retinopatinin ilerlemesini azaltabilir. Diğer risk faktörleri arasında nefropati, dislipidemi, sigara içme ve yüksek vücut kitle indeksi bulunur (27).Diyabetik retinopatinin başlangıcını ve ilerlemesini önlemek için risk faktörlerinin belirlenmesi ve yönetimi önemlidir. DM tanısı almış hastalarda rutin göz tarama programları, görme kaybı riskini azaltmada etkili olabilir (28).

2.1.7.2.3 Diyabetik nöropati: Diyabetin en yaygın komplikasyonlarından biri olan diyabetik nöropati, en sık distal simetrik polinöropati formunda görülür ve genellikle eller ile alt ekstremitelerde "çorap ve eldiven" şeklinde dağılım gösterir. Diyabetik otonomik nöropati ise sempatik ve parasempatik sinir sistemindeki bozukluklardan kaynaklanır ve çeşitli formlara ayrılır. Kardiyak otonom nöropati, ortostatik taşikardi, bradikardi, egzersiz intoleransı, baş dönmesi ve senkop ile karakterizedir. Gastrointestinal otonom disfonksiyon, mide bulantısı, şişkinlik, erken doyma ve yemek sonrası kusma gibi semptomlarla ortaya çıkabilir. Ürogenital otonomik nöropati, mesane disfonksiyonu (diyabetik sistopati) ve cinsel işlev bozukluklarını içerir. Sudomotor otonomik işlev bozukluğu ise tat alma veya yemekle tetiklenen terleme ya da kuru cilt (anhidrozu) ile kendini gösterir. Glukoz kontrolü, tip 1 diyabetli bireylerde diyabetik nöropatinin ilerlemesini etkili bir şekilde durdurur; ancak, tip 2 diyabetli hastalarda bu etkiler daha sınırlıdır (29).

2.1.7.2.4 Kardiyovasküler hastalık: Kardiyovasküler hastalık (KVH), özellikle tip 2 diyabet (T2DM) olan hastalarda, morbidite ve mortalitenin başlıca

nedenidir. Diyabetli bireylerin KVH yaşama olasılığı, diyabeti olmayanlara kıyasla dört kat daha fazladır (30). Koroner arter hastalığı (KAH), aterosklerotik kalp hastalığı olarak da bilinen bir kardiyovasküler hastalıktır. Bu hastalık, stabil angina pectoris, kararsız angina pectoris, miyokard enfarktüsü (kalp krizi) ve ani kardiyak ölüm gibi belirtilerle kendini gösterir. Dünya genelinde, koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabetli bireylerin yaklaşık %32,2'sini etkilemektedir. Ayrıca, diyabet, koroner kalp hastalığı riskini önemli ölçüde artırır(19).

2.1.7.2.5 Serebrovasküler hastalık: Diyabetli bireylerde küçük damar ve/veya büyük damar aterosklerozunun prevalansı artmıştır. Diyabet, özellikle iskemik inme açısından, inme riskini yaklaşık iki kat artırır. İnme geçiren diyabetli kişilerde, bağımsız olarak günlük yaşam aktivitelerini sürdürme olasılığı yaklaşık %25 oranında düşer ve inme nedeniyle ölüm riski yüksektir. Hayatta kalanlar ise, diyabeti olmayan bireylere göre daha yüksek oranda tekrar eden inme yaşama ve vasküler bilişsel bozukluk gelişme riski taşır(31).

2.1.7.2.6 MASH (Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatohepatit) ve MAFLD (Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı): Metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD), önceki tanımlardan farklı olarak yalnızca alkol tüketimi dışlanan bir durum olarak değil, metabolik risk faktörleriyle ilişkili bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Karaciğerin karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki merkezi rolü nedeniyle, insülin direnci ve tip 2 diyabet (T2DM) gibi durumlar bu organda de novo lipogenez (DNL) artışı, ektopik yağ birikimi ve inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesi ile sonuçlanır. Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH), bu sürecin daha ilerlemiş bir formu olup, hepatosit hasarı, inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir ve karaciğer sirozu ile hepatosellüler karsinom (HCC) gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca, MASH'in kardiyovasküler hastalık (KVD) ve diyabetle olan güçlü bağlantısı, bu hastalığın yalnızca karaciğeri etkileyen bir patoloji olmanın ötesinde, sistemik bir metabolik bozukluğun yansıması olduğunu göstermektedir(32).

2.1.8 Diabetes Mellitus Tedavisi

Yaşam tarzı değişikliği, tüm terapötik yaklaşımların temelini oluşturur ve bu değişiklikler, egzersiz, sağlıklı beslenme, sigara kullanımının sonlandırılması ve alkol tüketiminin sınırlandırılmasını kapsar. Ayrıca, uyku bozuklukları ve depresyonun

değerlendirilmesi ve yönetimi de bu sürecin önemli bileşenlerindendir. Bu unsurlar, tip 2 diyabet tedavisinin mihenk taşları olup, hastalığın her aşamasında uygulanmalıdır. Diyabetli bireylerde, ideal kilonun sağlanması da büyük bir öneme sahiptir. Aşırı kilo, insülin direncine neden olarak prediyabet ve tip 2 diyabet (T2D) riskini artırmakta olup, bunun yanı sıra kan şekeri dengesizliklerinin ötesinde pek çok komplikasyona yol açarak morbidite ve mortaliteyi artırabilir (33). Diabetes Mellitus, sürekli tıbbi bakım gerektiren bir hastalıktır ve hastanın diyabet tedavisi eğitimi ile öz bakım becerileri, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesinde büyük önem taşır (11).

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, insülinler ve insülin dışı antihiperglisemik ilaçlar olarak iki gruba ayrılmaktadır.

2.1.8.1 İnsülin Dışı Antihiperglisemik (Oral Antidiyabetik ve İnsülinomimetik) İlaçlar

2.1.8.1.1 Biguanid Grubu İlaçlar

Bu grupta sentetik guanidin türevleri olan metformin ve fenformin bulunmaktadır. Fenformin, laktik asidoza neden olduğu için 1970'lerde kullanımdan kaldırılmıştır (6). Metformin, iyi bilinen güvenlik profili, nispeten düşük maliyeti ve güçlü glukoz düşürücü etkisi sayesinde tip 2 diyabet tedavisinde birinci basamakta yer almaktadır (34).

Metformin, karaciğerde hepatositlerde AMPK (5' adenosin monofosfat-aktif protein kinaz) enzim aktivasyonunu ve mGDP (mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz) inhibisyonunu sağlayarak etki eder. Hepatositlerde bu enzimlerin hücresel düzeydeki etkileriyle glukoneogenezi baskıladığı ve hepatik glikoz üretimini azalttığı gösterilmiştir (35). Ayrıca, metforminin glukoz düşürücü etkisi, bağırsaklardan glukoz emilimini azaltmasının yanı sıra iskelet kası ve yağ dokusu gibi periferel dokular tarafından glukoz alımını artırarak da gerçekleşmektedir (36).

Metformin, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tedavisinde tercih edilen ilk farmakolojik ajan olarak kabul edilmektedir. Aterosklerotik kalp hastalığı riski yüksek olmayan, ispatlanmış aterosklerotik kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı veya kalp yetmezliği öyküsü bulunmayan ve herhangi bir kontrendikasyonu olmayan hastalarda, T2DM tanısı konduğunda tedaviye başlanması önerilmektedir (37). Metformin

monoterapisinin ardından antihiperglisemik ajanların (AHA) kademeli olarak eklenmesi, dünya genelinde tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tedavisinde geleneksel bir yaklaşımdır. Ancak, son yapılan çalışmalar, özellikle HbA1c'yi glikoz bağımlı olarak düşüren ve hipoglisemi riskini artırmayan yeni nesil AHA'larla metformin bazlı kombinasyon tedavisinin, monoterapiye kıyasla daha iyi tolere edildiğini ve kalıcı glisemik kontrol sağlama açısından potansiyel olarak daha üstün bir seçenek olabileceğini öne sürmektedir (38).

Tip 2 diyabet (T2D) hastaları üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, metforminin HbA1c seviyelerini %1-2 oranında (11-22 mmol/mol) ve açlık kan glikozunu (AKG) 2-3 mmol/L düzeyinde azalttığı gösterilmiştir (39).

Metforminin en yaygın yan etkileri arasında ağızda metalik tat, hafif iştahsızlık, mide bulantısı, karın rahatsızlığı ve yumuşak bağırsak hareketleri veya ishal gibi gastrointestinal semptomlar bulunmaktadır. Bu semptomlar genellikle hafif ve geçici olup, doz azaltılması veya ilacın kesilmesi ile geri döndürülebilir. Metformin kullanan hastalarda bağırsaklardaki vitamin B12 Emilimi de azalmaktadır. Bu nedenle, hastalarda rutin B12 takibi yapılması ve gerekirse replasman tedavisi önerilmektedir. Ayrıca, bozulmuş böbrek fonksiyonu (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] <30 mL/dak/1,73 m²) olan hastalarda metforminin laktik asidoza yatkınlık oluşturmaları nedeniyle kullanımı kontrendikedir (40).

2.1.8.1.2 İnsülin Uyarıcı (Sekretogog) İlaçlar

Bu grupta sülfonilüre ve glinid grubu ilaçlar bulunur. Etkilerini pankreas beta hücrelerindeki farklı reseptörler üzerinden gösterirler, ancak her iki grup da ATP bağımlı potasyum kanallarını benzer şekilde inhibe eder. Bu inhibisyon, hücre zarında kalsiyum girişini artırarak insülin sekresyonunu uyarır (41,42).

Sülfonilüreler, genellikle HbA1c seviyesini %1 ile %2 oranında düşürmektedir. Klinik kullanım alanları arasında; metforminin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği hastalarda başlangıç tedavisi (yaşam tarzı değişiklikleri ile beraber) olarak makul bir seçenek sunmaları bulunmaktadır. Ayrıca, yaşam tarzı değişiklikleri ve metformin tedavisine rağmen hiperglisemisi devam eden hastalarda, sıklıkla diğer oral hipoglisemik ajanlarla birlikte kullanılmaktadır (43,44).

Sulfonilüre kullanımı, özellikle yaşlı ve kırılğan bireylerde daha ciddi olabilmekle birlikte, yaygın bir yan etki olarak hipoglisemiye yol açmaktadır. Sulfonilüreler ile GLP-1 reseptör agonistleri veya DPP-4 inhibitörlerinin karşılaştırıldığı 25 çalışmanın sistematik incelemesinde, sulfonilüre kullanıcılarının %0.8'inde ciddi hipoglisemi (başkalarından yardım gerektiren) tespit edilmiştir. Ayrıca, glukoz seviyesi ≤ 56 mg/dL (3.1 mmol/L) veya ≤ 50 mg/dL (2.8 mmol/L) olan hipoglisemi oranı sırasıyla %10.1 ve %5.9 olarak bulunmuştur. Metformin ile kombinasyon halinde kullanılan sulfonilürelerin hipoglisemi riski, liraglutid (%1), glarjin (%1.3) ve sitagliptin (%0.7) gibi ajanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olup (örneğin, glimepirid ile %2.2), genel güvenlik profili GRADE çalışmasında desteklenmiştir. Meta-analizler ve retrospektif çalışmalar, glibenklamid gibi uzun etkili sulfonilürelerin hipoglisemi riskini artırdığını ortaya koymuştur. Hipoglisemi, genellikle egzersiz sonrası, öğün atlanması durumunda, ilaç dozunun aşırı olması, uzun etkili ilaç kullanımı, beslenme yetersizliği veya akut/kronik alkol kullanımı gibi durumlarda daha sık görülmektedir. Ayrıca, böbrek veya kardiyak fonksiyon bozuklukları ve eş zamanlı olarak salisilatlar, sülfonamidler, fibrik asit türevleri (örneğin gemfibrozil) veya varfarin gibi ilaçların kullanımı hipoglisemi riskini artırabilir. Bu nedenle hastalar, hipoglisemiye yol açabilecek durumlar konusunda bilgilendirilmeli ve ilaç dozları bu koşullara uygun şekilde ayarlanmalıdır (45–47).

Glinid grubunda bulunan repaglinid ve nateglinid, tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde kısa etkili glikoz düşürücü ajanlar olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların açlık plazma glukozu üzerindeki etkileri sınırlı iken, postprandiyal glukoz seviyelerini düşürmede daha etkili oldukları gözlemlenmektedir. Glinidlerin monoterapideki klinik etkinliği, sülfonilürelerle benzerlik göstermektedir (48,49). Meglitinidler, sülfonilürelerle benzer şekilde kilo alımı riski taşıırken, hipoglisemi riski daha düşüktür. Bir meta-analiz, meglitinidlerin plasebo, metformin veya insülin ile kombinasyonu ile karşılaştırıldığı 15 çalışmayı içermektedir. Bu meta-analizde, semptomatik hipoglisemi hastaların %17 ila %44'ünde bildirilmiştir (50,51).

2.1.8.1.3 Tiazolidindion(Glitazon) Grubu İlaçlar

Tiazolidindionlar (TZD'ler) ya da glitazonlar, tip 2 diyabetli bireylerde insülin duyarlılığını artırarak metabolik kontrolün sağlanmasına yardımcı olan oral antidiyabetik ilaçlardır. TZD'ler, periferik dokularda glikoz kullanımını artırırken,

karaciğerde glikoz üretimini de bir ölçüde azaltır. Bu ilaçların antidiyabetik etkileri, peroksizom proliferatör aktivatör reseptörü (PPAR-gama) gama izoformunun aktivasyonu ile başlar. PPAR-gama aktivasyonu, glikoz ve lipid metabolizması ile enerji dengesiyle ilişkili genlerin transkripsiyonunu değiştirir; böylece TZD'ler, yağ dokusu, kas ve karaciğerde insülin direncini azaltır. TZD'lerin tip 2 diyabetteki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, bu ajanların "insülin direnci sendromu"nın tüm bileşenlerine fayda sağlama potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Tiazolidindion grubu ilaçlar içinde pioglitazon ve rosiglitazon yer almaktadır. Rosiglitazon kullanımı, miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler ölüm riskini artırdığı için pek kullanılmamaktadır. Tedavi kılavuzlarına göre, birinci ve ikinci basamak antidiyabetiklerle glisemik kontrol sağlanamadığında, pioglitazon üçüncü basamak tedavi olarak ya da bazı durumlarda ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Ayrıca, belirgin insülin direnci, hipoglisemiye yatkınlık, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı veya steatohepatit gibi durumları olan hastalarda pioglitazon uygun bir seçenek olarak değerlendirilebilir (52,53).

Tiazolidindionlar, kilo artışı, sıvı retansiyonu, kalp yetmezliği, kırıklar ve mesane kanseri (özellikle pioglitazon) riskinin artışı gibi olumsuz etkiler nedeniyle tip 2 diyabetli hastalar için birinci basamak tedavi ajanı olarak tercih edilmemektedir. Rosiglitazon ile mesane kanseri arasında bir bağlantı kuran veri bulunmamakla birlikte, pioglitazon kullanımının artan mesane kanseri riski ile ilişkili olabileceğine dair endişeler mevcuttur. Bu ilişki tartışmalı olup, farklı çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Bu nedenle, aktif mesane kanseri öyküsü olan hastalarda pioglitazon kullanımı önerilmemektedir. Bunun yanı sıra, tiazolidindionların kemik mineral yoğunluğunu azalttığı ve özellikle kadınlarda kırık riskini artırdığına dair artan sayıda kanıt bulunmaktadır. Bu durum, bu ilaçların klinik kullanımını sınırlayan önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (54-56).

2.1.8.1.4 Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar

Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ), bağırsakta alfa-glukozidaz enzimini inhibe ederek karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve emilimini geciktirir. Bu sınıftaki ilaçlardan akarboz, pankreas alfa-amilazı ve intestinal alfa-glukozid hidrolazı inhibe ederek glikoz emilimini yavaşlatır ve postprandiyal kan glikoz düzeylerindeki artışı

önler. Bu etkileriyle akarboz, tip 2 diyabet tedavisinde yardımcı olarak kullanılmaktadır (57).

Akarboz, özellikle tokluk kan şekeri düzeyleri üzerinde etkili bir ilaçtır ve HbA1c seviyelerinde %0.5-1 oranında bir düşüş sağlayabilir. Bu ilacın önemli bir avantajı, kilo artışına neden olmamasıdır. Ancak, kullanımıyla ilişkili başlıca yan etkiler arasında şişkinlik ve ishal yer alır. Bu semptomlar genellikle hafif seyretmekle birlikte, bazı hastalarda tedaviye uyumu olumsuz etkileyebilir (58).

2.1.8.1.5 Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Analogları (GLP-1RA)

Bu ilaç grubu, Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA), GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreasın beta hücrelerinde glukozla bağlı insülin salınımını artırırken, alfa hücrelerinden glukagon salınımını baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini güçlendirir. Bu özellikler, GLP-1RA'ların tip 2 diyabet (T2DM) tedavisinde etkili bir seçenek olarak değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Ayrıca, bu ajanlar gıda alımını sınırlayarak vücut ağırlığını azaltır ve obezite tedavisinde de kullanılmaktadır (59). GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA), insülin tedavisinden önce dahi tip 2 diyabet için tercih edilen ilk enjekte edilebilir glikoz düşürücü tedavi olarak önerilmektedir. Bununla birlikte, GLP-1RA'lar, bazal insülin ile serbest veya sabit dozajlı preparatlarda kombinasyon halinde kullanılabilir (60).

GLP-1 reseptör agonisti bazlı tedavilerin yan etkileri ağırlıklı olarak gastrointestinal olup, özellikle bulantı, kusma ve ishal şeklinde kendini göstermektedir. Bu yan etkiler, klinik çalışmalarda hastaların %10 ile %50'sinde tutarlı bir şekilde bildirilmiştir. Hipoglisemi riski ise oldukça düşüktür. Ancak, GLP-1 reseptör bazlı tedavilerin hipoglisemiye yol açabilen diyabet ilaçları (örneğin, insülin, sülfonilüreler, glinidler) ile birlikte kullanılması durumunda hipoglisemik olaylar görülebilmektedir (61).

GLP-1 reseptör agonistleri ile ilişkili olarak akut pankreatit bildirilmiş olmakla birlikte, bu ilişkiyi nedensel olarak doğrulamak için yeterli veri bulunmamaktadır. Sürekli ve şiddetli karın ağrısı yaşayan hastalarda (bulantı ile birlikte veya olmadan) pankreatit değerlendirilmelidir ve bu tür hastalarda GLP-1 reseptör agonistleri tedavisi kesilmelidir. Pankreatit tanısı doğrulanırsa, tedavi yeniden başlatılmamalıdır ve

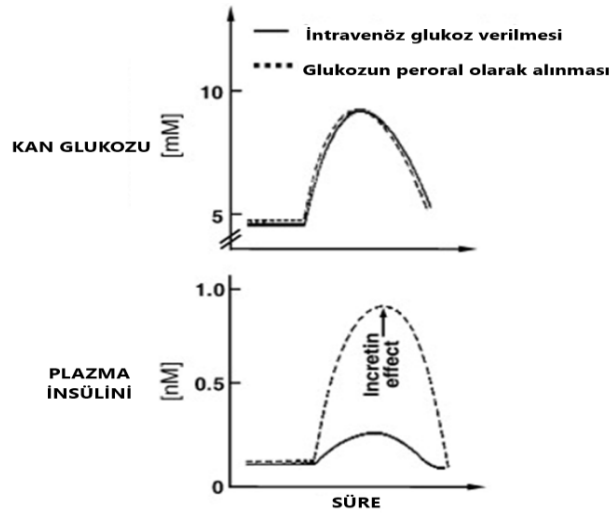
pankreatit öyküsü olan hastalarda GLP-1 reseptör agonistleri kullanılmamalıdır. Popülasyon bazlı bir vaka-kontrol çalışmasında, GLP-1 bazlı tedaviler (sitagliptin ve eksenatid) ile akut pankreatit nedeniyle hastaneye yatış riskinin arttığı gösterilmiş olsa da , retrospektif kohort çalışmaları ve randomize çalışmaların meta-analizleri bu riski doğrulamamıştır. Genel olarak pankreatit insidansı düşük olup, GLP-1 reseptör agonistleri kullanımı sırasında pankreatik enzimlerde (amilaz ve lipaz) artışlar gözlemlenmiş, ancak bu artışlar genellikle normal sınırlar içinde kalmıştır. Ayrıca, GLP-1 reseptör agonistleriyle subklinik pankreatik inflamasyon, pankreas kanseri ve nöroendokrin tümör riskinin arttığını öne süren vaka raporları bulunsa da, bu ilişkiler nedensel olarak kanıtlanmamıştır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA), mevcut verilerin GLP-1 bazlı tedavilerle pankreas kanseri riskinde artışı doğrulamak için yetersiz olduğunu belirtmiş, ancak bu konudaki endişeler devam etmektedir. Ek olarak, GLP-1 reseptör agonistleri ile safra kesesi ve safra yolları hastalıkları, özellikle kolelitiazis ve kolesistit riskinin arttığı gözlemlenmiştir. Kilo kaybı için GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı, daha yüksek dozlar ve tedavinin daha uzun süreli uygulanması, bu riskin artışıyla ilişkilendirilmiştir (62,63).

2.1.8.1.6 Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri(DPP4-İ, Gliptinler)

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4İ), 2006 yılından bu yana tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılmaktadır. DPP-4 inhibitörleri, düşük molekül ağırlıklı yapıları sayesinde oral yolla alınabilen ve DPP-4 aktivitesini hızlı ve spesifik bir şekilde inhibe eden farmakolojik ajanlardır (64,65).

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, inkretin temelli tedavi yaklaşımları arasında yer alan farmakolojik ajanlardır. İncretin etkisi, oral glukoz alımının intravenöz glukoz alımına kıyasla, eşdeğer glisemik seviyelere rağmen daha yüksek insülin sekresyonunu tetiklemesi olarak tanımlanır. Sağlıklı bireylerde belirgin şekilde gözlemlenen bu etki, tip 2 diyabetli hastalarda genellikle bozulmuştur. İncretin etkisi, bağırsaktan salınan glukozla bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) ve glukagon

benzeri peptit-1 (GLP-1) hormonları aracılığıyla gerçekleşir (66,67)

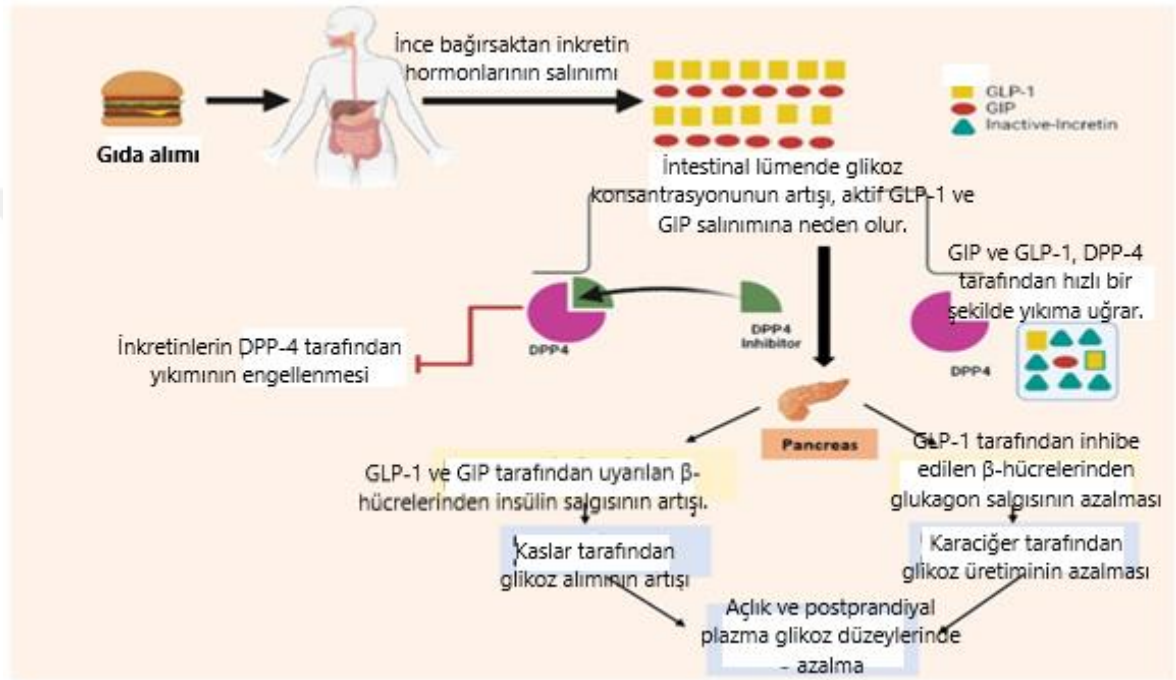


Şekil 2.1: İncretin Etkisi: Glukozun intravenöz ve per oral uygulanmasından sonra eğrilerdeki farklılıklar şematik olarak gösterilmiştir.

Glukoz homeostazının sürdürülebilmesinde inkretin etkisinin kritik bir rol oynadığı bilimsel çalışmalarla ortaya konmuş olup, bu durum inkretin temelli tedavilerin tip 2 diyabet yönetiminde umut verici bir seçenek olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır. Tip 2 diyabet hastalarında, endokrin pankreas GLP-1'e duyarlılığını korurken, GIP 'e yanıt verme kapasitesini kaybetmiştir. Bu, azalmış ya da tamamen kaybolmuş inkretin etkisinin en olası nedeni olarak kabul edilmektedir. GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri gibi inkretin temelli ilaçlar, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek hem oral hem de intravenöz glukoz stimülasyonuna yanıt olarak insülin sekresyonunu artırma potansiyeline sahiptir (66).

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, inkretin hormonları olan glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve gastrik inhibe edici peptit-1 (GIP-1) etkinliklerini artırmaktadır. GIP ve GLP-1, besin alımının ardından birkaç dakika içinde, yemek tüketimine yanıt olarak distal ileum ve kolonun epitel hücreleri tarafından salgılanır. Her iki peptit, yapısal olarak farklılık gösterse de pankreas adacık hücreleri üzerinde benzer etkilere sahiptir. İncretin reseptör aktivasyonu, glikoz bağımlı insülin salgılanmasını tetikler ve beta hücrelerinin çoğalmasını indükler. GLP-1, hepatik portal dolaşıma emildikten sonra pankreas α - ve β -hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli dokularda bulunan reseptörlere bağlanır. Bu etki, pankreas dokusunu hücresel glikoz konsantrasyonlarına duyarlı hale getirir ve plazma glikozu yükseldiğinde insülin salgılanmasını artırır. GIP, ayrıca yağ dokusu üzerinde doğrudan etkiler

aracılığıyla enerji depolamayı teşvik eder ve osteoblast proliferasyonunu uyarak apoptozu inhibe eder, böylece kemik oluşumunu artırır. Öte yandan, GLP-1, mide boşalmasını yavaşlatarak ve glukagon salgısının glikoza bağlı inhibisyonunu sağlayarak glukoregülatör etkiler gösterir. GLP-1 ayrıca tokluk hissini teşvik eder ve sürekli GLP-1 reseptör aktivasyonu, prelinik ve klinik çalışmalarda kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Hem GIP hem de GLP-1, dipeptidil peptidaz-4 enzimi tarafından hızla parçalanmaktadır (68–70).



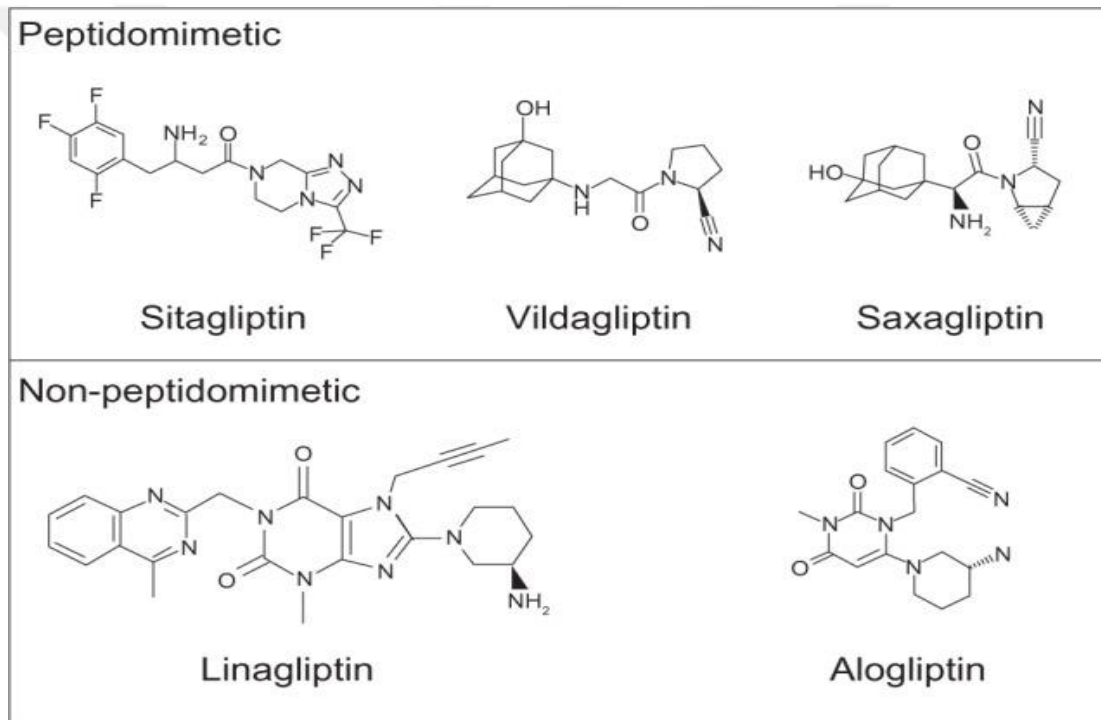
Şekil 2.2: DPP-4 inhibisyonunun pleiotropik mekanizması.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, DPP-4 inhibitörlerinin (DPP-4i) ek etkilerini ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, DPP-4 inhibitörlerinin kan şekeri regülasyonunda farklı bir rol üstlendiğini göstermektedir. Özellikle DPP-4 inhibitörlerinin, intestinal bakteri florasına etki ederek bağırsak mikrobiyotasında işlevsel değişikliklere yol açtığı ve bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu düzenlediği tespit edilmiştir. Bu bulgular, DPP-4 inhibitörlerinin yeni bir hipoglisemik mekanizma sunduğunu ve ilacın ek faydalarını ortaya koymaktadır (71). Onaylanmış tüm DPP-4 inhibitörlerinin benzer glisemik etkinlik gösterdiği ve HbA1c seviyelerinde orta düzeyde (%0,5-0,8) bir azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir (72).

Tablo 2.6: DPP-4 inhibitörü ilaçlar

Jenerik Adı	Ticari Formu	Günlük Doz	Alınma Şekli
Sitagliptin	25, 50, 100 mg tb	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Vildagliptin	50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
Saksagliptin	2,5, 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Alogliptin*	6.25, 12.5, 25 mg tb	25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

*Ülkemizde bazı formları mevcut değildir (6).



Not: Peptidomimetik inhibitörler bir amino asit omurgası içerir ve böylece dipeptidil peptidaz-4 enziminin doğal olarak parçalayacağı "peptit" yapısını taklit eder (69).

Şekil 2.3: DPP-4 inhibitörü ilaçların yapısal formülü

2.1.8.1.6.1 Sitagliptin: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü olan sitagliptin dünya genelinde 130'dan fazla ülkede, tip 2 diyabetli (T2D) yetişkin hastaların tedavisinde monoterapi veya diğer antihiperглиsemik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Kapsamlı klinik çalışmalar, oral sitagliptinin ($\pm$ diğer antihiperглиsemik ilaçlar) obezite, ileri yaş, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunanlar dahil geniş bir T2D hasta popülasyonunda glisemik kontrol sağlama etkinliğini ortaya koymuştur.. Sitagliptin tedavisinin hipoglisemi, kilo artışı

veya bilinen kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinde artış gibi olumsuz etkilerle ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Günde bir kez alınabilen kolay uygulanabilir oral rejimi, farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olması ve kardiyovasküler hastalığı bulunanlar dahil geniş bir hasta grubunda etkili ve güvenli bir profile sahip olması nedeniyle T2DM yönetiminde önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir (73).

Endotel hücre apoptozu, diyabete bağlı vasküler lezyonların gelişiminde merkezi bir role sahiptir. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü olan sitagliptin, endotel fonksiyonlarını iyileştirmede etkili olduğu kanıtlanmış bir tedavi ajanıdır. Yüksek glikoz seviyelerinin reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak mitokondriyal disfonksiyona yol açtığı ve hücre ölümünü tetiklediği bilinmektedir. Ancak, yapılan çalışmalar sitagliptin tedavisinin bu zararlı süreçleri anlamlı düzeyde önlediğini ortaya koymuştur. Sitagliptin, ROS üretimini azaltmakta, mitokondriyal zar potansiyelinin çöküşünü engellemekte ve hücre apoptozunu baskılamaktadır. Ayrıca, sitagliptinin adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinazı (AMPK) aktivasyonu yoluyla endotel apoptozunu önlediği gösterilmiştir. Bu mekanizma, sitagliptinin diyabete bağlı vasküler komplikasyonların önlenmesinde terapötik bir potansiyel sunduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, son çalışmalar sitagliptinin renal glomerüler endotel hücrelerinde yüksek glikoz kaynaklı oksidatif stresi, inflamasyonu ve hiperpermeabiliteyi iyileştirdiğini göstermektedir. Bu bulgular, sitagliptinin renal dokudaki vasküler hücrelerde yüksek glikozun neden olduğu strese karşı koruyucu bir etkisi olduğunu göstermektedir. Sitagliptin, diyabetik nefropatinin önlenmesinde potansiyel bir fayda sağlayarak diyabetle ilişkili renal komplikasyonların önlenmesinde etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Sonuç olarak, sitagliptin, hem endotel hem de renal vasküler hücrelerde koruyucu etkileriyle diyabete bağlı komplikasyonların önlenmesinde önemli bir rol oynayabilecek umut verici bir ajan olarak öne çıkmaktadır (74,75).

2.1.8.1.6.2 Vildagliptin: Vildagliptin, tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarda tek başına veya diğer anti-diyabetik ilaçlarla kombinasyon halinde etkili ve iyi tolere edilen, oral yoldan etkin ve selektif bir dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörüdür. Vildagliptin, düşük varyabilitateye sahip ve ilaç etkileşimleri için düşük potansiyele sahip olan çeşitli farmakokinetik özelliklere sahiptir. Oral alım sonrasında hızla emilir

ve biyoyararlanımı %85'tir. Vildagliptin, doz aralığı 25-200 mg arasında dozla orantılı bir etki gösterir ve yiyeceklerle birlikte alımının farmakokinetiği üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi yoktur. Vildagliptin, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır ve vücutta geniş bir dağılım gösterir. Böbreklerden atılımı, vildagliptinin toplam vücut atılımının %33'ünü oluşturur. En önemli eliminasyon yolu vildagliptinin hidrolozudur. Vildagliptin, Sitokrom (Cytochrome P450 (CYP)) enzimlerinin minimal düzeyde yer aldığı bir metabolizma yoluna sahiptir, bu da ilaç etkileşimlerini sınırlı hale getirir. Klinik çalışmalar, vildagliptinin metformin, pioglitazon, gliburid gibi ilaçlarla etkileşime girmediğini ve bu ilaçların farmakokinetiklerini etkilemediğini göstermektedir. Yaşlı bireylerde, böbrek fonksiyonlarındaki bozulma nedeniyle vildagliptinin maruziyeti %30 oranında artmaktadır; ancak bu artış, klinik olarak önemli bir etki yaratmamaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda vildagliptin maruziyeti yaklaşık iki kat artmakta, ancak bu artışın renal bozukluğun şiddetiyle net bir korelasyonu bulunmamaktadır. Hepatik bozukluk, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKI) ve etnik köken, vildagliptinin farmakokinetiğini etkilememektedir(76,77).

Vildagliptin, DPP-4 aktivitesini hızla inhibe eder ve bu etkinin süresi doz bağımlıdır. Vildagliptin, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) seviyelerini önemli ölçüde artırırken, postprandiyal glukagon seviyelerini baskılar. Ayrıca, vildagliptin, hem açlık hem de postprandiyal glukoz seviyelerini belirgin şekilde azaltır ve optimal doz aralığı günde 50 mg veya 100 mg'dır. Uzun süreli klinik çalışmalar, vildagliptin 50 mg'ın T2DM hastalarında tek başına veya diğer anti-diyabetik ilaçlarla kombinasyon halinde etkili, güvenli ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar, vildagliptinin sadece glisemik kontrolün ötesinde, anti-sklerotik ve vasküloprotektif (damar koruyucu) etkilerini de gösterdiğini ortaya koymuştur. Vildagliptin, NF- κ B (nükleer faktör kappa-hafif zincir-aktif B hücrelerinin yükselticisi) sinyal yolunu ve TNF- α (tümör nekroz faktörü α), IL-1 β (interlökin-1 β) ve IL-8 (interlökin 8) gibi proinflamatuvar ajanları baskılayarak iltihabı sınırlayabilir. Ayrıca, vildagliptin lipid metabolizmasını düzenler; postprandiyal hipertrigliseridemiye azaltır; serum trigliseritlerini, apolipoprotein B'yi ve toplam kolesterol seviyelerini düşürür. Bu DPP-4 inhibitörü, ateromatöz plak oluşumunda ve stabilitesinde önemli bir rol oynayan makrofaj köpük hücre oluşumunu da azaltır. Vildagliptin, nitrik oksit sentezini artırarak damar sertliğini azaltır, damar gevşemesini iyileştirir ve sistolik ile

diyastolik kan basıncında azalma sağlar. Vildagliptin tedavisi, PAI-1 seviyesini düşürerek potansiyel bir antitrombosit etkisi gösterir. Endotel, iltihaplanma ve lipid metabolizması üzerindeki etkileriyle vildagliptin, ateroskleroz gelişimini farklı aşamalarında etkileyebilir (76,77).

2.1.8.1.6.3 Linagliptin: Linagliptin, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin bir üyesi olup, oral yoldan alınabilen ve oldukça selektif bir inhibitördür. Ayrıca, sınıfındaki ilk ajan olup, böbrek dışı bir yolla eliminasyonu gerçekleştirilir. Linagliptin, tip 2 diyabetli yetişkinlerin tedavisinde günde bir kez kullanım için endike edilmiş olup, aynı zamanda sabit dozlu linagliptin/metformin kombinasyonu da mevcuttur ve günde iki kez uygulanmaktadır. Oral linagliptinin, tip 2 diyabetli yetişkinlerdeki etkinliği, birkaç çift kör, çok merkezli çalışmalarda incelenmiştir. Yapılan ek denemeler ve birleştirilmiş veri setlerinin alt grup analizleri, linagliptinin glisemik kontrolü iyileştirdiğini ve bu etkinin, yaş, tip 2 diyabet süresi, etnik köken ve böbrek fonksiyonu gibi faktörlerden bağımsız olarak devam ettiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, linagliptinin böbrek dışı bir yolla atılması nedeniyle, herhangi bir derecedeki böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmadan kullanılabileceği vurgulanmıştır.

Oral linagliptin, genellikle iyi tolere edilmekte ve düşük hipoglisemi riskiyle ilişkilendirilmektedir (ancak, sülfonilüre ile kombinasyon halinde kullanıldığında bu risk artabilir). Ayrıca, vücut ağırlığı üzerinde minimal etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Mevcut klinik veriler, linagliptinin böbrek yetmezliği bulunan ve diğer antihiperglisemik ilaçlarla doz ayarlaması yapılması gereken veya bu ilaçlara uygun olmayan hastalar dahil olmak üzere, tip 2 diyabetli hastalarda etkili ve genellikle iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği sunduğunu göstermektedir (78).

Ayrıca, yaşlı hastalarda tip 2 diyabetin (T2DM) artan yaygınlığı nedeniyle, linagliptinin etkililiği ve güvenliğine dair eldeki kanıtlar hâlâ belirsizliğini korumaktadır. Ancak, yapılan çalışmalar, linagliptinin yaşlı tip 2 diyabetli hastalarda mükemmel bir güvenliğe sahip olduğunu ve etkili bir tedavi seçeneği sunduğunu göstermektedir (79).

2.1.8.1.6.4 Saksagliptin: Saksagliptin, tip 2 diabetes mellitus tedavisinde onaylanmış bir dipeptidil peptidaz 4 inhibitörüdür. Ülkemizde yaygın olarak

kullanılmasa da, Avrupa Birliği ülkelerinde saksagliptin, hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar dâhil olmak üzere, tip 2 diyabetli yetişkinlerin tedavisinde metformin, bir sülfonilüre, bir tiazolidinedion veya insülin (metforminle veya metforminsiz) ile kombinasyon tedavisi olarak kullanım endikasyonu vardır(80).

DPP-4 inhibitörleri monoterapi, ikili tedavi, üçlü ilaç tedavisi veya insülinle kombinasyon halinde kullanılabilir (81). Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, minimal yan etkileri ve yüksek tolere edilebilirlik profili ile güvenli farmakolojik ajanlar arasında yer almaktadır. Bu ilaçların, kilo üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı ve insülin ya da sülfonilüreler ile kombine edilmediği durumlarda hipoglisemi riskini artırmadığı bildirilmiştir. DPP-4 inhibitörleri ile ilişkili en yaygın advers etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, idrar yolu enfeksiyonları ve eklem ağrıları bulunmaktadır (82–84).

Gliptinlerin tip 1 diyabet ve diyabetik ketoasidoz gibi durumlarda kullanımı kontrendikedir. Ayrıca, pankreatit öyküsü olan hastalarda gliptin kullanımı dikkatli bir şekilde izlenmeli, pankreatit şüphesi oluştuğunda ise tedavi sonlandırılmalıdır (85).

Böbrek yetmezliği, tip 2 diyabet (T2DM) hastalarında yaygın bir mikrovasküler komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. DPP-4 inhibitörleri ile tedavi sonrasında akut böbrek yetmezliği vakaları ise nadir görülmektedir (86).

Alogliptin, sitagliptin, saksagliptin ve vildagliptin gibi bazı DPP-4 inhibitörleri böbrekler aracılığıyla elimine edilmektedir. Bu nedenle, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda bu ilaçların dozlarının ayarlanması gerekmektedir. Öte yandan, linagliptin hepatik metabolizma yoluyla elimine edildiği için, böbrek hastalığının tüm evrelerindeki hastalarda doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir (87).

2.1.8.1.7 Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler)

Sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri, böbreklerde proksimal renal tübülde glikozun yeniden emiliminden sorumlu olan temel enzim SGLT2'yi inhibe ederek etkili olan antidiyabetik ajanlardır. Bu inhibitörler, idrarda glikoz kaybına neden olarak serum glikoz seviyelerinde azalma sağlar. Ayrıca, SGLT2

inhibitörleri orta düzeyde kilo kaybı ve kan basıncında hafif bir düşüşe yol açarak ek faydalar sunar. Bexagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ve ertugliflozin gibi beş spesifik SGLT2 inhibitörünün, tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolü iyileştirdiği bilimsel olarak kanıtlanmış ve bu ajanlar klinik kullanıma sunulmuştur (88). Özellikle canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları bulunan bireylerde kardiyovasküler komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmada etkinlik göstermiştir. Ayrıca, bu ajanlar, tip 2 diyabet ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarını ve son evre böbrek hastalığı gelişme riskini azaltıcı etkiler sunmaktadır (89).

SGLT2 inhibitörlerinin yan etkileri arasında genitoüriner sistem enfeksiyonu riskinde artış gözlemlenmektedir. Klinik çalışmalarda, SGLT2 inhibitörlerinin kadınlarda vulvovajinal kandidiyazis insidansını yaklaşık iki ila dört kat artırdığı, bu oranın %10 ile %15 arasında değiştiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, yapılan meta-analizlerde, SGLT2 inhibitörü kullanımının vulvovajinal kandidiyazis enfeksiyonlarının görülme oranını artırdığı (örneğin, kontrol gruplarında %2,6'ya karşı %9,5) tespit edilmiştir. Ayrıca, SGLT2 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda ürosepsis ve piyelonefrit vakalarının sıklığında da belirgin bir artış gözlemlenmiştir (90,91).

SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı, diyabetik ketoasidoz (DKA) riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. Bazı çalışmalarda, tip 2 diyabetli bireylerde "öglisemik(euglisemik)" (genellikle plazma glukozu <250 mg/dL) DKA vakaları gözlemlenmiştir. Bu hastalarda, belirgin hiperglisemi eksikliği, hem hastaların hem de sağlık profesyonellerinin durumu tanınmasını geciktirmektedir. SGLT2 inhibitörü tedavisi gören ve bulantı, kusma veya halsizlik gibi belirtiler gösteren her hasta için serum keton seviyeleri ölçülmeli ve semptomlar düzelene kadar tedaviye ara verilmesi gerektiği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Asidoz tanısı doğrulandığında, SGLT2 inhibitörleri tedavisi sonlandırılmalıdır (92,93).

2.1.8.2 İnsülin Tedavisi

İnsülin, vücuttaki dokularda geniş etkiler gösteren ve glukoz, aminoasitler ve lipidler gibi besin maddelerinin hücrelere alımını düzenleyen hem anti-katabolik hem de anabolik özelliklere sahip bir hormondur (94).

İnsülin tedavi endikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir (95,96):

- Oral antidiyabetiklerle (OAD) yeterli metabolik kontrol sağlanamıyorsa
- Aşırı kilo kaybı
- Şiddetli hiperglisemik semptomlar
- Akut miyokard enfarktüsü
- Akut ateşli ve sistemik hastalıklar
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) veya ketotik koma (DKA)
- Yoğun bakım, cerrahi veya travma hastaları
- Gebelik ve laktasyon dönemi
- Böbrek ya da karaciğer yetmezliği
- Oral antidiyabetiklere karşı alerji veya ciddi yan etkiler
- Hiperkalemi tedavisi

Günümüzde kullanılan insülin preparatları üç ana kategoriye ayrılır (6):

1. Prandiyal (bolus) insülinler:
 - a. Kısa etkili (Human regüler): Kristalize insan insülini
 - b. Hızlı etkili (Prandiyal analog): Glulisin insülin, Lispro insülin, Aspart insülin
2. Bazal insülinler:
 - a. Orta etkili (Bazal human NPH): NPH insan insülin
 - b. Uzun etkili (Bazal analog): Detemir insülin, Glargin 100 U/ml insülin, Glargin biyobenzer insülin
 - c. Çok uzun etkili: Glargin 300 U/ml insülin, Degludec U100 insülin
3. Hazır karışım (bifazik) insülinler:
 - a. Hazır karışım human (Regüler + NPH): %30 kristalize + %70 NPH insan insülin

- b. Hazır karışım analog (Lispro): %25 lispro + %75 insülin lispro protamin, %50 lispro + %50 insülin lispro protamin
- c. Hazır karışım analog (Aspart): %30 aspart + %70 aspart protamin

2.1.8.3 Tip 2 Diyabetin Takibinde HbA1c Ve Anti-Hiperglisemik Tedavilerin Monoterapi ile HbA1c Düzeyine Etkileri

HbA1c ölçümleri, diyabetli hastaların glisemik durumlarını değerlendirmede önemli bir yöntemdir ve son üç aylık dönemin ortalama plazma glukoz düzeyini yansıtarak glisemik kontrol hakkında bilgi verir. Test, açlık gerektirmez ve günün herhangi bir saatinde yapılabilir. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması (DCCT) ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS), HbA1c'nin diyabetli hastalarda glisemik kontrolün öngörücüsü olarak değerini göstermiştir. 1994'te Amerikan Diyabet Derneği, HbA1c için belirli hedefler önermiş ancak testler arasındaki karşılaştırılabilirlik eksiklikleri klinik uygulamalarda zorluk yaratmıştır. 1996'da Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP), HbA1c sonuçlarını DCCT/UKPDS sonuçlarıyla uyumlu hale getirmek için devreye girmiştir ve HbA1c sonuçları % birimiyle ifade edilmektedir(97). Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) klavuzuna göre anti-hiperglisemik tedavilerin monoterapi ile HbA1c düzeyine etkileri Tablo 7'de gösterilmiştir(98).

Tablo 2.7: Anti-Hiperglisemik Tedavilerin Monoterapi ile HbA1c Düzeyine Etkileri

Tedavi Yöntemi	HbA1c'de Beklenen Azalma(%)
Yaşam tarzı değişikliği (kilo kaybı ve fiziksel aktivite artışı ile beraber)	1,0-2,0
Metformin	1,0-2,0
İnsülin tedavisi	1,5-3,5
Tiazolidindionlar	0,5-1,4
Sülfonilüreler	1,0-2,0
Alfa glukozidaz inhibitörleri	0,5-1
GLP-1 analogları	0,5-1
DDP-4 inhibitörleri	0,5-0,8

2.1.8.4 Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi ve Glisemik Kontrol Hedefleri

Tip 2 diyabetli hastaların uzun dönem tedavisinde temel amaç, hastalığın seyrini kontrol altına alarak komplikasyonları önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Bu kapsamda başlıca hedefler şunlardır:

- Mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi
- Makrovasküler komplikasyonların önlenmesi
- Yaşam kalitesinin artırılması.
- Eşlik eden komorbiditelerin yönetimi
- Hasta memnuniyeti ve tedaviye uyumun artırılması
- Hipoglisemi ve glisemik dalgalanmaların önlenmesi
- Kilo alımının önlenmesi

Bu hedefler doğrultusunda bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi, hastaların klinik sonuçlarını iyileştirmede kritik öneme sahiptir(99).

Glisemik hedefler, hastanın klinik özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisinin düşük olması, uzun diyabet süresi, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, mikro ve makrovasküler komplikasyonların varlığı veya ek hastalıkların eşlik etmesi gibi durumlarda, daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir. Bu doğrultuda, HbA1c hedefi %8,5'e (69 mmol/mol) kadar yükseltilebilir. Öte yandan, HbA1c düzeyinin %6,5'in üzerinde olmasının diyabetik komplikasyon riskini artırdığı konusunda bilimsel fikir birliği bulunmaktadır(100,101). Günümüzde genel kabul gören önerilere göre, erişkin ve gebe olmayan diyabetli bireyler için belirlenen glisemik kontrol hedefleri Tablo 8'de özetlenmiştir(101).

Tablo 2.8: Gebe Olmayan Tip 2 Diyabetli Hastalarda Glisemik Kontrol Hedefleri

HbA1c	<7,0% (<53 mmol/mol)
Açlık Plazma Glukozu	80–130 mg/dL (4,4–7,2 mmol/L)
Pik Postprandiyal Plazma Glukozu*	<180 mg/dL (<10,0 mmol/L)

*: Yemek sonrası glikoz ölçümleri genellikle diyabetli kişilerde en yüksek seviyelere ulaşana kadar yemeğin başlamasından 1-2 saat sonra yapılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma, tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde takipli 100 Tip 2 DM hastasında yapılmıştır. Araştırma retrospektif olarak hasta dosyalarının dijital ortamda incelenmesiyle yapılmıştır. Çalışmaya 18 yaş üstü gebe olmayan Tip 2 DM hastaları dahil edilmiştir.

3.2 Hastaların Toplanması ve Veri Kayıtları

Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.12.2024 tarih ve 2024/454 sayılı onay alındıktan sonra Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na Tip 2 diabetes mellitus tanılı ve çalışmamız şartlarına uyan hastalardan 19 tane tedavide sadece metformin kullanan ve 81 tane metformin ve DPP-4 kombinasyon tedavisi kullanan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Herhangi bir nedenle kontrol tetkikleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Veriler; Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşiv kayıtlarından, elektronik dosya sisteminden çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastalar tespit edilerek hasta dosyalarının tek tek incelenmesi ile elde edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association, ADA) kılavuzu kriterlerine göre tanı almış Tip 2 DM hastaları
- 18 ve üzeri yaş grubunda olanlar
- İnsülin veya oral antidiyabetik kullananlar
- Düzenli olarak kontrole gelen hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Tip 1 DM hastaları
- Gebe hastalar
- Kan glukozunu yükselten ilaç (steroid vs) kullanan hastalar
- Kontrole gelmeyen hastalar

3.3 İstatiksel Analizler

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, tip 2 diyabet tanısı almış ve oral antidiyabetik tedavi kullanan 100 hasta, tüm klinik ve laboratuvar bulguları ile incelenmiştir. Hastalara ait verilere, hastanemiz bilgi işlem sistemi üzerinden erişilmiştir.

Toplanan veriler, IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 paket programına aktarıldıktan sonra, öncelikle rassal olmayan ölçüm hatalarına karşı kontrol edilmiştir. Ardından, veri setinde yer alan sürekli değişkenlerin ortalama ve standart sapmaları ile kategorik değişkenlerin frekansları hesaplanarak tanımlayıcı istatistikler oluşturulmuş ve görseller hazırlanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, çarpıklık ve basıklık ölçütlerine dayalı Jarque-Bera (JB) normal dağılım testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygun olmadığı belirlenen değişkenlere doğal logaritmik dönüşüm uygulanmış ve dönüşüm sonrasında JB testi tekrar yapılarak serilerin normal dağılıma uygunluğu yeniden kontrol edilmiştir.

Veri setinde yer alan değişkenler arasındaki ikili ilişkiler, korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Metformin ve metformin kombinasyonlarını kullanan hastaların laboratuvar değerleri arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla bağımsız iki örneklem t testi uygulanmıştır. Her iki alt örneklemin de hacmi 30'un üzerinde olduğundan, test istatistikleri normal dağılım tablosu ile karşılaştırılmış ve olasılık (p) değerleri hesaplanmıştır.

HbA1c değerinin, metformin veya metforminin DPP-4 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığı durumlarda nasıl değiştiğini incelemek amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ veya %95 güven aralığı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız kapsamında yer alan 100 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri analiz edilmiştir. Katılımcıların %52'si kadın (n=52) ve %48'i erkek (n=48) olup, hastalar tip 2 diyabet (T2DM) tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlara göre farklı gruplara ayrılmıştır. Hastaların aldığı tedavi rejimleri şu şekilde sınıflandırılmıştır: metformin monoterapisi (n=19), metformin-sitagliptin kombinasyonu (n=23), metformin-linagliptin kombinasyonu (n=29), metformin-vildagliptin kombinasyonu (n=27) ve metformin-saksagliptin kombinasyonu (n=2).

Grupların ortalama HbA1c seviyeleri karşılaştırıldığında, metformin monoterapisinin en düşük HbA1c farkına sahip olduğu (0.6579), buna karşın metformin ve vildagliptin kombinasyonunun en yüksek HbA1c farkını gösterdiği (1.9444) belirlenmiştir. ANOVA testi sonuçları, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğunu ortaya koymuştur ($p < 0.001$). Çoklu karşılaştırma testleri ile yapılan post hoc analizlerde, metformin ile metformin-linagliptin kombinasyonu ($p = 0.008$) ve metformin ile metformin-vildagliptin kombinasyonu ($p = 0.000$) arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasındaki ilişkinin daha kapsamlı değerlendirilmesi amacıyla yapılan çoklu doğrusal regresyon analizinde, HbA1c seviyesini etkileyen faktörler incelenmiştir. Regresyon modeli sonucunda, tedavi yöntemiyle HbA1c değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca, hasta yaşı, diyabet süresi ve diğer klinik değişkenlerin modele etkisi kontrol edilerek, tedavi yöntemiyle HbA1c arasındaki ilişkinin bağımsız bir faktör olup olmadığı değerlendirilmiştir.

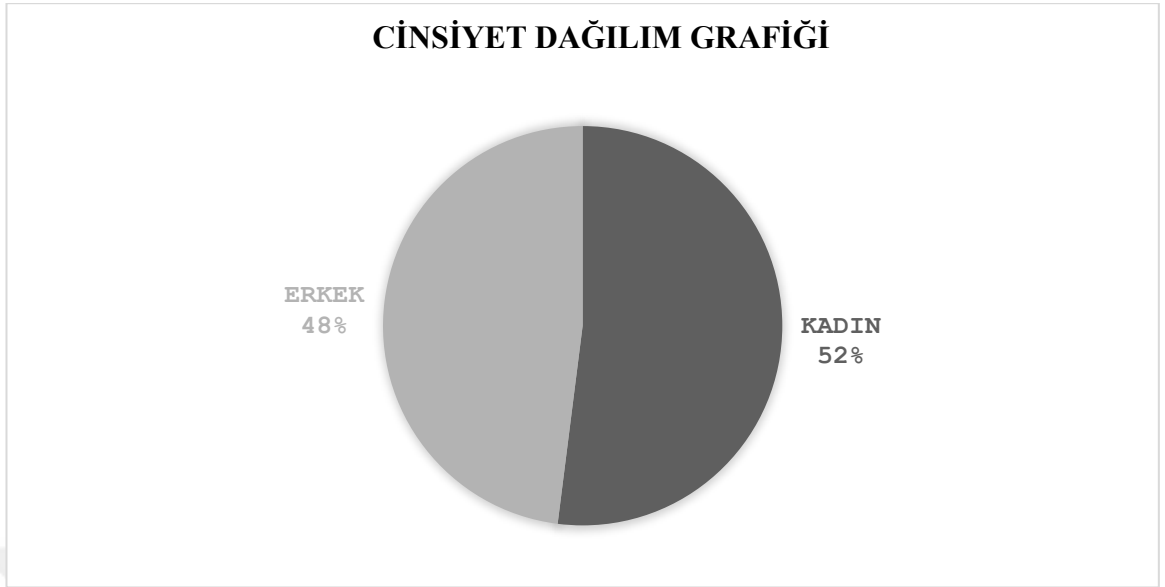
Korelasyon analizleri ile değişkenler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, HbA1c düzeyi ile çeşitli klinik değişkenler arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Bulgularımız, metformin ile DPP-4 inhibitörü kombinasyonu kullanımının yalnızca metformin tedavisine kıyasla HbA1c düzeyi üzerindeki etkisini göstermekte olup, bu durum literatürde daha önce bildirilen çalışmalarla uyumludur ve tartışma bölümünde detaylandırılmıştır.

4.1 Demografik ve Klinik Veriler

Aşağıdaki tabloda çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet, sigara içme durumu, eğitim durumu ve kullanılan ilaç gruplarına göre dağılımı sunulmaktadır. Bulgular, hasta popülasyonunun klinik özelliklerini ve tedaviye yönelik tercihleri anlamamıza yardımcı olmaktadır.

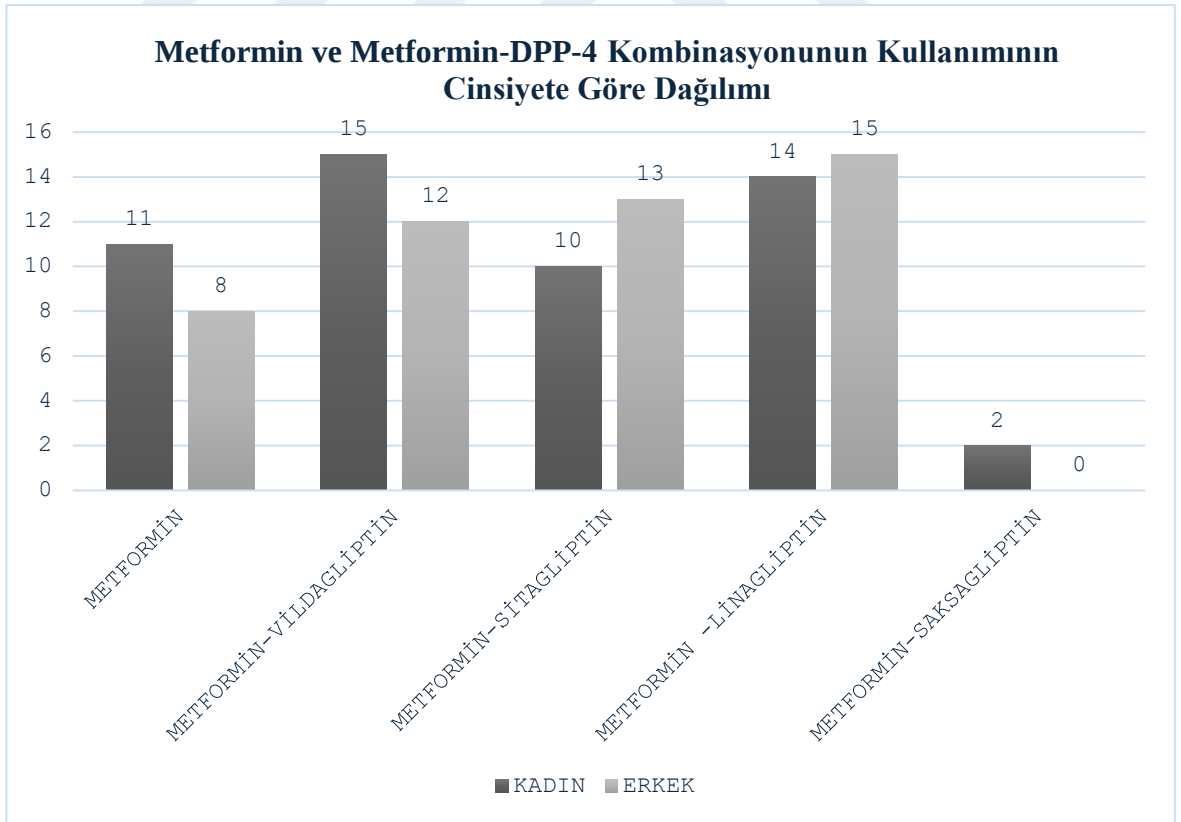
Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Verileri

		Kadın (n = 52)	Erkek (n = 48)	Toplam (n = 100)
		n (%)	n (%)	n (%)
Sigara İçme Durumu	Evet	35 (60,3)	23 (39,7)	58 (100)
	Hayır	17 (40,5)	25 (59,5)	42 (100)
Eğitim Durumu	Okur Yazar Değil	14 (50)	14 (50)	28 (100)
	İlköğretim	21(60)	14(40)	35(100)
	Lise	17(45,9)	20(54,1)	37(100)
Kullanılan İlaçlar	Metformin	11(57,9)	8(42,1)	19(100)
	Metformin-Sitagliptin	10(43,5)	13(56,5)	23(100)
	Metformin-Linagliptin	14(48,3)	15(51,7)	29(100)
	Metformin-Vildagliptin	15(55,6)	12(44,4)	27(100)
	Metformin-Saksagliptin	2(100)	0(0)	2(100)
	TOTAL	52(52)	48(48)	100(100)



Şekil 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetlerine göre oranı yukarıdaki grafikte görüldüğü olup çalışmaya 52 kadın hasta 48 erkek hasta dahil edilmiştir.



Şekil 4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Metformin Ve Metformin-Dpp-4 Kombinasyonunun Kullanımının Cinsiyete Göre Dağılımı

4.2 Çalışmaya Katılan Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası VKİ, Yaş, Diyabet Süresi ve Biyokimyasal Parametreleri

Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Tedavi Öncesi (0. Ay) Verileri ve Açıklayıcı Tablo

	Kadın (n = 52)		Erkek (n = 48)	
	Ort. $\pm$ SS	Min. – Max.	Ort. $\pm$ SS	Min. – Max.
VKI	30,6 $\pm$ 2,8	25 – 34	31,2 $\pm$ 2,4	25-34
Hasta Yaşı	56,2 $\pm$ 7,4	43-67	55,1 $\pm$ 7,1	43-67
Diyabet Yaşı	8,1 $\pm$ 6,2	1-22	8,6 $\pm$ 4,5	1-17
HBA1C	8,5 $\pm$ 1,6	6,3-12	8,3 $\pm$ 1,1	6,6-11,7
Glukoz	211,1 $\pm$ 57,1	156-356	204,5 $\pm$ 43,9	149-325
Üre	32,3 $\pm$ 3,6	26-39	32,6 $\pm$ 4,8	25-40
Kreatinin	0,6 $\pm$ 0,1	0,5-0,9	0,6 $\pm$ 0,1	0,5-0,9
Ürik Asit	5,5 $\pm$ 0,2	5,2-6,0	5,6 $\pm$ 0,2	5,2-6
LDL	162,7 $\pm$ 52,7	110-277	170,1 $\pm$ 51,4	110-267
Trigliserit	381,7 $\pm$ 43,3	345-462	375,6 $\pm$ 39,7	345-462
HDL	50,3 $\pm$ 7,1	41-64	49,6 $\pm$ 8,6	35-64
ALP	85,5 $\pm$ 12,6	55-100	90,7 $\pm$ 7,8	68-100
GGT	42,6 $\pm$ 4,3	35-50	44,3 $\pm$ 4,7	35-50
NA	138,0 $\pm$ 2,0	135-142	138,3 $\pm$ 2,4	135-144
K	3,8 $\pm$ 0,1	3,5-4,2	3,8 $\pm$ 0,1	3,-4,2
CA	9,0 $\pm$ 0,3	8,5-9,7	9,0 $\pm$ 0,3	8,5-9,7
MG	1,6 $\pm$ 0,1	1,4-1,9	1,7 $\pm$ 0,1	1,5-1,9
WBC	5010,5 $\pm$ 751,2	4000-6500	5062,5 $\pm$ 780,9	4000-6500
Nötrofil	2988,4 $\pm$ 508,2	2200-4000	2975,0 $\pm$ 493,1	2200-4000
Lenfosit	2361,5 $\pm$ 902,7	1100-4000	2545,8 $\pm$ 860,9	1200-4000
HGB	14,5 $\pm$ 0,6	13,6-15,5	14,5 $\pm$ 0,5	13,6-15,5
PLT	213961 $\pm$ 63,9	153000-396000	2079375 $\pm$ 48,5	153000-364000

Tablo 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Tedavi Sonrası (3. Ay) Verileri ve Açıklayıcı Tablo

	Kadın (n = 52)		Erkek (n = 48)	
	Ort. $\pm$ SS	Min. – Max.	Ort. $\pm$ SS	Min. – Max.
HBA1C	6,9 $\pm$ 0,7	5,7-8,7	6,9 $\pm$ 0,8	5,6-8,8
Glukoz	185,7 $\pm$ 50,3	137-313	180,0 $\pm$ 38,7	131-286
Üre	31,8 $\pm$ 4,2	25-40	33,7 $\pm$ 4,1	26-40
Kreatinin	0,6 $\pm$ 0,1	0,5-0,9	0,6 $\pm$ 0,1	0,5-0,9
Ürik Asit	5,6 $\pm$ 0,2	5,2-6,0	5,5 $\pm$ 0,2	5,2-6,0
LDL	192,0 $\pm$ 55,2	110-277	189,3 $\pm$ 49,2	112-277
Trigliserit	335,9 $\pm$ 38,2	304-407	330,5 $\pm$ 35,0	304-407
HDL	51,5 $\pm$ 7,4	35-64	49,8 $\pm$ 8,1	35-64
ALP	90,7 $\pm$ 8,7	68-100	88,9 $\pm$ 9,9	68-100
GGT	42,6 $\pm$ 5,0	35-50	44,2 $\pm$ 4,0	35-50
NA	138,3 $\pm$ 2,0	135-142	137,7 $\pm$ 2,0	135-142
K	3,8 $\pm$ 0,2	3,5-4,2	3,8 $\pm$ 0,2	3,5-5,2
CA	9,0 $\pm$ 0,3	8,5-9,7	9,0 $\pm$ 0,3	8,5-9,7
MG	1,6 $\pm$ 0,1	1,5-1,9	1,6 $\pm$ 0,1	1,5-1,9
WBC	4926,2 $\pm$ 689,3	4000-6250	5021,8 $\pm$ 764,2	4000-6350
Nötrofil	3071,1 $\pm$ 541,3	2200-4000	2910,4 $\pm$ 563,8	2200-4000
Lenfosit	2605,7 $\pm$ 873,6	1100-4000	2758,3 $\pm$ 793,0	1200-3900
HGB	14,5 $\pm$ 0,5	13,6-15,4	14,6 $\pm$ 0,5	13,6-15,5
PLT	2258000 $\pm$ 59,1	153000-396000	273395 $\pm$ 68,2	154000-396000

4.3 HbA1C Farkına Etki Eden Faktörlerin Analizi

Tablo 4.4. Kadın ve Erkek Bireylerde VKİ ile HbA1c Değişimi Arasındaki Korelasyon

Cinsiyet	Değişken	Pearson Korelasyonu	Anlamlılık (Sig.)	N
Kadın	VKİ	1	-	52
	HbA1c Farkı	0,038	0,789	52
Erkek	VKİ	1	-	48
	HbA1c Farkı	-0,028	0,849	48

Kadınlarda Pearson korelasyon katsayısı 0,038 ($p = 0,789$) olup, korelasyonun yönü pozitif ancak çok zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Erkeklerde ise Pearson korelasyon katsayısı -0,028 ($p = 0,849$) olup, korelasyonun yönü negatif fakat yine çok zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Genel olarak değerlendirildiğinde, VKİ ile HbA1c farkı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır; dolayısıyla VKİ'nin düşük ya da fazla olmasının HbA1c farkı üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı görülmektedir.

Tablo 4.5. HbA1C Farkı ve Diyabet Yaşı Korelasyonu

n = 100				
	Ortalama	SS	r	p
HbA1c Farkı	1.475	1.038	- 0.412	<0.001
Diyabet Yaşı	8.400	5.499		

$p < 0.01$ düzeyinde anlamlı

Pearson korelasyon analizi sonuçlarına göre, diyabet süresi ile HbA1c farkı arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0.412$, $p < 0.01$). Bu bulgu, diyabet süresi arttıkça HbA1c farkındaki azalmanın giderek daha az belirgin hale geldiğini göstermektedir.

Tablo 4.6. HbA1C Farkı ve Diyabet Yaşı Regresyon Analizi

İstatistik	Değer
R	0.412
R ²	0.170
Düzeltilmiş R ²	0.161
Tahmini Standart Hata	0.95057
F	20.050
p	<0.001

Tablo 4.7. HbA1C Farkı ve Diyabet Yaşı Katsayılar ve Değişkenin Etkisi

Değişken	Unstandardized		Beta (Standardized)	t	p
	B	Std. Hata			
Sabit (Constant)	2.128	0.174	-	12.221	0.000
Diyabet Yaşı	-0.078	0.017	-0.412	-4.478	0.000

Pearson korelasyon analizi sonuçlarına göre, diyabet süresi ile HbA1c farkı arasında orta düzeyde negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r = -0.412$, $p < 0.01$). Bu bulgu, diyabet süresi arttıkça HbA1c farkının azaldığını göstermektedir. Regresyon analizi sonuçları, diyabet süresinin HbA1c farkındaki değişimin %17'sini açıkladığını göstermektedir ($R^2 = 0.170$). Ancak, bu değişkenin etkisinin sınırlı olduğu gözlemlenmiştir. Modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$). Ayrıca, diyabet süresinde 1 yıllık bir artışın, HbA1c farkında ortalama 0.078 birim azalmaya yol açtığı hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, uzun süreli diyabetin glisemik yanıt üzerindeki etkisinin zamanla azaldığını ve bireysel farklılıklar ile diğer metabolik faktörlerin bu süreçte rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, modelin açıklayıcılığının düşük olması ($R^2 = 0.170$), HbA1c farkını etkileyen başka faktörlerin de olabileceği düşünülmelidir.

Tablo 4.8. HbA1C Farkı ve Hasta Yaşı Korelasyonu

n = 100				
	Ortalama	SS	r	p
HbA1c Farkı	1.475	1.038	0.081	0.425
Hasta Yaşı	55.71	7.26		

Hasta yaşı ile HbA1c farkı arasında çok düşük ve istatistiksel olarak anlamsız bir korelasyon bulunmuştur ($r = 0.081$, $p = 0.425$). Bu sonuç, hasta yaşının HbA1c farkı üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.9. HbA1C Farkı ve Hasta Yaşı Regresyon Analizi

İstatistik	Değer
R	0.081
R ²	0.007
Düzeltilmiş R ²	-0.004
Tahmini Standart Hata	1.04
F	0.641
p	0.425

Tablo 4.10. HbA1C Farkı ve Hasta Yaşı Katsayılar ve Değişkenin Etkisi

Değişken	Unstandardized		Beta (Standardized)	t	p
	B	Std. Hata			
Sabit (Constant)	0.833	0.809	-	1.030	0.305
Hasta Yaşı	0.012	0.014	0.081	0.801	0.425

Hasta yaşının HbA1c farkı üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan regresyon analizi sonuçları Tabloda sunulmuştur. Regresyon modelinin anlamlı

olmadığı görülmektedir ($F = 0.641$, $p = 0.425$). Hasta yaşının HbA1c farkı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır ($\beta = 0.081$, $p = 0.425$).

Yapılan analizler sonucunda, diyabet süresi ile HbA1c farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Ancak, hasta yaşının HbA1c farkı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p = 0.425$). Bu sonuçlar, diyabet süresi ilerledikçe HbA1c farkının azaldığını ancak hastanın yaşıyla bu fark arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermektedir.

4.4 Tedavi Seçeneklerinin HbA1c Düzeyindeki Azalma Üzerine Etkileri: Metformin ve DPP-4 İnhibitör Kombinasyonlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.11. İlaçların HbA1c Düşürücü Etkileri Tanımlayıcı İstatistikler

İlaç Grubu	n	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum
Metformin	19	0.65	0.33	0.20	1.50
Metformin-Sitagliptin	23	1.47	1.07	0.40	5.30
Metformin-Linagliptin	29	1.62	0.87	0.40	4.60
Metformin-Vildagliptin	27	1.94	1.19	0.40	4.70
Metformin-Saksagliptin	2	0.75	0.63	0.30	1.20
Toplam	100	1.47	1.03	0.20	5.30

Metformin tek başına kullanıldığında ortalama HbA1c farkı en düşük değere sahip olup (0.6579), bu durum ilacın glisemik kontrol üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın, metformin ve vildagliptin kombinasyonu en yüksek HbA1c farkını göstermiştir (1.9444), bu da kombine tedavinin tekli tedaviye kıyasla daha belirgin bir glisemik iyileşme sağladığını göstermektedir. Ayrıca, standart sapmaların yüksek olması, gruplar arasındaki bireysel yanıt farklılıklarının fazla olduğunu ve değişkenliğin yüksek seyrettiğini düşündürmektedir.

ANOVA testi sonuçlarına göre, p değeri <0.001 bulunmuş olup, bu durum gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. Kullanılan ilaç kombinasyonlarının HbA1c farkı üzerinde önemli bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Ancak, çalışmada birden fazla grup bulunduğu için, hangi ilaç kombinasyonları arasında anlamlı farkların mevcut olduğunu belirlemek amacıyla

çoklu karşılaştırma testleri uygulanmış ve bu doğrultuda post hoc analizlerden Tamhane ve Tukey testleri kullanılmıştır.

Tablo 4.12. Tukey HSD Testi

Gruplar (I - J)	Ortalama Fark (I-J)	p (Sig.)
Metformin – Metformin-linagliptin	-0.96279	0.008
Metformin – Metformin-vildagliptin	-1.28655	0.000

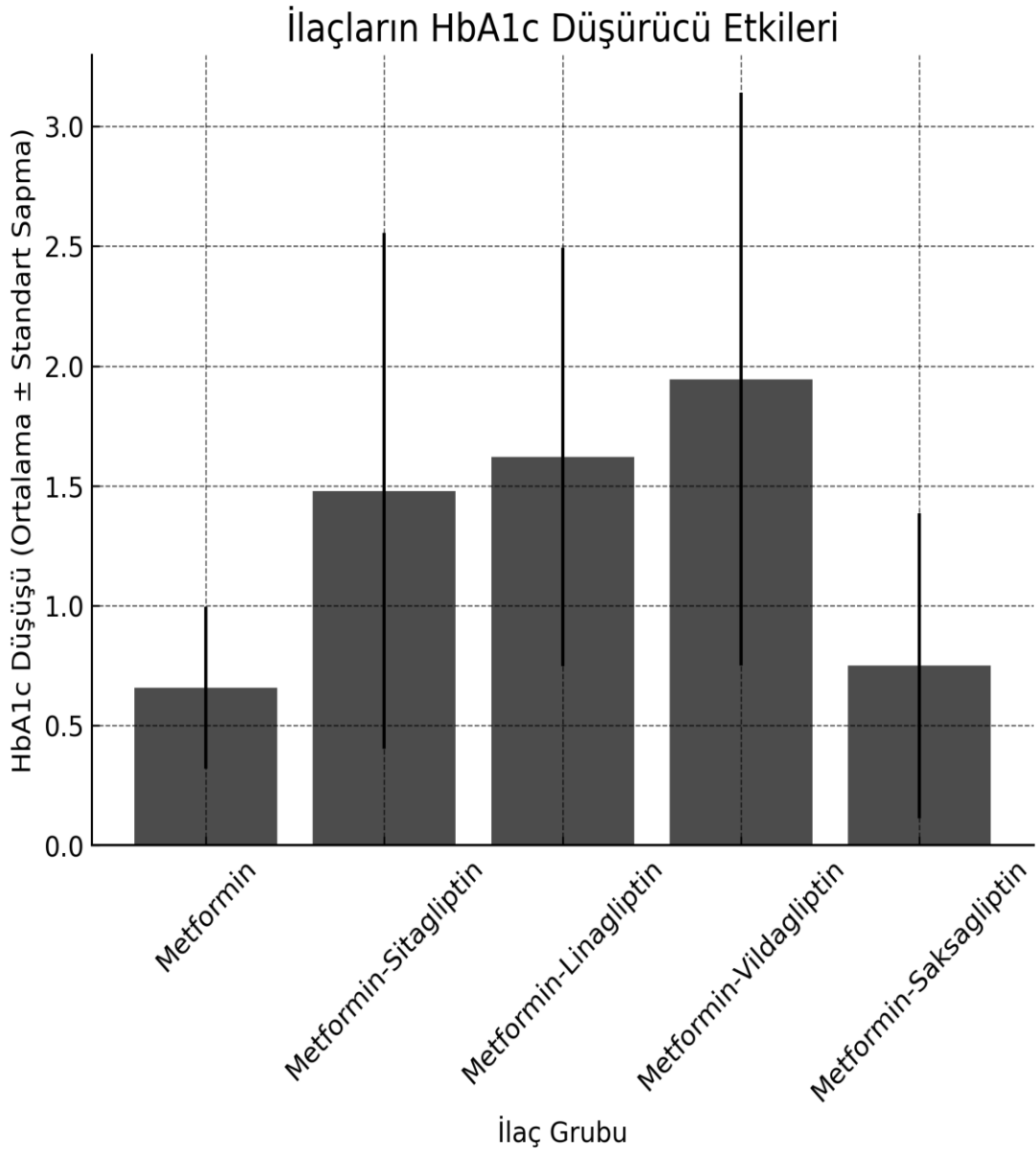
Metformin ile metformin-linagliptin kombinasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p = 0.008$), bu durum linagliptin eklenmesinin glisemik kontrol üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, metformin ile metformin-vildagliptin kombinasyonu arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.000$), bu da vildagliptin eklenmesinin HbA1c düzeylerinde daha belirgin bir düşüş sağladığını düşündürmektedir. Bu bulgular, her iki kombinasyonun da tek başına metformine kıyasla daha etkili bir glisemik kontrol sağlayabileceğini göstermektedir.

Tablo 4.13. Tamhane Testi

Gruplar (I - J)	Ortalama Fark (I-J)	p
METFORMİN – METFORMİN SİTAGLİPTİN	-0.82037	0.018
METFORMİN – METFORMİN LİNAGLİPTİN	-0.96279	0.000
METFORMİN – METFORMİN VİLDAGLİPTİN	-1.28655	0.000

Metformin tek başına kullanıldığında, HbA1c farkının diğer kombinasyonlara kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir, bu da ilacın monoterapi olarak glisemik kontrol üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini göstermektedir. Özellikle metformin-vildagliptin kombinasyonu ile en büyük farkın gözlenmesi, vildagliptin eklenmesinin glisemik kontrolü artırmada önemli bir katkı sağladığı görülmektedir. Bu bulgular, kombinasyon tedavilerinin tek başına metformine kıyasla daha etkili bir glisemik iyileşme sunabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda, metformin ile DPP-4 inhibitörü kombinasyonlarının HbA1c düşürücü etkileri

incelenmiş ve en yüksek düşüşün metformin-vildagliptin kombinasyonu ile sağlandığı belirlenmiştir. Buna karşın, yalnızca metformin kullanan hastalarda HbA1c düzeyindeki azalma daha sınırlı kalmıştır. İlaç grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu bulgular, tedavi seçeneklerinin bireyselleştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 4.3. İlaçların HbA1c Düşürücü Etkileri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Bu grafik, metformin monoterapisi ve farklı DPP-4 inhibitörleri ile kombine edilen tedavi gruplarının HbA1c düşürücü etkilerinin ortalama değerlerini ve standart sapmalarını göstermektedir. Hata çubukları (error bars) standart sapmaları temsil etmektedir.

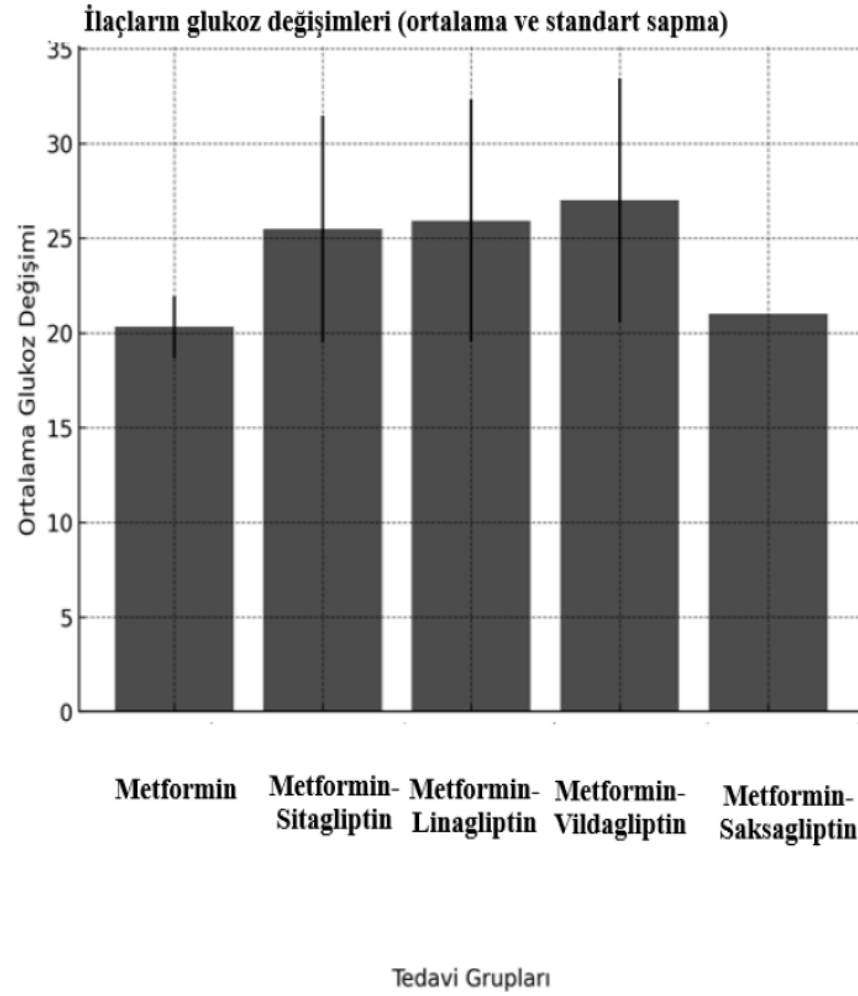
4.5 Tedavi Seçeneklerinin Glukoz Düzeyleri Üzerindeki Etkileri:

Ortalama Değişimler ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Tablo 4.14. Tedavi Gruplarına Göre Glukoz Değişimlerinin Ortalamaları ve Standart Sapmaları

	n	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum
METFORMİN	19	20,31	1,63	18,00	24,00
METFORMİN-SİTAGLİPTİN	23	25,47	5,99	19,00	43,00
METFORMİN-LİNAGLİPTİN	29	25,93	6,40	18,00	41,00
METFORMİN-VİLDAGLİPTİN	27	27,00	6,43	20,00	41,00
METFORMİN-SAKSAGLİPTİN	2	21,00	0,00	21,00	21,00
Total	100	24,95	6,07	18,00	43,00

Tablo, farklı tedavi gruplarına göre glukoz değişimlerinin ortalama ve standart sapmalarını göstermektedir. Tek başına Metformin kullananlarda ortalama değer 20,32 olup, en düşük değişkenliği (SS = 1,63) göstermektedir. Metformin-DPP-4 inhibitörü kombinasyonları, genel olarak daha yüksek ortalamalara sahiptir; en yüksek ortalama 27,00 ile Metformin-Vildagliptin grubunda gözlenirken, Metformin-Sitagliptin (25,48) ve Metformin-Linagliptin (25,93) grupları da benzer seviyelerdedir. Metformin-Saksagliptin grubunun ortalaması 21,00 olsa da yalnızca 2 kişiden oluştuğu için genellenebilir bir sonuç değildir. Minimum değer 18,00 olup Metformin ve Metformin-Linagliptin gruplarında görülürken, maksimum değer 43,00 olup Metformin-Sitagliptin grubunda gözlenmiştir. Genel olarak, Metformin'in tek başına kullanımı daha düşük glukoz değişimleriyle ilişkilendirilirken, kombinasyon tedavileri daha yüksek ortalamalar göstermektedir.



Şekil 4.4. İlaçların Glukoz Değişimleri (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)

Bu grafik, metformin monoterapisi ve farklı DPP-4 inhibitörleri ile kombine edilen tedavi gruplarının glukoz değişimlerinin ortalama değerlerini ve standart sapmalarını göstermektedir. Hata çubukları (error bars) standart sapmaları temsil etmektedir.

Tablo 4.15. İlaçların Glukoz Değişimi Üzerindeki Etkisi

İlaç Grubu	Glukoz Değişimi (β Katsayısı, mg/dL)	p-değeri
METFORMİN*	-20.32	<0.001
METFORMİN-LİNAGLİPTİN	-5.62	0.001
METFORMİN-SAKSAGLİPTİN	-0.68	0.872
METFORMİN-SİTAGLİPTİN	-5.16	0.004
METFORMİN-VİLDAGLİPTİN	-6.68	<0.001

*Baz alınan ilaç METFORMİN olup diğer ilaçlar için kıyaslama yapılmıştır.

Regresyon ve ANOVA analizleri, ilaç grupları arasında glukoz düşüşü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu göstermiştir ($p = 0.002$). Metformin tek başına en büyük glukoz düşüşünü sağlamış (-20.32 mg/dL, $p < 0.001$), metformin-vildagliptin kombinasyonu ise ek olarak en etkili ilaç grubu olmuştur (-6.68 mg/dL, $p < 0.001$). Metformin-linagliptin (-5.62 mg/dL, $p = 0.001$) ve metformin-sitagliptin (-5.16 mg/dL, $p = 0.004$) kombinasyonları da anlamlı glukoz düşüşü sağlamışken, metformin-saksagliptin kombinasyonunun glukoz düzeylerinde belirgin bir değişiklik yaratmadığı görülmüştür ($p = 0.872$).

4.6 İlaç Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Lipit Profili

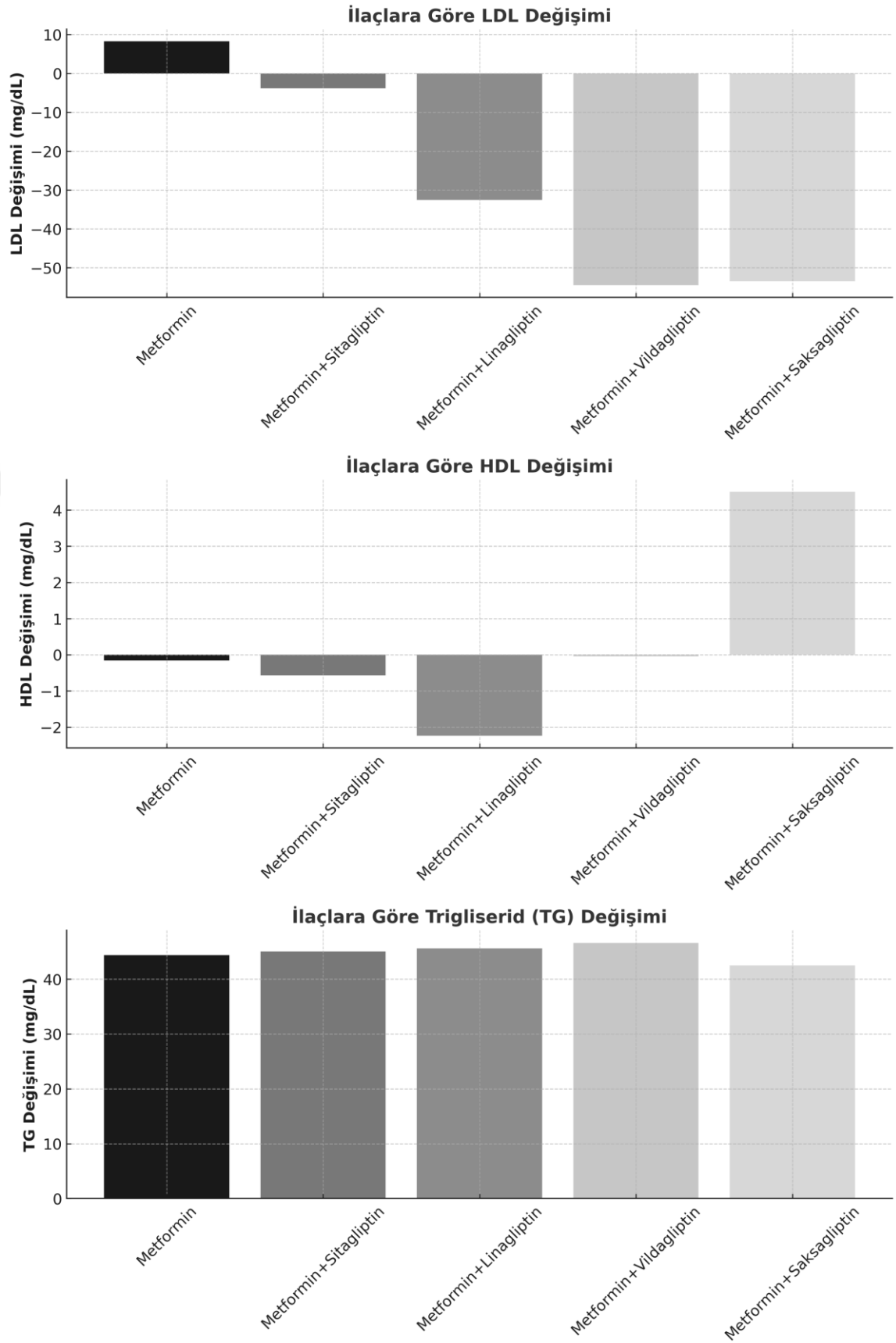
Değişimleri: Ortalama Değerler ve İstatistiksel Analizi

Tablo 4.16. İlaç Gruplarına Göre Tedavi Öncesi ve Sonrası Lipit Profili Değişim Ortalamaları

	İlaçlar	n	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum
Metformin	LDL Farkı	19	8,26	75,78	-149,00	165,00
	HDL Farkı	19	-0,15	10,69	-21,00	19,00
	TG Farkı	19	44,42	4,15	41,00	55,00
Metformin-Sitagliptin	LDL Farkı	23	-3,78	58,29	-119,00	105,00
	HDL Farkı	23	-0,56	10,89	-19,00	27,00
	TG Farkı	23	45,04	4,84	41,00	55,00
Metformin-Linagliptin	LDL Farkı	29	-32,55	89,62	-167,00	153,00
	HDL Farkı	29	-2,24	8,58	-20,00	19,00
	TG Farkı	29	45,58	4,90	41,00	55,00
Metformin-Vildagliptin	LDL Farkı	27	-54,51	71,55	-155,00	82,00
	HDL Farkı	27	-0,03	10,57	-20,00	19,00
	TG Farkı	27	46,59	5,61	41,00	55,00
Metformin-Saksagliptin	LDL Farkı	2	-53,50	21,92	-69,00	-38,00
	HDL Farkı	2	4,50	9,19	-2,00	11,00
	TG Farkı	2	42,50	0,70	42,00	43,00

İlaç gruplarına göre lipid değişim ortalamaları verileri değerlendirildiğinde:

- LDL değişimi: En büyük azalma Metformin+Vildagliptin (-54,52 mg/dL) ve Metformin+Saksagliptin (-53,50 mg/dL) kombinasyonlarında gözlemlenmiştir.
- HDL değişimi: En büyük artış Metformin+Saksagliptin (+4,50 mg/dL) grubunda gözlemlenirken, diğer kombinasyonlarda belirgin bir artış yerine minimal değişiklikler ya da azalma gözlenmiştir.



Şekil 4.5. İlaç gruplarına göre LDL, HDL ve trigliserid (TG) değişimlerinin ortalama değerleri

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus, insülin sekresyon bozukluğu veya insülin direnci ile karakterize, kronik seyirli ve ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Dünya genelinde diyabetin prevalansı giderek artmakta ve bu hastalık, sadece bireysel sağlık üzerinde ciddi etkiler yaratmakla kalmayıp, aynı zamanda toplum sağlığı üzerinde de büyük bir yük oluşturmaktadır. Diyabetin uzun vadeli etkileri, yalnızca hastaların fiziksel sağlığını değil, aynı zamanda psikososyal durumlarını, yaşam kalitelerini ve iş gücü kayıplarını da olumsuz etkilemektedir. Diyabet yönetimi, hastalık ilerlemeden kan şekeri düzeylerinin kontrol altına alınmasını sağlamak ve komplikasyonların önlenmesini hedeflemektedir. Persistan hiperglisemi, mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı) komplikasyonlara neden olarak, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmakta, aynı zamanda artan mortalite ve morbidite risklerine yol açmaktadır (17). Diyabet, ayrıca sağlık sistemlerine de büyük bir ekonomik yük getirmektedir. Komplikasyonların yönetimi, hastaların sürekli tedaviye ihtiyaç duyması ve sağlık hizmetlerine olan bağımlılıkları, toplumun ekonomik kaynakları üzerinde ciddi bir baskı oluşturur.

Diyabet tedavisinin temel hedefi, hastaların kan şekeri seviyelerinin optimal aralıklarda tutulması ve bu sayede uzun vadede diyabetin komplikasyonlarının gelişiminin önlenmesidir. Kan şekeri kontrolü, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların risklerini azaltmada önemli bir rol oynar. Diyabetli erişkin bireylerde, hedeflenen HbA1c düzeylerine ulaşmanın, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları, göz hastalıkları ve sinir hasarlarının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (4). Bununla birlikte, diyabet tedavisinin sadece glisemik kontrolle sınırlı kalmaması gerektiği, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi gerektiği de vurgulanmaktadır.

Günümüzde, Tip 2 diyabet tedavisinde ilk basamak yaklaşım olarak yaşam tarzı değişiklikleri ve eğer hastada kavşak komplikasyonlar yok ise metformin monoterapisi önerilmektedir(3). Ancak, metformin tedavisi yalnızca erken dönemde etkili olmakta, ilerleyen hastalık durumlarında tek başına yeterli glisemik kontrol sağlamayabilmektedir(11). Bu durumda, ek tedavi stratejileri, daha etkin glisemik kontrol sağlamak için gereklidir. Birçok hasta, metformin tedavisinin yanı sıra, ek ilaçlarla tedavi edilmelidir. Bu bağlamda, farklı antidiyabetik ajanların

kombinasyonları, tedaviye uyumu artırmada ve glisemik kontrolü iyileştirmede önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle, DPP-4 inhibitörleri gibi insülin sekresyonunu artıran ajanlar, metformin ile birlikte kullanıldığında, daha etkili sonuçlar verebilmektedir(72).

Bu çalışmada, Tip 2 diyabet tedavisinde metformin monoterapisi ile metformin ve DPP-4 inhibitörü kombinasyonunun HbA1c düzeyleri üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışma bulguları, kombinasyon tedavisinin, metformin monoterapisinin etkilerine kıyasla daha belirgin bir HbA1c düşüşü sağladığını göstermektedir. DPP-4 inhibitörleri, inkretin hormonlarının yıkımını engelleyerek endojen insülin sekresyonunu artırmakta ve postprandiyal glukoz düzeylerinde belirgin iyileşme sağlamaktadır(66). Bu mekanizma, özellikle insülin rezervi tükenmemiş hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesine olanak tanır. DPP-4 inhibitörlerinin, insülin salgısını arttıran etkileri sayesinde, yalnızca kan şekeri düzeylerinin kontrolü değil, aynı zamanda uzun vadede diyabetle ilişkili komplikasyonların engellenmesine de yardımcı olabilir.

Çalışmamızın bulguları, erken dönemde başlanan kombinasyon tedavisinin, yalnızca kan şekeri regülasyonu açısından değil, aynı zamanda uzun vadeli diyabet yönetimi açısından da avantajlar sunduğunu göstermektedir. Erken dönemde, glisemik kontrolün sağlanması, diyabetik komplikasyonları önlemek için kritik bir strateji olabilir. HbA1c seviyelerinin hedef aralıkta tutulmasının, ilerleyen yıllarda gelişebilecek diyabetik komplikasyonları engellemeye yönelik önemli bir fırsat sunduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda erken dönemde başlanan kombinasyon tedavisinin, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer diyabetle ilişkili komplikasyonların risklerini azaltmada etkili olabileceğini vurgulamaktadır(5). Bu bağlamda, çalışmamızın bulguları, erken dönemde başlanan kombinasyon tedavisinin diyabet yönetiminde uzun vadeli faydalar sağlayabileceğini ve komplikasyon risklerini azaltabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, DPP-4 inhibitörlerinin metformin monoterapisine kıyasla HbA1c düzeylerinde anlamlı bir azalma sağladığını göstermektedir. Ayrıca, bu düşüşün uzun dönemde sürdüğü ve kan şekeri düzeylerinin daha stabil bir şekilde kontrol altında tutulduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, VERIFY çalışmasıyla uyumludur(5). VERIFY çalışmasında, metformin ve

vildagliptin kombinasyonu alan katılımcılarda, yalnızca metformin tedavisine kıyasla daha hızlı ve etkin bir glisemik kontrol sağlanmıştır. Benzer şekilde, çalışmamızda da DPP-4 inhibitörleri ile yapılan kombinasyon tedavisinin erken dönemde glisemik kontrolü hızla iyileştirdiği ve HbA1c düzeylerinde belirgin bir düşüş sağladığı gözlemlenmiştir. Çalışmamızda en büyük HbA1c düşüşünün vildagliptin ile elde edilmiştir Tablo 4.11 verilerine göre, metformin monoterapisinde ortalama HbA1c düşüşü 0.65 ± 0.33 iken, DPP-4 inhibitörleri ile kombine kullanımda daha yüksek HbA1c düşüşleri elde edilmiştir. En büyük düşüş metformin-vildagliptin grubunda 1.94 ± 1.19 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, VERIFY çalışması ile uyumludur. VERIFY çalışmasındaki bulgular da metformin ve vildagliptin kombinasyonunun, yalnızca metformin tedavisine kıyasla daha üstün bir glisemik kontrol sağladığını ortaya koymaktadır. Bu durum, DPP-4 inhibitörlerinin metformin ile kombine kullanımının, özellikle hastaların insülin sekresyon kapasitesi tükenmemiş olduğunda daha hızlı ve etkili sonuçlar verdiğini göstermektedir. Ayrıca, erken dönemde sağlanan glisemik kontrol, yalnızca hastaların yaşam kalitesini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda uzun vadede diyabete bağlı komplikasyon risklerini de azaltma potansiyeline sahiptir. Literatür, erken dönemde başlanan kombinasyon tedavisinin, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer diyabetle ilişkili komplikasyonlar açısından önemli faydalar sağladığını belirtmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızın bulguları, erken dönemde başlanan kombinasyon tedavisinin diyabet yönetiminde uzun vadeli faydalar sağlayabileceğini ve komplikasyonların risklerini azaltabileceğini desteklemektedir (3,102).

Singh ve arkadaşlarının 2021 yılında yayımladığı çalışmada, bulgular açısından bizim çalışmamızla önemli benzerlikler taşımaktadır. Söz konusu araştırmada, metformin temelli kombinasyon tedavilerinin, yalnızca monoterapi uygulamalarına kıyasla, glisemik kontrolü daha etkin bir şekilde sağladığı ve iyileşmenin daha hızlı gerçekleştiği vurgulanmıştır. Özellikle, metformin ile DPP-4 inhibitörünün birlikte uygulanmasının, yalnızca metformin monoterapisine kıyasla HbA1c düzeylerinde daha hızlı ve sürdürülebilir bir azalmaya yol açtığı ifade edilmiştir(38). Bizim çalışmamız da benzer şekilde, metformin ve DPP-4 inhibitörlerinin erken dönemde kombine edilmesinin, glisemik kontrol üzerinde belirgin ve olumlu etkiler yarattığını göstermektedir. Çalışmamızın bulguları, bu kombinasyonun HbA1c seviyelerinde anlamlı bir düşüş sağladığını ve metabolik

parametrelerin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu benzerlik, diyabet yönetiminde erken dönemde başlanan kombinasyon tedavisinin, hastalığın daha etkin kontrol altına alınmasını sağlayan güçlü bir tedavi stratejisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, elde edilen veriler, özellikle insülin direncinin azaltılması ve pankreatik β -hücre fonksiyonlarının korunması açısından kombine tedavi yaklaşımlarının uzun vadeli avantajlar sunabileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları, metformin ve DPP-4 inhibitörü kombinasyonunun, HbA1c düzeylerini daha etkin bir şekilde düşürdüğünü ve glisemik kontrolü hızla sağladığını göstermektedir. Bu, kombinasyon tedavisinin, sadece kısa vadede değil, aynı zamanda uzun vadede de diyabetli bireyler için önemli bir tedavi stratejisi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, daha geniş hasta popülasyonlarında ve uzun dönemli takiplerde yapılacak çalışmalar, bu tedavi stratejilerinin daha kapsamlı etkilerini ve güvenliğini değerlendirebilmek için gereklidir.

Çalışmamızda, DPP-4 inhibitörleri ile metformin kombinasyonunun, metformin monoterapisine kıyasla daha etkili olduğunu gösteren önemli bulgulardan biri, açlık plazma glukozu (APG) seviyelerindeki düşüş üzerindeki üstünlüğüdür. Tablo 4.14'te, farklı tedavi gruplarında glukoz değişimlerini göstermektedir. Metformin monoterapisi en düşük ortalama (20,32) ve değişkenliği sunarken, kombinasyon tedavileri daha yüksek değerler sergilemiştir. En yüksek ortalama Metformin-Vildagliptin grubunda (27,00), maksimum değer ise Metformin-Sitagliptin grubunda (43,00) gözlenmiştir. Sonuç olarak kombinasyon tedavisi uygulanan hasta grubunda APG seviyelerinde daha belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Bu durum, DPP-4 inhibitörlerinin β -hücre fonksiyonlarını koruyarak ve endojen insülin sekresyonunu artırarak glisemik kontrolü desteklemesiyle açıklanabilir. Aynı zamanda, bu kombinasyonun hepatik glukoz üretimini baskılama ve periferik insülin duyarlılığını artırma mekanizmaları sayesinde açlık kan şekeri üzerinde daha güçlü bir etki sağladığı düşünülmektedir. Bulgularımız, literatürde yer alan benzer çalışmalarla uyumlu olup, DPP-4 inhibitörleri ile metformin kombinasyonunun erken dönemde daha hızlı ve etkin bir glisemik yanıt oluşturduğunu desteklemektedir. DPP-4 inhibitörleri, inkretin hormonlarının yıkımını engelleyerek glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) düzeylerini artırır. Bu mekanizma, glukoz bağımlı insülin salınımını artırırken, postprandiyal glukagon

sekresyonunu baskılar ve böylece glisemik kontrolü iyileştirir. Metformin ise primer olarak hepatik glukoneogenezi baskılayarak ve bağırsakta GLP-1 seviyelerini artırarak etki gösterir. Bu iki ajanın kombinasyonu, birbirini tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip olmaları nedeniyle, diyabet yönetiminde önemli bir avantaj sunmaktadır. Özellikle, bu tedavi stratejisinin, insülin sekresyonunu desteklemenin yanı sıra pankreatik beta hücre fonksiyonlarını korumaya ve insülin duyarlılığını artırmaya yardımcı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, DPP-4 inhibitörleri ile metformin kombinasyonunun uzun vadeli metabolik etkilerinin değerlendirilmesi için daha geniş kapsamda, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır(17,40,64,68).

Spesifik ajanlara bakıldığında, vildagliptinin açlık plazma glukoz seviyelerini belirgin şekilde azalttığı görülmektedir. Vildagliptin, pankreatik α - ve β -hücreler üzerindeki etkisi sayesinde insülin-glukagon dengesini optimize eder ve ayrıca yemek sonrası glukoz dalgalanmalarını da en aza indirir. Yapılan klinik çalışmalar, vildagliptinin hem tek başına hem de metformin ile kombinasyon halinde, özellikle insülin direnci olan bireylerde etkili bir glisemik yanıt sağladığını ortaya koymuştur(5).

Öte yandan, oral sitagliptin, geniş bir tip 2 diyabet (T2D) hasta popülasyonunda – obezite, ileri yaş, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan bireyler de dahil olmak üzere – glisemik kontrol sağlamada etkili bulunmuştur. Sitagliptin, düşük hipoglisemi riski ve kardiyovasküler güvenlik profili ile ön plana çıkmaktadır. Özellikle metformin ile kombinasyon halinde, hem HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüşler sağlamakta hem de hastaların tedaviye uyumunu artırmaktadır(73).

Ek olarak, yapılan klinik çalışmalar ve birleştirilmiş veri setlerinin alt grup analizleri, linagliptinin glisemik kontrolü iyileştirdiğini ve bu etkinin yaş, diyabet süresi, etnik köken ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak devam ettiğini ortaya koymuştur. Linagliptin, diğer DPP-4 inhibitörlerinden farklı olarak böbreklerden değişmeden atılmadığı için, ileri evre böbrek hastalığı olan bireylerde doz ayarlaması gerektirmemesi nedeniyle avantaj sağlamaktadır(79).

Genel olarak, DPP-4 inhibitörleri ile metformin kombinasyonu, diyabetin erken döneminde hem β -hücre fonksiyonlarını koruma hem de uzun vadeli glisemik kontrol sağlama potansiyeline sahiptir. Bulgularımız, bu kombinasyonun yalnızca

HbA1c seviyelerini düşürmekle kalmayıp, aynı zamanda insülin sekresyon dinamiklerini optimize ederek hipoglisemi riskini en aza indirdiğini desteklemektedir. Özellikle metformin monoterapisine yetersiz yanıt veren hastalarda, DPP-4 inhibitörü eklenmesi hem açlık hem de postprandiyal glukoz seviyelerinde belirgin iyileşme sağlayarak, tedavi hedeflerine ulaşmada etkili bir strateji sunmaktadır. Bu doğrultuda, yapılan çalışmamız DPP-4 inhibitörleri ile metformin kombinasyonunun etkinliğini bir kez daha ortaya koymakta ve klinik pratiğe önemli katkılar sunmaktadır. Gelecekte yapılacak daha geniş ölçekli ve uzun süreli çalışmalar, bu kombinasyonun β -hücre fonksiyonları üzerindeki koruyucu etkisini daha ayrıntılı olarak değerlendirmeye yardımcı olacaktır.

Tip 2 diyabetli (T2D) bireylerde yaş ilerledikçe pankreatik β -hücre rezervinde azalma meydana gelmekte ve buna bağlı olarak insülin salgılama kapasitesi düşmektedir. Başlangıçta, artan insülin direncini dengelemek amacıyla β -hücreleri insülin sekresyonunu artırsa da, zamanla bu mekanizma yetersiz hale gelir. Glukolipotoksisite, endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamasyon gibi faktörler, sağlıklı β -hücrelerinin sayısında ve fonksiyonunda azalmaya yol açarak, genetik ve epigenetik etkenlerle de etkileşime girer. Erken ve geç başlangıçlı T2D arasındaki temel fark, β -hücre fonksiyonundaki bozulmanın hızıdır. Geç başlangıçlı T2D’de insülin salgısındaki yetersizlik daha belirgin olup, hastalığın temel patofizyolojik mekanizmasını oluşturur. Bu nedenle, oral antidiyabetik tedaviye yanıtın bir göstergesi olan HbA1c düzeyindeki azalmanın, genç bireylere kıyasla ileri yaş grubunda daha sınırlı olması beklenmektedir. T2D, β -hücre kitlesindeki ve işlevselliğindeki kademeli azalma ile seyreden progresif bir hastalıktır. Bu süreç, mevcut antidiyabetik tedavilerin ve glisemik kontrol stratejilerinin düzenli olarak gözden geçirilmesini gerektirir. Güncel kılavuzlara göre, T2D’li bireyler için hedeflenen HbA1c seviyesi $<7,0$ (53 mmol/mol) olarak belirlenmiştir. Eğer bu hedef üç ay içinde sağlanamazsa, tedavi stratejilerinin yoğunlaştırılması (103,104)

Tip 2 diyabetin (T2D) heterojen yapısı, hastalığın klinik seyrinin bireyler arasında çeşitlilik göstermesine ve dolayısıyla tedavi planlamasının hastaya özgü olarak düzenlenmesi gerekliliğine işaret etmektedir. Hastalığın bu farklı yönleri göz önünde bulundurularak, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirmek önem arz etmektedir. Bu bağlamda, Ahlqvist ve arkadaşları, yetişkin başlangıçlı diyabeti daha iyi anlamak ve farklı hasta grupları arasında ayırım yapabilmek amacıyla bir

sınıflandırma modeli önermişlerdir. Bu model, tanı yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), HbA1c seviyeleri, pankreatik β -hücre fonksiyonları ve insülin direncini değerlendiren homeostatik model değerlendirmesi (HOMA) gibi biyokimyasal ve klinik parametreleri kapsamaktadır (102). Benzer bir yaklaşım, Fritsche ve arkadaşları tarafından insülin eksikliği ve hipersekresyon mekanizmalarını birbirinden ayırt etmek amacıyla sunulmuştur. Bu kapsamda, insülin salınım düşüklüğü ya da fazlalığının belirlenmesinde açlık C-peptid/glukoz oranının (CGR) pratik bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. CGR'nin, hastaların insülin tedavisine ihtiyaç duyup duymadıklarının değerlendirilmesinde önemli bir karar mekanizması olabileceği vurgulanmıştır(105).

Çalışmamızda, diyabet süresi ile HbA1c farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon olduğu bulunmuştur ($p < 0.01$). Bu bulgu, uzun süreli diyabetin glisemik kontrol üzerindeki etkisini gösteren önceki çalışmalarla tutarlıdır ve hastalık süresi uzadıkça HbA1c seviyesindeki değişimin daha sınırlı hale geldiğini düşündürmektedir. Diyabet süresi uzadıkça pankreatik β -hücre rezervinin giderek tükenmesi, insülin sekresyon kapasitesinin azalmasına ve sonuç olarak glisemik kontrol mekanizmalarının bozulmasına yol açmaktadır. Takip parametreleri arasında pankreatik β -hücre rezervini doğrudan yansıtan biyokimyasal belirteçler olan C-peptid ve insülin düzeyleri ölçülmemiş olmasına rağmen, diyabet süresi ile HbA1c farkı arasındaki negatif korelasyon, glisemik toksisite nedeniyle β -hücre rezervindeki azalmayı göstermede önemli bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Uzun süredir diyabeti olan bireylerde β -hücre disfonksiyonu ve apoptozu, kronik hiperglisemiye maruz kalmanın bir sonucu olarak gelişen glisemik toksisite ile yakından ilişkilidir. Glisemik toksisite, sürekli yüksek kan şekeri seviyelerinin pankreas β -hücrelerine zarar vermesi ve zamanla insülin sekresyon kapasitesinde azalmaya neden olması olarak tanımlanır(106). Bu süreçte oksidatif stres, inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon gibi mekanizmalar devreye girerek β -hücre fonksiyonlarını geri dönüşümsüz olarak bozabilir(107). Mevcut çalışmamızda, C-peptid veya insülin düzeyleri gibi biyokimyasal belirteçlerin eksikliğine rağmen, HbA1c değişimi ile diyabet süresi arasındaki negatif korelasyon, glisemik toksisiteye bağlı β -hücre rezerv kaybının dolaylı bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Bununla birlikte, hasta yaşının HbA1c farkı üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmaması ($p = 0.425$), yaşı glisemik kontrol üzerindeki etkilerinin daha kompleks mekanizmalara bağlı olabileceğini göstermektedir. Literatürde, yaşlanmanın pankreatik β -hücre fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiler yarattığı, insülin sekresyon kapasitesinde azalmaya ve insülin duyarlılığında değişimlere yol açtığı bilinmektedir(108,109). Ancak çalışmamızda yaş ile HbA1c değişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması, bu faktörün bireyler arasında farklılık gösterebileceğini veya ek metabolik değişkenlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, yaşlanmanın tek başına glisemik kontrol üzerinde doğrudan belirleyici bir faktör olmayabileceğini veya yaşın etkisinin diyabet süresi ile karşılaştırıldığında daha zayıf kaldığını düşündürmektedir.

Diyabet yönetimi açısından değerlendirildiğinde, diyabet süresi ilerledikçe β -hücre fonksiyonlarının giderek azaldığı ve bunun HbA1c düşüşleri üzerinde belirleyici bir rol oynadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, uzun süreli diyabeti olan hastalarda tedavi stratejileri belirlenirken, pankreas rezervinin giderek tükenebileceği ve hastaların zaman içinde insülin gereksiniminin artabileceği dikkate alınmalıdır. Özellikle, uzun yıllar boyunca kötü glisemik kontrol altında kalan bireylerde β -hücre yetmezliği daha belirgin hale gelebileceğinden, tedavi yaklaşımlarının erken dönemde β -hücre rezervini koruyacak şekilde düzenlenmesi önem arz etmektedir.

Bu bağlamda, gelecekte yapılacak çalışmalarda C-peptid ve insülin düzeyleri gibi biyokimyasal belirteçlerin de takip edilmesi, diyabet süresi ile β -hücre rezerv kaybı arasındaki ilişkinin daha net ortaya konmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca, prospektif kohort çalışmaları ile uzun vadeli glisemik kontrol dinamiklerinin yaş, diyabet süresi ve metabolik faktörlerle birlikte ele alınması, bireyselleştirilmiş diyabet yönetimi stratejilerinin geliştirilmesine önemli bir temel oluşturabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda diyabet süresi ilerledikçe HbA1c farkının azaldığı tespit edilmiş ve bu bulgu, glisemik toksisiteye bağlı pankreatik β -hücre rezerv kaybının dolaylı bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Ancak yaş faktörünün HbA1c farkı üzerindeki etkisinin anlamlı bulunmaması, yaşlanmanın β -hücre fonksiyonları üzerindeki etkilerinin bireyler arasında değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, ilerleyen yaşla birlikte insülin sekresyon kapasitesindeki değişimleri ve β -hücre rezervinin azalmasını daha ayrıntılı

değerlendirebilmek için ileri biyokimyasal analizlerin dahil edildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada, tüm hasta gruplarında glisemik kontrol ile birlikte lipid profiline yönelik değişiklikler de gözlemlenmiştir (Tablo 4.16). Ancak, elde edilen bulgular DPP-4 inhibitörlerinin lipid profili üzerindeki etkilerinin ilaç türüne ve bireysel hasta faktörlerine bağlı olarak farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmalarda, DPP-4 inhibitörlerinin lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin genellikle nötr veya hafif olumlu olduğu bildirilmiştir. Bunun başlıca nedenlerinden biri, bu ilaçların insülin duyarlılığını artırarak lipolizi baskılaması ve hepatik trigliserid üretimini azaltmasıdır(64). Bununla birlikte, çalışmamızda belirli ilaç kombinasyonlarının farklı düzeylerde lipid değişimlerine yol açtığı görülmüştür.

Özellikle Metformin-Vildagliptin ve Metformin-Saksagliptin kombinasyonlarının LDL seviyelerini anlamlı ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (sırasıyla -54,51 mg/dL ve -53,50 mg/dL). Vildagliptin'in lipid metabolizmasına olan etkileri daha önce yapılan çalışmalarda da ele alınmış ve bu ilacın postprandiyal lipoprotein dengesini düzenleyerek LDL seviyelerinde düşüş sağlayabileceği öne sürülmüştür (75,76). Çalışmamızda gözlemlenen LDL azalışı, bu görüşü destekler niteliktedir. Saksagliptin grubunda da belirgin bir LDL düşüşü izlenmiş olmasına rağmen, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle bu sonucun dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

HDL düzeylerindeki değişiklikler incelendiğinde, genel olarak belirgin bir artış gözlenmemiştir. Saksagliptin grubu dışında, diğer DPP-4 inhibitörleriyle tedavi edilen gruplarda HDL seviyelerinin sabit kaldığı veya azaldığı belirlenmiştir. Daha önce yapılan bazı araştırmalar, DPP-4 inhibitörlerinin HDL seviyelerinde hafif bir artışa neden olabileceğini öne sürmüştür (109). Ancak, çalışmamızdaki bulgular bu etkinin kullanılan ilacın türüne ve bireysel metabolik faktörlere bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Özellikle HDL seviyelerindeki değişimlerin bireysel hasta yanıtları, insülin direnci düzeyleri ve beslenme alışkanlıklarından etkilendiği düşünülebilir.

Trigliserid seviyeleri açısından, çalışmamızdaki tüm gruplarda TG seviyelerinde artış olduğu görülmüştür. Oysa bazı çalışmalar, DPP-4 inhibitörlerinin postprandiyal trigliserid seviyelerini düşürme potansiyeline sahip olabileceğini öne sürmektedir (75,76). Çalışmamızda, bu ilaçların trigliserid seviyeleri üzerinde anlamlı

bir azalma sağlamadığı görülmektedir. Özellikle Vildagliptin grubunda belirgin bir TG düşüşü beklenirken, bunun yerine trigliserid seviyelerinin arttığı izlenmiştir. Bu durum, lipid profili üzerindeki değişikliklerin sadece farmakolojik müdahaleye bağlı olmadığını, aynı zamanda beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi ve bireysel metabolik yanıtlarla da şekillendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular, DPP-4 inhibitörlerinin lipid profili üzerindeki etkilerinin homojen olmadığını ve tedavi edilen hasta grubuna göre farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle Vildagliptin'in LDL düşürücü etkisinin belirgin olması, bu ilacın lipid metabolizmasını düzenleyici etkilerinin olabileceğini desteklemektedir. Ancak, trigliserid seviyelerinde beklenen düşüşün gözlemlenmemesi, bu ilaçların lipid profili üzerindeki etkilerinin bireysel metabolik özelliklere bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, DPP-4 inhibitörlerinin yalnızca glisemik kontrol sağlamakla kalmayıp, lipid profili üzerinde de belirli düzeylerde değişikliklere neden olabileceği anlaşılmaktadır. Ancak, bu değişikliklerin ilacın türüne, hastanın metabolik durumuna, yaşam tarzına ve tedavi süresine bağlı olarak farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, DPP-4 inhibitörlerinin lipid metabolizması üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı incelemek ve hangi hasta gruplarında daha belirgin iyileşmeler sağlandığını anlamak için daha geniş çaplı ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Öncelikle, çalışma yalnızca belirli bir bölgedeki hasta verilerine dayandığından, elde edilen tedavi karşılaştırma sonuçları tüm ülke geneline genellenemez. Çalışmamız retrospektif bir tasarıma sahip olup, üçüncü basamak bir hastanenin iç hastalıkları polikliniğinde takip edilen Tip 2 diyabet hastalarının geçmişe dönük hasta dosyaları incelenerek yürütülmüştür. Bu nedenle, veriler hastaların geçmiş kayıtlarına dayandığından, eksik veya hatalı bilgi bulunma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı zamanda, retrospektif tasarım nedeniyle, hastaların zaman içindeki tedavi değişiklikleri, ilaç uyumu ve bu değişimlerin metabolik veya klinik sonuçları yeterince değerlendirilememiştir.

Bunun yanı sıra, çalışmamız üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirildiği için dahil edilen hasta popülasyonu büyük ölçüde ileri yaş grubunda olup, diyabet süresi uzun ve daha fazla komplikasyonu olan hastalardan oluşmaktadır. Bu durum,

hasta seçimi sırasında kaçınılmaz bir önyargı oluşmasına neden olabileceği gibi, çalışma popülasyonunun genel toplumdaki Tip 2 diyabet hastalarını tam anlamıyla temsil etmesini de zorlaştırmaktadır. Üçüncü basamak sağlık hizmetlerinden yararlanan hastaların genellikle daha ağır klinik tablolar sergilemesi nedeniyle, elde edilen sonuçlar daha hafif veya yeni tanı almış Tip 2 diyabet hastalarına birebir uyarlanamayabilir.

Ayrıca, çalışmamızın 100 hasta ile sınırlı olması, daha geniş ölçekli çalışmalarla kıyaslandığında istatistiksel gücün görece düşük olmasına ve elde edilen bulguların genellenebilirliğinin sınırlı kalmasına neden olmuştur. Daha büyük örneklem gruplarıyla gerçekleştirilecek ileri çalışmalar, diyabet yönetimiyle ilişkili faktörleri daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmeye ve istatistiksel olarak daha güçlü sonuçlar elde etmeye olanak tanıyacaktır.

Bununla birlikte, çalışmamızda hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilgili düzenli takip yapılamamış, dolayısıyla obezitenin diyabet tedavisine etkisi tam olarak değerlendirilememiştir. Obezitenin insülin direnci, glisemik kontrol ve kardiyometabolik risk faktörleri üzerindeki önemli etkileri göz önüne alındığında, bu eksiklik, diyabet yönetimine yönelik çıkarımlarımızı belirli ölçüde sınırlamaktadır. Gelecekteki çalışmalarda, VKİ ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerin uzun vadeli takibi, obezitenin diyabet tedavisi üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koyabilir.

Benzer şekilde, çalışmamızda hastalardaki diyabetik komplikasyonlar ayrıntılı olarak incelenememiştir. Özellikle kardiyovasküler, renal ve nöropatik komplikasyonların varlığı, tedavi tercihlerine ve klinik sonuçlara doğrudan etki edebileceğinden, bu faktörlerin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Diyabetin uzun vadeli komplikasyonları, hastaların yaşam kalitesini ve prognozunu belirleyen temel unsurlar arasında yer almakta olup, bu faktörlerin detaylı bir şekilde incelendiği prospektif çalışmalar, daha kapsamlı klinik yönlendirmeler yapılmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun eğitim seviyesinin görece düşük olması, diyabet yönetimi, ilaç uyumu ve yaşam tarzı değişiklikleri konusundaki farkındalık düzeyini doğrudan etkileyebilecek önemli bir faktör olarak değerlendirilebilir. Eğitim düzeyinin düşük olması, hastaların hastalık hakkında yeterli bilgiye sahip olmasını,

tedavi süreçlerini anlamasını ve önerilen yaşam tarzı değişikliklerini benimsemesini zorlaştırabilir. Ayrıca, sağlık okuryazarlığının düşük olması, tıbbi bilgilere erişimi ve bu bilgileri doğru bir şekilde yorumlama yetisini kısıtlayarak, tedaviye uyum üzerinde olumsuz bir etki yaratabilir.

Bununla birlikte, eğitim seviyesi ile tedavi sonuçları arasında doğrudan bir nedensel ilişki kurmak mümkün değildir. Çünkü tedaviye yanıt ve diyabet yönetimindeki başarı, sadece eğitim düzeyi ile değil, bireysel motivasyon, sosyal destek, ekonomik durum ve sağlık hizmetlerine erişim gibi birçok değişkenin ortak etkisiyle şekillenmektedir. Yine de düşük eğitim seviyesinin sağlık okuryazarlığı ve tedaviye uyum düzeyi üzerindeki potansiyel etkisi göz önünde bulundurulmalı, bu doğrultuda hasta eğitimi ve destekleyici sağlık politikalarının geliştirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır. Özellikle bireylerin hastalık yönetimine aktif katılımını teşvik eden ve onların bilgiye dayalı karar almasını sağlayan eğitim programlarının uygulanması, tedavi süreçlerinin etkinliğini artırmada önemli bir rol oynayabilir.

Son olarak, çalışmamızın retrospektif ve kesitsel bir tasarıma sahip olması, sosyodemografik faktörler ile antidiyabetik rejim kullanımı arasındaki nedensel ilişkilerin belirlenmesini zorlaştırmıştır. Bu metodolojik sınırlılık nedeniyle, gözlemlenen farklılıkların yalnızca uygulanan tedavi rejimlerine mi yoksa bireylerin yaşam tarzı, genetik yatkınlık, çevresel faktörler veya ek hastalık gibi altta yatan diğer değişkenlere mi bağlı olduğu net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Ayrıca, çalışma tasarımıımızın kesitsel olması, zaman içindeki değişimleri ve tedavinin uzun vadeli etkilerini değerlendirme imkânı sunmamaktadır. Bu nedenle, gelecekte daha büyük örneklem gruplarıyla yürütülecek, uzunlamasına takip içeren prospektif çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu tür çalışmalar, antidiyabetik tedavi stratejilerinin metabolik ve klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini daha kapsamlı bir şekilde incelememize olanak tanıyacak ve tedavi süreçlerinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların önemini daha iyi anlamamıza katkı sağlayacaktır. Uzun vadeli veriler, yalnızca tedavi etkinliğini değil, aynı zamanda ilaç yanıtındaki bireysel farklılıkları ve tedaviye uyum oranlarını da ortaya koyarak, klinik uygulamalar için daha güçlü kanıtlar sunacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, üçüncü basamak bir hastanenin iç hastalıkları polikliniğine başvuran 100 hastanın retrospektif verileri üzerinden gerçekleştirilmiş olup, DPP-4 inhibitörü ile kombine edilen tedavinin, metformin monoterapisine kıyasla HbA1c seviyelerinde daha belirgin bir düşüş sağladığını göstermiştir. Bu bulgu, DPP-4 inhibitörlerinin insülin salgılanmasını artırıcı ve glukagon sekresyonunu baskılayıcı etkileri ile ilişkili olabilir. Bunun yanı sıra, DPP-4 inhibitörlerinin gastrointestinal hormonlar üzerindeki etkileri ve glisemik kontrol mekanizmalarına olan katkıları da HbA1c düzeylerinde sağlanan iyileşmeyi destekleyen unsurlar arasında yer almaktadır. Ancak, çalışmamızın regresyon analizi sonuçları diyabet süresi arttıkça β -hücre rezervinin azaldığını ve bu nedenle HbA1c düzeylerindeki iyileşmenin daha sınırlı hale geldiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, uzun diyabet süresine sahip bireylerde, kronik hipergliseminin β -hücreler üzerindeki toksik etkileri ile açıklanabilir.

Elde edilen veriler doğrultusunda, tip 2 diyabetin (T2DM) yönetiminde tedavi seçiminde hasta yaşı, diyabet süresi ve β -hücre rezervi gibi faktörlerin dikkate alınması gerektiği söylenebilir. Özellikle uzun diyabet geçmişine sahip hastalarda, yalnızca insülin duyarlılığını artıran ajanlar yerine, β -hücre fonksiyonlarını destekleyen kombine tedavi yaklaşımlarının tercih edilmesi tedavi başarısını artırabilir. Bununla birlikte, bu hasta grubunda tedaviye yanıtın bireyselleştirilmesi, düzenli aralıklarla metabolik parametrelerin izlenmesi ve β -hücre rezervini değerlendiren biyo-belirteçlerin kullanılması önerilmektedir. Bu bağlamda, glukoz regülasyonunu daha etkin sağlayacak tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve bireysel faktörlere dayalı tedavi yaklaşımlarının klinik uygulamalarda daha yaygın hale getirilmesi önem arz etmektedir.

Çalışmamız, gerçek dünya verilerine dayalı retrospektif bir analiz olması nedeniyle klinik pratiğe ışık tutan önemli bulgular sunmaktadır. Ancak, uzun vadeli takip verilerinin ve β -hücre fonksiyonlarını doğrudan ölçen ileri biyokimyasal analizlerin eksikliği, çalışmamızın temel sınırlılıklarından biridir. Bu nedenle, gelecekte yapılacak prospektif ve daha geniş örneklemli çalışmaların, farklı yaş gruplarında ve değişen diyabet süresine sahip bireylerde DPP-4 inhibitörleri ile yapılan tedavi protokollerinin uzun vadeli sonuçlarını incelemesi, klinik uygulamalar

açısından önemli katkılar sağlayacaktır. Bunun yanı sıra, DPP-4 inhibitörlerinin diğer antidiyabetik ajanlarla kombine kullanımına yönelik ileri düzey araştırmaların yapılması, bu ajanların farklı hasta gruplarındaki etkinlik ve güvenilirlik profillerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir. Ayrıca, β -hücre rezervini korumaya yönelik yeni tedavi stratejilerinin araştırılması ve yaşam tarzı değişiklikleriyle entegre edilen bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, T2DM yönetiminde daha etkili ve uzun vadeli çözümler sunabilir.

Sonuç olarak, DPP-4 inhibitörleri ile kombine edilen tedavi, metformin monoterapisine kıyasla daha iyi bir glisemik kontrol sağlamış olsa da hasta bazlı bireysel faktörlerin tedavi yanıtı üzerinde belirleyici olduğu görülmektedir. Bu nedenle, T2DM yönetiminde bireyselleştirilmiş tedavi protokollerinin benimsenmesi ve farklı hasta gruplarında optimal tedavi stratejilerinin belirlenmesi, uzun vadeli komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmaların, DPP-4 inhibitörleri ve diğer antidiyabetik ajanların uzun vadeli etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmeye odaklanması, diyabet tedavisinde daha bilinçli ve kanıta dayalı kararların alınmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akyürek Ö. Retrospective evaluation of clinical and laboratory data at admission in type 2 diabetes patients presenting to internal medicine outpatient clinic. *J Health Sci Med.* 2020;3(2):144–7. doi:10.32322/jhsm.687378.
2. Magliano DJ, Boyko EJ, IDA 10th edition scientific committee. *IDF Diabetes Atlas.* Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Accessed at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>. Erişim Tarihi:12.12.2024
3. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Standards of care in diabetes—2025.* *Diabetes Care.* 2024;48:181–206.
4. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Standards of medical care in diabetes—2020.* *Diabetes Care.* 2020;43:98–110.
5. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of early combination therapy with vildagliptin and metformin vs. sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): 5-year, multicentre, randomized, double-blind trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1519–29.
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2024.*
7. Feldman H, ElSayed NA, McCoy RG, et al. *Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers.* *Clin Diabetes.* 2023;41(1):4–31.
8. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 10th ed.* Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Accessed at: <https://diabetesatlas.org/>. Erişim Tarihi:12.12.2024
9. Satman I, Bayırlıoğlu S, Okumuş F, et al. Estimates and forecasts on the burden of prediabetes and diabetes in adult and elderly population in Türkiye. *Eur J Epidemiol.* 2023;38(3):313–23.
10. Satman I, Omer B, Tütüncü Y, et al. Twelve-year trends in prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169–80.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024.* *Diabetes Care.* 2023;47:20.

12. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, et al. Therapy of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2024;132(7):340–88.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes—United States, 1988–1994 and 1999–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(45):1066–8.
14. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu (UDK). Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2024;13:104–116.
15. Peng X, Rao G, Li X, et al. Preclinical models for type 1 diabetes mellitus: a practical approach for research. *Int J Med Sci*. 2023;20(12):1644–61.
16. Esmailzadeh A, Mohammadi V, Elahi R, et al. The role of heat shock proteins (HSPs) in type 2 diabetes mellitus pathophysiology. *J Diabetes Complications*. 2023;37:108564.
17. Nauck MA, Müller TD. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(10):1780–95.
18. Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, et al. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
19. Lu Y, Wang W, Liu J, et al. Vascular complications of diabetes: a narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(40):35285.
20. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3–16.
21. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies—ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):222–32.
22. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am*. 2017;101(3):587–606.
23. Muneer M, Akbar I. Acute metabolic emergencies in diabetes: DKA, HHS and EDKA. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1307:85–114.
24. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11.
25. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2021;18:14791641211058856.

26. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1497449.
27. Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2021;12(8):1322–5.
28. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, et al. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(2):112–6.
29. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):42.
30. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013;34:2444–52.
31. Pikula A, Howard BV, Seshadri S. Stroke and diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., editors. *Diabetes in America*. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2018.
32. Kuchay MS, Choudhary NS, Mishra SK. Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:1875–87.
33. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2023 update. *Endocr Pract*. 2023;29:305–40.
34. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr Rev*. 2021;42:77–96.
35. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60:1577–85.
36. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*. 2014;20:953–66.
37. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022;46(Suppl 1):S140–57. doi:10.2337/dc23-009.
38. Singh AK, Singh R, Chakraborty PP. Diabetes monotherapies versus metformin-based combination therapy for the treatment of type 2 diabetes. *Int J Gen Med*. 2021;14:3833–48.
39. Bailey CJ. Metformin: therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(Suppl 3):3–19.

40. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus. UpToDate [Internet]. Accessed January 31, 2025. <https://www.uptodate.com/contents/metformin-in-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes-mellitus>. Erişim Tarihi:12.12.2024
41. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*. 1995;268:423–6.
42. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes*. 1998;47:345–51.
43. Davidson MB. Successful treatment of markedly symptomatic patients with type II diabetes mellitus using high doses of sulfonylurea agents. *West J Med*. 1992;157:199–200.
44. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56:973–84.
45. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 1997;157:1681–6.
46. Schopman JE, Simon ACR, Hoefnagel SJM, et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:11–22.
47. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, et al. Glibenclamide vs glizalide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med*. 1994;11:974–80.
48. Repaglinide for type 2 diabetes mellitus. *Med Lett Drugs Ther*. 1998;40:55–6.
49. Davies MJ. Insulin secretagogues. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(Suppl 1):22–30.
50. Guardado-Mendoza R, Prioletta A, Jiménez-Ceja LM, et al. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci*. 2013;9:936–43.
51. Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD004654.
52. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(Suppl 2):10–5.

53. Singh G, Can AS, Correa R. Pioglitazone. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
54. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf.* 2009;32:187–202.
55. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int.* 2008;19:129–37.
56. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351:1106–18.
57. McIver LA, Preuss CV, Tripp J. Acarbose. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
58. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care.* 1999;22:960–4.
59. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022;57:101351.
60. 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.
61. Trujillo J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(Suppl 1):43–60.
62. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, et al. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss. *JAMA.* 2023;330:1795–7.
63. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011;141:150–6.
64. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:642–53.
65. Demuth HU, McIntosh CHS, Pederson RA. Type 2 diabetes—therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1751:33–44.
66. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:525–36.
67. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug-based therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110763.

68. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132:2131–57.
69. Doupis J. Linagliptin: from bench to bedside. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:431–46.
70. Mathur V, Alam O, Siddiqui N, et al. Insight into structure-activity relationship of DPP-4 inhibitors for development of antidiabetic agents. *Molecules*. 2023;28:1–12.
71. Liao X, Song L, Zeng B, et al. Alteration of gut microbiota induced by DPP-4i treatment improves glucose homeostasis. *EBioMedicine*. 2019;44:665–74.
72. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of head-to-head clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:178.
73. Scott LJ. Sitagliptin: a review in type 2 diabetes. *Drugs*. 2017;77:209–24.
74. Wu C, Hu S, Wang N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin prevents high glucose-induced apoptosis via activation of AMP-activated protein kinase in endothelial cells. *Mol Med Rep*. 2017;15:4346–51.
75. Xu L, Shao F. Sitagliptin protects renal glomerular endothelial cells against high glucose-induced dysfunction and injury. *Bioengineered*. 2022;13:655–66.
76. He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51:147–62.
77. Wiciński M, Górski K, Wódkiewicz E, et al. Vasculoprotective effects of vildagliptin. Focus on atherogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1–10.
78. Deeks ED. Linagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2012;72:1793–824.
79. Wang MJ, Liu JL, Wang N, et al. The effectiveness and safety of linagliptin in elderly type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Minerva Endocrinol*. 2022;47:1–12.
80. Yang LPH. Saxagliptin: a review of its use as combination therapy in the management of type 2 diabetes mellitus in the EU. *Drugs*. 2012;72:229–48.
81. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139:351–61.

82. Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:2231.
83. Zaresharifi S, Niroomand M, Borran S, et al. Dermatological side effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetes management: a comprehensive review. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2024;10:6.
84. Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
85. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in the management of diabetes. *P T*. 2010;35:509–13.
86. Leibovitz E, Gottlieb S, Goldenberg I, et al. Sitagliptin pretreatment in diabetes patients presenting with acute coronary syndrome: results from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS). *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:53.
87. Brunton S. GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: is one approach more successful or preferable than the other? *Int J Clin Pract*. 2014;68:557–67.
88. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors. In: *StatPearls*. Bethesda (MD): StatPearls Publishing; 2012.
89. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, et al. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J*. 2023;16:1187–98.
90. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med*. 2012;44:375–93.
91. Li D, Wang T, Shen S, et al. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:348–55.
92. 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;38:1687–93.
93. Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, et al. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications*. 2016;30:1162–6.

94. Kayaalp O. İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. In: Tıbbi Farmakoloji. 11th ed. Hacettepe-Taş; 2005;1039–78.
95. Cunningham AM, Freeman AM. Glargine insulin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
96. Thota S, Akbar A. Insulin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
97. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem. 2011;57:205–17.
98. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32:193–203.
99. Pfeiffer AFH, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. Dtsch Arztebl Int. 2014;111:69–81.
100. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med. 2010;362:800–11.
101. Committee ADAPP. Glycemic goals and hypoglycemia: standards of care in diabetes—2024. Diabetes Care. 2023;47(Suppl 1):111–125.
102. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6:361–9.
103. Aziz F, Sternad C, Sourij C, et al. Glycated haemoglobin, HOMA2-B, C-peptide to glucose ratio and type 2 diabetes clusters as predictors for therapy failure in individuals with type 2 diabetes without insulin therapy: a registry analysis. Diabetes Obes Metab. 2024;26:1082–9.
104. Strati M, Moustaki M, Psaltopoulou T, et al. Early onset type 2 diabetes mellitus: an update. Endocrine. 2024;85:965–78.
105. Fritsche A, Heni M, Peter A, et al. Considering insulin secretory capacity as measured by a fasting C-peptide/glucose ratio in selecting glucose-lowering medications. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2022;130:200–4.
106. Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, et al. Recent insights into mechanisms of β -cell lipo- and glucolipotoxicity in type 2 diabetes. J Mol Biol. 2020;432:1514–34.

- 107.Sharma K, Zhang G, Saito R. Suppression of mitochondrial respiration is a feature of cellular glucose toxicity. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2023;133:24–33.
- 108.Li K, Bian J, Xiao Y, et al. Changes in pancreatic senescence mediate pancreatic diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24:1–10.
- 109.Vaňková M, Vejražková D, Lukášová P, et al. Age-related changes in proinsulin processing in normoglycemic individuals. *Physiol Res.* 2023;720:389–397.

