

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA SGLT-2
İNHİBİTÖRÜ VE EKSENATİD KULLANIMININ
VÜCUT YAĞ DAĞILIMINA ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Esmâ AĞCAKAYA
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Eylül, 2021



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA SGLT-2
İNHİBİTÖRÜ VE EKSENATİD KULLANIMININ
VÜCUT YAĞ DAĞILIMINA ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Esmâ AĞCAKAYA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU

İSTANBUL
Eylül, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ema AĞCAKAYA'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğı "TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ VE EKSENATİD KULLANIMININ VÜCUT YAĞ DAĞILIMINA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet SARGIN

.....

Prof. Dr. Zuhall Aydan SAĞLAM

.....

Tez Savunma Tarihi: 28/09/2021

Yazar Bildirimi

“TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ VE EKSENATİD KULLANIMININ VÜCUT YAĞ DAĞILIMINA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Esmâ AĞCAKAYA;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2021

Dr. Esmâ AĞCAKAYA

İmza:

Bilgilendirme

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Esma AĞCAKAYA



Teşekkür

T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda eğitimim süresince katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma;

Asistanlık dönemimde klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a;

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU'ya;

Asistanlık sürecimin verimli, keyifli, iş birliği içerisinde geçmesini sağlayan başta Sevilay ASLAN, Fatma Nur ÇOBANOĞLU, Elif Sultan ÖZTÜRK olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Her zaman ve her yerde yanımda olan, sonsuz güvenini ve desteğini hep hissettiğim fedakarlığın zirvesi olan annem Necibe AĞCAKAYA ve ilk öğretmenim, babam Salih AĞCAKAYA'ya, ev arkadaşım, dert ve eğlence ortağım, kardeşim Fatma Zehra AĞCAKAYA'ya ve ilk oyun arkadaşım, şahsi avukatım, kardeşim Şeyma TEMELLİ'ye ve en küçük kardeşim Muhammed Mustafa AĞCAKAYA'ya, ailemizin en yeni üyesi, gezilerimizin koordinatörü eniştem Muhammed Enes Temelli'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esma AĞCAKAYA
esma1657@gmail.com

ÖZET

TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ VE EKSENATİD KULLANIMININ VÜCUT YAĞ DAĞILIMINA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Mevcut çalışmalar SGLT-2 inhibitörlerinin ve GLP-1 analogu olan eksenatidin kiloyu ve total vücut yağını azalttığını göstermiştir. Çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi diyabet ve obezite polikliniğine başvuran, tip 2 DM tanılı hastalarda mevcut metformin tedavilerine dapagliflozin 10mg/gün veya empagliflozin 10mg/gün veya eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg olacak şekilde) eklenmesinden 6 ay sonra kilo, BKİ, total yağ oranı, yağsız vücut oranı, kas oranı, abdominal yağ oranı, kol ve bacak yağ oranının hastaların dosyalarından kaydedilerek 6 ay içerisinde total vücut yağ oranında azalma olup olmadığını ve yağ dağılımında değişiklik olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Aynı zamanda çalışmamızda hastaların HbA1c düzeyi, AKŞ, total kolesterol, trigliserid, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol, gibi diğer metabolik parametrelerini de değerlendirdik.

Yöntem: Çalışmamız metformin ve SGLT-2 inhibitörlerinden dapagliflozin 10mg/gün veya empagliflozin 10mg/gün veya metformin ve eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg olacak şekilde) kullanan 100 tip 2 diyabet tanılı hasta ile, diyabet ve obezite polikliniğine ilk başvuru ve sonrası 6 aylık dönemde biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo, total yağ oranı, yağsız vücut oranı, kas oranı ve abdominal, kol, bacak yağ oranı ölçümleri yapılmış, HbA1c, açlık kan glukozu, lipid paneli (Total kolesterol, LDL- kolesterol , HDL- kolesterol, Trigliserid) bakılmış olan hastaların bilgileri arşiv dosya kayıtları retrospektif taranıp, başlangıçtan 6 ay sonra total vücut yağ oranında azalma olup olmadığı ve yağ dağılımında değişiklik olup olmadığı değerlendirilerek, iki grup bu açıdan karşılaştırılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışma %79'u (n=79) kadın, %21'i (n=21) erkek olmak üzere toplam 100 olgu ile yapılmıştır. SGLT-2 inhibitörlerini kullanan 50 ve eksenatidi kullanan 50 katılımcı mevcuttur. Örneklemdeki 100 kişinin

ortalama yaşı 56.99 dur. Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç kilosu (99.44) 6. ay kilosundan (94.26), başlangıç BKİ değeri (38.59) 6. ay BKİ değerinden (36.56), başlangıç toplam yağ oranı (38.51) 6. ay toplam yağ oranından (37.23), başlangıç kol yağ oranı (5.93) 6. ay kol yağ oranından (5.53), başlangıç bacak yağ oranı (16.70) 6. ay bacak yağ oranından (16.17) istatistiksel olarak önemli seviyede daha yüksek; başlangıç yağsız vücut oranı (61.49) 6. ay yağsız vücut oranından (62.76), başlangıç kas oranı (58.40) 6. ay kas oranından (59.60) istatistiksel olarak önemli seviyede daha düşüktür. Toplam örnekleme başlangıç ve 6. Ay abdominal yağ oranında önemli değişiklik yoktur. Eksenatidin kilo kaybında, BKİ'ni, toplam yağ oranını, abdominal yağ oranını, kol ve bacak yağ oranını azaltmada ve yağsız vücut oranını, kas oranını artırmada istatistiksel olarak daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamız sonucunda SGLT-2 inhibitörleri ile abdominal yağ oranında azalma gösterilememiştir. Ayrıca çalışmamızda değerlendirilmiş olan metabolik parametrelerden SGLT-2 inhibitörleri (Dapagliflozin, Empagliflozin) ve eksenatid gruplarından her ikisinde de HbA1c, açlık kan glukozu, trigliserid anlamlı olarak azalmış; total ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamış, HDL-kolesterol artmıştır. Söz konusu metabolik parametrelerdeki değişim açısından ilaç grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sonuç: Mevcut çalışmalar sonucunda SGLT-2 inhibitörlerinin (dapagliflozin, empagliflozin) ve GLP-1 analogu olan eksenatidin kilo kaybı, yağ kütlesi ve yağ oranını azaltmada etkili olduğu bilinmektedir. Bu iki ilaç grubunun vücut kompozisyonuna (özellikle yağ dağılımına) etkisinin araştırıldığı çalışmamızda literatürle uyumlu olarak SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin) ve eksenatidin kilo kaybı, toplam yağ oranında azalma sağladığı gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörlerinin abdominal yağda anlamlı değişime yol açmadığı fakat eksenatidin abdominal yağ oranında anlamlı azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 DM, Metformin, SGLT-2 inhibitörleri, Eksenatid, , Kilo , Total yağ, Abdominal yağ

ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFECTS OF SGLT-2 INHIBITORS AND EXENATIDE ON BODY FAT DISTRIBUTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Objective: Previous studies have shown that SGLT-2 inhibitors and exenatide, a GLP-1 analogue, reduced body weight and total body fat. Patients with type 2 diabetes mellitus that admitted to the diabetes and obesity outpatient clinic of Istanbul Medeniyet University Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital were included in our study. Dapagliflozin 10 mg/day or empagliflozin 10 mg/day or exenatide (5µg twice a day for 4 weeks, 10µg twice a day after 4 weeks) was added to existing metformin treatment, and after 6 months weight, BMI, total fat ratio, lean body ratio, muscle ratio, abdominal fat ratio, arm and leg fat ratio were recorded. We aimed to evaluate whether there was a decrease in total body fat and whether there was a change in fat distribution within 6 months. We also evaluated other metabolic parameters of the patients, such as HbA1c level, FPG, total cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C.

Methods: 100 patients with type 2 diabetes that using metformin and SGLT-2 inhibitors dapagliflozin 10mg/day or empagliflozin 10mg/day, or metformin and exenatide (5µg twice a day for 4 weeks, 10µg twice a day after 4 weeks) were enrolled in our study. Weight, total fat ratio, lean body ratio, muscle ratio, and abdominal, arm and leg fat ratio were measured by bioelectrical impedance method at the first admission to the diabetes and obesity outpatient clinic and in the 6-month period afterward. Additionally, HbA1c, fasting blood glucose, lipid panel (Total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride) were measured. The data of the patients were reviewed retrospectively. Six months after the start of the study, it was evaluated whether there was a decrease in total body fat ratio and whether there was a change in fat distribution, and the two groups were compared in this respect.

Results: The study was conducted with a total of 100 cases, 79% (n=79) female and 21% (n=21) male. There are 50 participants using SGLT-2 inhibitors and 50 using exenatide. The average age of 100 people in the

sample is 56.99. The initial weight of the patients (99.44) compared to the 6th month weight (94.26), the initial BMI (38.59) compared to the 6th month BMI (36.56), the initial total fat rate (38.51) compared to the 6th month total fat rate (37.23), the initial arm fat rate (5.93) compared to the 6th month arm fat ratio (5.53), the initial leg fat rate (16.70) compared to the 6th month leg fat ratio (16.17) were found to be statistically significantly higher, baseline lean body ratio (61.49) compared to 6th month lean body ratio (62.76), baseline muscle ratio (58.40) compared to the 6th month muscle ratio (59.60) were found to be significantly lower. And exenatide was found to be statistically more effective in reducing weight, lowering BMI, total fat ratio, abdominal, arm, leg fat ratio and in increasing lean body ratio and muscle ratio. As a result of our study, no reduction in abdominal fat was demonstrated with SGLT-2 inhibitors. HbA1c, fasting blood glucose, and triglyceride levels were significantly decreased; whereas there were no significant changes in total and LDL cholesterol levels, but HDL-cholesterol levels increased. There was no significant difference between drug groups in terms of changes in the above-mentioned metabolic parameters.

Conclusion: As a result of current studies, it is known that SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin) and GLP-1 analog exenatide are effective in reducing weight loss, fat mass and fat ratio. In our study, in which the effects of these two drug groups on body composition (especially fat distribution) were investigated, it was shown that SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin) and exenatide provide weight loss and a decrease in total fat ratio, in line with the literature. It has been shown that SGLT-2 inhibitors do not cause a significant change in abdominal fat, but exenatide causes a significant decrease in abdominal fat.

Key Words: Type 2 DM, Metformin, SGLT-2 inhibitors, Exenatide, Total fat, Abdominal fat, weight, BMI

İçindekiler

ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İçindekiler.....	ix
Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi.....	xii
Kısaltmalar	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1.DİABETES MELLİTUS.....	4
2.1.1.TANIM VE SEMPTOMLAR	4
2.1.2. SINIFLAMA	4
2.1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	5
2.1.2.2. Tip 2 Diyabet Mellitus	5
2.1.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	6
2.1.2.4. Diğer Spesifik Tipler.....	7
2.1.3.EPİDEMİYOLOJİ	8
2.1.4.TANI VE TARAMA.....	9
2.1.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Taraması	10
2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Taraması	11
2.1.4.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Taraması	12
2.1.5 DİYABETTE GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ	15
ADA ÖNERİLERİ.....	16
2.1.5.1. Yaşlılarda Glisemik Kontrol Hedefleri	18
2.1.5.2. Çocuk ve Adolesanlarda Glisemik Kontrol Hedefleri.....	18
2.1.5.3. Gebelik Planlayan Diyabetli Kadınlarda Glisemik Kontrol Hedefleri	19
2.1.6. TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ.....	19
2.1.6.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi	20
2.1.6.2. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite.....	21
2.1.6.3. Medikal Tedavi	23
2.1.6.3.1. Biguanidler (Metformin)	26
2.1.6.3.2. İnkretin Bazlı İlaçlar	29
2.1.6.3.2. 1. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri	30
2.1.6.3.2.2. Dipeptidil Peptidaz (DPP4) İnhibitörleri	33
2.1.6.3.3. Sodyum Glikoz Ko-Transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri.....	35
2.1.6.3.4. İnsülin Salgılatıcı (Sekretagog) İlaçlar (Sülfonilüreler ve Glinidler).....	38

2.1.6.3.5. Tiazolidindionlar (Glitazonlar)	41
2.1.6.3.6. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri	42
2.1.6.3.7. İnsülin	43
GEREÇ ve YÖNTEM	45
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	45
3.2. ÇALIŞMANIN AMACI	45
3.3. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ	45
BULGULAR	48
TARTIŞMA ve SONUÇ	58
5.1. TARTIŞMA	58
5.2. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	61
5.3. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
KAYNAKÇA	63
EK 1. Etik Kurul Formu	73

Şekil Listesi

Şekil 1. TEMD önerisiyle erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama şeması	12
Şekil 2. TEMD Gestasyonel DM Taraması	14
Şekil 3: Uğursuz Sekizli (Ominous Octet)	24
Şekil 4: Yeni Tanı Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması.....	25
Şekil 5: Takip Altındaki Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması.....	26
Şekil 6. Tüm örneklem yaş dağılımı	48
Şekil 7. Menapoz Yaş Dağılımı	50



Tablo Listesi

Tablo 1. TEMD Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması.....	8
Tablo 2. TEMD Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	10
Tablo 3. TEMD Önerileri; Glisemik Kontrol Hedefleri	16
Tablo 4. Diyabetli Birçok Gebe Olmayan Yetişkin İçin Glisemik Kontrol Hedefleri	17
Tablo 5: İnsülin salgılatıcı (sekretogog) grubu ilaçların özellikleri.....	39
Tablo 6. Sosyodemografik bilgiler ve araştırma ile ilişkili alışkanlıklar	49
Tablo 7. Her iki ilaç grubunda kronik hastalık frekansları	51
Tablo 8. SGLT-2 ve Eksenatid kullanan grupların başlangıç kan değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 9. SGLT-2 ve Eksenatid kullanan grupların başlangıç vücut kütle ve yağ değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 10. Vücut kütle ve yağ değerleri için gruplar arası ve tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılması	54
Tablo 11. Kan değerleri için gruplar arası ve tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılması.....	56

Kısaltmalar

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists)
ABCC8	: ATP bağlayıcı kaset C8 (ATP-binding cassette C8)
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACCORD	: Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Etme Eylemi (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)
ACE	: Amerikan Endokrinoloji Koleji (American College of Endocrinology)
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
ADVANCE	: Diyabet ve Vasküler Hastalıklarda Eylem: Preterax ve Diamicron Modifiye Salınım Kontrollü Değerlendirme
AGİ	: Alfa glukozidaz inhibitörü
AMP	: Adenozin monofosfat
AMPK	: Adenozin monofosfat kinaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
APG	: Açlık Kan Glukozu
ATP	: Adenozin Trifosfat
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
BLK	: Beta lenfosit-spesifik kinaz
BMI	: Beden Kitle İndeksi (BKİ)
CEL	: Karboksil ester lipaz (Carboxyl ester lipase)
DCCT	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial)
DIDMOAD	: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness)
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DPP-4	: Dipeptidil peptidaz-4
DURATION-8	: Haftada Bir Eksenatid artı Günde Bir Dapagliflozin ile Haftada Bir Eksenatid veya Tek Başına Dapagliflozinin Karşılaştırmasını

İçeren Randomize Kontrollü Çalışmanın 104 Haftalık Sonuçları (Randomized Controlled Trial 104-Week Results—Once-Weekly Exenatide (ExQW) plus Once-Daily Dapagliflozin (DAPA) vs. ExQW or DAPA Alone)	
EASD	: Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (European Association for the Study of Diabetes)
EDIC	: Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)
ELIXA	: Liksisenatid'in Akut Koroner Sendromda Değerlendirilmesi
EMPA-REG	: Empagliflozin'in Kardiyovasküler Olay Sonlanım - Fazla Glikozu Düşürme Çalışması
EX5BID	: Günde 2 kez eksenatid 5 mcg
EX10BID	: Günde 2 kez eksenatid 10 mcg
EXELAR	: haftada bir kez, 2 mg eksenatid
FAERS	: FDA Olumsuz Olay Raporlama Sistemi
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı (Glomerular Filtration Rate)
GIP	: Gastrik inhibitör polipeptid
GLN	: Glinid
GLP-1	: Glukagona benzer peptid-1 (glucagon like peptid-1)
GLUT4	: Glukoz taşıyıcı tip 4
HbA1c	: Glikozile hemoglobin A1c (HbA1c)
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HIV	: İnsan immun yetmezlik virüsü
HNF	: Hepatosit nükleer faktör
HT	: Hipertansiyon
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
INS	: İnsülin
IPF-1	: İnsülin başlatıcı faktör (Insulin promoter factor)
KB	: Kan Basıncı
KC	: Karaciğer
KCNJ11	: Potasyum içe doğrultucu kanal (Potassium inwardly-rectifying channel)

KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KLF-11	: Kruppel Benzeri Faktör-11 (Kruppel Like Factor 11)
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LEADER	: Diyabette Liraglutid Etkisi ve Rolü: Kardiyovasküler
Sonlanım Sonlanımların Değerlendirilmesi	
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density
Lipoprotein)	
LIR1.2	: Liraglutid günde 1 kez, 1,2 mg
LIR1.8	: Liraglutid günde 1 kez, 1,8 mg
MACE	: Majör bir olumsuz kardiyovasküler olay
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
MET	: Metformin
MODY	: Gençlerde görülen erişkin tip diyabet (Maturity-Onset
Diabetes of the Young)	
NeuroD1	: Nörojenik diferansiyasyon 1
NPH	: Nötr protamin Hagedorn
OAD	: Oral antidiyabetik ilaç
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OSAS	: Uyku Apne Sendromu
PAX4	: Paired box4
PCOS	: Polikistik over sendromu (PKOS)
PİO	: Pioglitazon
PPG	: Posprandiyal glukoz
PPİ	: Proton pompa inhibitörü
PROactive	: Makrovasküler olaylarda prospektif pioglitazon klinik
çalışması	
SAT	: Subkutan adipoz doku
SGLT-2	: Sodyum Glukoz Kotransporter-2
SMBG	: Kendi kendine kan glukoz ölçümü
SPSS	: Sosyal bilimler istatistik paketi (Statistical Package for
the Social Sciences)	
STOP-NIDDM	: Bozulmuş glukoz toleransı olan bir popölasyonda tip 2
diyabeti önlemek için bir alfa-glukozidaz inhibitörünün etkinliği üzerine	

uluslararası bir çalışma: İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus'u Önleme Çalışması

SU : Sülfonilüre

SUPER GATE : SGLT-2 inhibitörü Empagliflozinin, yerleşik koroner kalp hastalığı olan Tip 2 diyabetli hastalarda ağırlık, vücut kitle indeksi, açlık glukozu ve A1c seviyelerinde önemli azalma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma

SUSTAIN-6 : Tip 2 Diyabetli Bireylerde Semaglutid ile Kardiyovasküler ve Diğer Uzun Dönem Sonlanımları Değerlendirme Çalışması

TAS20QW : Taspoglutid, haftada 1 kez 20 mg

TBT : Tıbbi beslenme tedavisi

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study (Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması)

VAT : Visseral adipoz doku

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

XR : Uzatılmış salınımlı

YRG : Yüksek risk grubu

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin sekresyonundaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Diyabetin kronik hiperglisemisi, özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere farklı organların uzun süreli hasar, işlev bozukluğu ve yetmezliği ile ilişkilidir.(1)

Esas olarak birçok tipte sınıflandırılır, ancak en yaygın tipler tip 1 ve tip 2 DM'dir. Tip 1 DM tipik olarak, T hücre aracılı otoimmünite ile pankreas β hücrelerinin yok edilmesinden kaynaklanan insülin üretiminde başarısızlıkla ilişkilidir. Tip 2 DM (T2DM) ise insülin direnci ve insülin üretiminin azalması ile karakterizedir. Diyabetik nefropati, retinopati, nöropati, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetik ayak ülseri gibi diğer organları içeren potansiyel komplikasyonlarını önlemek veya yavaşlatmak için diyabetin tüm formlarının erken aşamada teşhis edilmesi ve yönetilmesi önemlidir.(2)

Tip 2 DM tedavisi non-farmakolojik (kalori kısıtlaması ve fiziksel egzersiz) ve farmakolojik tedavi şeklindedir. Başlangıçta tek bir antihiperglisemik ilaç (monoterapi) genellikle yeterlidir, ancak genellikle daha sonra farklı bir etki mekanizmasına sahip ikinci bir ilacın eklenmesi (kombinasyon tedavisi) gerekir. Bu karmaşık durum göz önüne alındığında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) hastanın yaşam durumu, hastalık süresi, diyabetik komplikasyonlar, komorbiditeler, yaş ve hepsinden önemlisi kişisel tercihlerine dayanan hasta merkezli bir tedavi yaklaşımını önermektedir.

Yaşam tarzı müdahaleleri ve metformin, neredeyse tüm kılavuzlarda önerilen ilk tedaviyi oluşturur. Metforminin temel avantajları, UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study =Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması)'de belgelendiği gibi mortalitenin azalmasıdır; hipoglisemi riskinin olmaması; kilo kaybını destekleyen anoreksik bir etki; ve lipid konsantrasyonları üzerinde faydalı etkilerdir. Metformin özellikle obez,

insüline dirençli hastalar için uygundur, ancak zayıf hastalarda da etkilidir. Son gözlemsel çalışmalar, metforminin diyabetli kişilerde kansere bağlı ölüm oranını da azaltabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır.

Metformin monoterapisi, üzerinde anlaşmaya varılan hedef aralığın (genellikle %6,5 ila %7,5 arasında) hala yüksek olan bir HbA1c değeriyle sonuçlanırsa, tedavi ikinci bir antidiyabetik ilacın eklenmesiyle (kombinasyon tedavisi) güçlendirilebilir veya başka şekilde metformin kesilebilir ve tek başına insülin kullanılabilir.

Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1)'in etkisi, insülin salgısını uyarmak ve glukagon salgılanmasını, glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak, anlık ihtiyaçlara uygun hormon seviyeleri ile sonuçlanacak şekilde inhibe etmektir. DPP-4 (Dipeptidil peptidaz-4) inhibitörlerinin geniş terapötik uygulanabilirliğe sahip olduğu ve monoterapi olarak veya hipoglisemiye neden olmayan diğer ilaçlarla kombinasyon halinde verildiğinde düşük bir hipoglisemi riski taşıdığı sonucu çıkmaktadır. Enjekte edilebilir GLP-1 reseptör agonistleri de metformin ile birlikte kullanım için onaylanmıştır. GLP-1 benzeri etkileri, DPP-4 inhibitörlerinininkinden daha güçlü ve daha uzun sürelidir; GLP-1 benzeri etki, kan şekeri seviyesini ve HbA1c fraksiyonunu düşürmenin yanı sıra, mide boşalmasını da yavaşlatır ve hipotalamik tokluk merkezini uyarır. Bu nedenle GLP-1 reseptör agonistleri, özellikle insülin veya sülfonilürelerle karşılaştırıldığında kilo kaybına neden olma eğilimindedir. En sık görülen yan etkileri mide bulantısı ve tokluk hissidir. Bunlar, tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkma eğilimindedir ve dozun yavaşça yukarı doğru titre edilmesiyle önlenabilir.

Halihazırda onaylanmış GLP-1 reseptör agonistleri - eksenatid, liksisenatid ve liraglutid - günde bir veya iki kez deri altından enjekte edilmelidir. Eksenatid ayrıca Haziran 2011'den beri sadece haftada bir kez enjekte edilmesi gereken uzatılmış salımlı bir preparatta mevcuttur. Bir GLP-1 reseptör agonisti ile metforminin bir kombinasyonu oldukça etkilidir, yalnızca düşük bir hipoglisemi riski vardır ve hastanın kilo vermesine yardımcı olabilir; bu nedenle özellikle obez hastalar, hipoglisemiye yatkın

olanlar ve mesleki nedenlerle hipoglisemik atak riskini minimumda tutması gerekenler için avantajlıdır.

Sodyum Glukoz Kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri renal glukoz rezorpsiyonunu azaltır ve böylece glukozüriye ve bunun sonucunda kan glukoz konsantrasyonunda insülininden bağımsız bir azalmaya ve ayrıca 2-4 kg kilo kaybına neden olur. SGLT-2 inhibitörleri, metformin ile birlikte kullanıldığında herhangi bir hipoglisemi riski oluşturmaz. Kullanımları, artan genital enfeksiyon insidansı ile ilişkilidir. Sebep oldukları ozmotik diürez, kan basıncında hafif bir düşüşe yol açar, bu da hastanın almış olabileceği diğer diüretiklerin etkisiyle birlikte katkı maddesi olabilir. SGLT-2 inhibitörleri, GFR 60 mL/dk'dan az olduğunda daha az etkilidir. Uç nokta denemeleri henüz mevcut değildir. (3)

Biz de İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi diyabet ve obezite polikliniğine başvurmuş BKİ ≥ 25 kg/m² olan önceden tip 2 diyabet tanısı almış hastaların tedavilerini inceleyip başvuru anında Metformin kullanmakta iken, tedavisine SGLT-2 inhibitörlerinden dapagliflozin 10mg/gün, empagliflozin 10 mg/gün eklenenleri ve tedavisine GLP-1 agonistlerinden eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg olacak şekilde) eklenenleri, en az 6 ay bu tedavileri kullananları çalışmamıza dahil ettik. Hastaların 6 ay sonundaki biyoelektriksel empedans yöntemiyle ölçülen kilo, BKİ, total yağ oranı, yağsız vücut oranı, kas oranı, abdominal yağ oranı, kol ve bacak yağ oranı kontrol edilerek, 6 aylık tedaviden sonra metformin ile birlikte dapagliflozinin ve metformin ile birlikte eksenatidin hastaların vücut kompozisyonunda özellikle vücut yağ dağılımında ne yönde etkilerinin olduğunu saptamayı amaçladık.

Aynı zamanda çalışmamızda hastaların 6. ay sonundaki metabolik parametrelerindeki (HbA1c düzeyi, açlık kan glukozu seviyesi, lipid profili; total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid) değişimi değerlendirdik.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1.DİABETES MELLİTUS

2.1.1.TANIM VE SEMPTOMLAR

Diabetes mellitus, insülin sekresyonunun bozulması, insülin etkisinin kusurlu olması veya her ikisine bağlı olarak hipergliseminin varlığı ile karakterize heterojen bir metabolik bozukluktur. Diyabetin kronik hiperglisemisi, gözleri, böbrekleri ve sinirleri etkileyen nispeten spesifik uzun vadeli mikrovasküler komplikasyonların yanı sıra artan kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir.

Şiddetli hiperglisemi; poliüri, polidipsi, yorgunluk ve performans kaybı gibi klasik semptomlara diğer yandan görme bozuklukları, açıklanamayan kilo kaybı ve enfeksiyonlara yatkınlık nedeniyle koma riski olan ketoasidoz veya ketoasidotik olmayan hiperosmolar sendroma neden olur. Kronik hiperglisemi ayrıca insülinin salgılanması ve/veya etkisinde bozukluklara ve çeşitli doku ve organlarda (gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları) uzun vadeli hasar ve işlev bozukluğuna neden olur.(4)

2.1.2. SINIFLAMA

Diyabet dört ana tipe ayrılabilir: tip 1, tip 2, gestasyonel ve sekonder veya diğer spesifik diyabet türleri olarak. Hastaların büyük çoğunluğu ilk iki tipten oluşur ve yıllar içinde juvenil başlangıçlı/yetişkin başlangıçlı, ketozis eğilimli/ketoza yatkın olmayan ve insüline bağımlı/insülin olmayan dahil olmak üzere birçok başka isim kullanılmıştır. Bu isimlerin tümü, hastalarda bireysel diyabet tipini kategorize etmek için sorunlu olan fenotipik özellikleri ifade eder ve sonuç olarak, tercih edilen isimlendirme artık tip 1 diyabet ve tip 2 diyabettir. Gestasyonel diyabet, gebelik sırasında teşhis edilen diyabet için geçerlidir. Sekonder veya diğer spesifik diyabet türleri; beta hücre fonksiyonunun monogenik kusurları, insülin etkisindeki veya yapısındaki genetik kusurlar, pankreatit ve hemokromatoz gibi pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç/kimyasal ve cerrahi olarak

indüklenen, enfeksiyonlar ve nadir görülen bağışıklık aracılı ve bazen diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlardır.

2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet, tüm diyabetlerin yaklaşık %5'ini temsil eder. Çoğu tip 1 diyabet vakasının patofizyolojisinin merkezinde, pankreas beta hücrelerine şiddetli insülin eksikliği ile sonuçlanan bir otoimmün saldırı yer alır. Beta hücresi hasarı ve ölümü esas olarak T hücresi aracılı olmasına rağmen, adacık antijenlerine karşı Beta hücresi tarafından oluşturulan otoantikorlar, hastalığın belirteçleri olarak kullanılır ve patojenik bir rol oynayabilir. Araştırma çalışmaları, tip 1 diyabet tanısı için sıklıkla bu otoantikorların bir veya daha fazlasının pozitifliğini gerektirir.

Tanı anında, tip 1 diyabet hastaları tipik olarak peripubertal yaşta, beyaz, zayıf ve poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi kısa süreli semptomlara sahiptir. Ailede tip 1 diyabet öyküsü genellikle yoktur, ancak ailede Graves hastalığı veya Hashimoto tiroiditi gibi başka bir otoimmün hastalık öyküsü mevcut olabilir.

ADA, tip 1 diyabetin tip 1a ve tip 1b diyabet olmak üzere iki formunu tanımlar. İnsülinopeni ve ketozis ile birlikte antikorlar varsa, otoimmün tip 1 diyabet veya tip 1a diyabet tanısı verilebilir. Bireylerin tip 1 diyabetle uyumlu bir klinik tablosu varsa, ancak antikor yoksa ADA, tip 1b diyabet (veya idiyopatik tip 1 diyabet) olarak etiketlenmiş bir kategori tanımlanır.

Diabetes in America, 3. baskıda "tip 1 diyabet" teriminin kullanımı, aksi belirtilmedikçe otoimmün formu (tip 1a) ifade eder. Öncelikle pankreas beta hücresi yıkımının bir sonucu olan ve bunun sonucunda da ketoasidoza yatkın olan insülin eksikliği olan diyabeti kapsar. Bu form, bir otoimmün sürece bağlı vakaları ve beta hücre yıkımının etiyolojisinin bilinmediği vakaları içerir.

2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, diğer ana diyabet türüdür ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ve dünyadaki toplam diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturur. Büyük ölçüde obeziteye bağlı insülin direnci ve tip 2 diyabet patogenezinde hız

sınırlayıcı adım gibi görünen yetersiz insülin sekresyonu kombinasyonundan kaynaklanır. İnsülin direncinin derecesi göz önüne alındığında, insülin salgılanması yetersizdir ve göreceli insülin eksikliği olarak adlandırılır. İnsülin salgılama kusurunun nedeni muhtemelen çok faktörlüdür, ancak genellikle metabolik olduğu ve otoimmün olmadığı kabul edilir.

Tip 2 diyabet tanısı, hastanın ikincil veya diğer spesifik diyabet türleri altında yer alan diyabet nedenlerinden hiçbirine sahip olmadığını varsayar. Tip 2 diyabetin klasik klinik özellikleri obezite, orta ila geç yaşta başlangıç, birinci derece akrabalarda tip 2 diyabet için pozitif aile öyküsü ve genellikle sadece minimal semptomatik olan yavaş ilerleyen hiperglisemidir. Kuzey Avrupa kökenli Kafkasyalılarda en yaygın olan tip 1 diyabetin aksine, tip 2 diyabet, Afrika kökenli Amerikalılar, Hispanikler, Asyalılar ve Yerli Amerikalılar gibi azınlıklarda Kafkasyalılara göre daha yaygındır. Ancak tip 1 diyabette olduğu gibi tip 2 diyabet için de hiçbir klinik özellik duyarlı ve spesifik değildir.

Tip 1 diyabete benzer şekilde, tip 2 diyabet son derece heterojendir. Çocuklarda ve ergenlerde, yetişkinlerde ve zayıf ve obez kişilerde ortaya çıkabilir; hastalar, asemptomatik olmaktan ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar koma ile başvurana kadar geniş bir yelpazeyi kapsar; ve hastaların yaşamları boyunca diyabetik komplikasyonların sıklığı son derece değişkendir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati) ve nöropati, tip 1 diyabet ve tip 2 diyabette niteliksel olarak benzerdir ve diyabetin süresi ve glisemi seviyeleri bunların gelişiminde önemli rol oynar. Her iki diyabet türü de aterosklerotik makrovasküler komplikasyon riskini artırır ve tip 2 diyabetli hastaların çoğunun yaşının artması mutlak riske katkıda bulunur.

2.1.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet, adından da anlaşılacağı gibi, gebelik sırasında teşhis edilen diyabeti ifade eder. Tüm gebeliklerin %3 ila %9'unu etkiler. Gestasyonel diyabetin agresif tedavisi ile perinatal komplikasyonlar en aza indirilebileceğinden, gebelik sırasında tarama yapılması şiddetle tavsiye

edilir. Çoğu durumda, hamilelik sırasında diyabetin başlangıcı, özellikle ikinci ve üçüncü trimesterlerde, hamilelikle ortaya çıkan insülin direncindeki belirgin artışı telafi etmek için yetersiz insülin salgılanmasından kaynaklanır. Sonuç olarak, gestasyonel diyabet genellikle doğumdan sonra düzelir veya belirgin şekilde düzelir. Gestasyonel diyabet gelişimi, bu kadınları altta yatan bir beta hücre lezyonu olarak tanımlar ve zamanla kalıcı tip 2 diyabet geliştirme riski çok yüksek (>%50) olur.

Bazen tip 1 diyabet veya tip 2 diyabet, gebelik sırasında teşhis edilir, ancak hamileliğin metabolik değişikliklerinden kaynaklanmaz ve bu durumlarda diyabet doğumdan sonra kalır. Gelenek olarak, bu hastalarda teşhis, gestasyonel diyabet yerine tip 1 diyabet veya tip 2 diyabet olarak adlandırılır. Tip 2 diyabetin yüksek prevalansı ve daha genç yaşta ortaya çıkması, obezite salgını ile birlikte, tip 2 diyabetin doğurganlık çağındaki kadınlarda daha yaygın hale gelmesine neden olmuştur.

2.1.2.4. Diğer Spesifik Tipler

Dördüncü diyabet kategorisi, ikincil veya diğer spesifik diyabet türleridir. Ana kategoriler, beta hücre fonksiyonunun monogenik kusurları, insülin etkisinin genetik kusurları, ekzokrin pankreas hastalığı, endokrinopatiler, ilaç/kimyasal kaynaklı, bulaşıcı ve diyabetle ilişkili yaygın olmayan bağışıklık aracılı ve genetik sendromlardır. Daha önce, beta hücre fonksiyonunun monogenik kusurları, olgunluk başlangıçlı genç diyabet (MODY) olarak adlandırılıyordu. Daha yakın zamanlarda, spesifik gen kusurlarının çoğu tanımlanmış ve bu şekilde tanımlanmıştır. Örneğin, MODY1, kromozom 20'deki hepatosit nükleer faktör 4-alfa (HNF4a) genini içerir ve MODY2, kromozom 7'deki glukokinaz genini içerir. Diyabet için daha spesifik genetik nedenler tanımlandıkça bu liste muhtemelen genişlemeye devam edecektir.(5)

Tablo 1. TEMD Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) 9. Kromozom, CEL (MODY8) 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) 11. Kromozom, INS (MODY10) 8. Kromozom, BLK (MODY11) - Mitokondriyal DNA 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) 3. Kromozom, APL1 (MODY14) - Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler - Leprechaunizm - Lipoatrofik diyabet - Rabson-Mendenhall sendromu - Tip A insülin direnci - Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları - Fibrokalkülöz pankreatopati - Hemokromatoz - Kistik fibroz - Neoplazi - Pankreatit - Travma/pankreatektomi - Diğerleri D. Endokrinopatiler - Akromegali - Aldosteronoma - Cushing sendromu - Feokromositoma - Glukagonoma - Hipertiroidi - Somatostatinoma - Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar - Atipik anti-psikotikler - Anti-viral ilaçlar β-adrenerjik agonistler - Diazoksit - Fenitoin - Glukokortikoidler α-İnterferon - Nikotinik asit - Pentamidin - Proteaz inhibitörleri - Tiyazid grubu diüretikler - Tiroid hormonu - Vacor - Statinler - Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları - Anti insülin-reseptör antikorları - Stiff-man sendromu - Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar - Alström sendromu - Down sendromu - Friedreich tipi ataksi - Huntington korea - Klinefelter sendromu - Laurence-Moon-Biedl sendromu - Miyotonik distrofi - Porfiriya - Prader-Willi sendromu - Turner sendromu - Wolfram (DIDMOAD) sendromu - Diğerleri H. Enfeksiyonlar - Konjenital rubella - Sitomegalovirus - Koksaki B - Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

2.1.3.EPIDEMİYOLOJİ

Seri glikoz tolerans testi kullanan çalışmalardan, Avrupalılarda yıllık insidans, Batı popülasyonlarında yılda 1000'de 7 civarındadır. IGT'ye sahip

olduğu bilinen bireylerdeki insidans, normal glukoz toleransı olanlara göre yaklaşık on kat daha fazladır. Gelecekte diyabete ilerleme riski, gestasyonel diyabetes mellitus dahil olmak üzere diğer hiperglisemik durumları olanlarda daha fazladır. ABD Hastalık Kontrol Merkezi'nden alınan veriler, 1980'de 5,5 milyon olan diyabet teşhisi konan kişi sayısının 2010'da 21.1 milyona dört katına çıktığını göstermektedir. Bu artış, artan obezite prevalansını yansıtmaktadır. Dünya çapında, diyabet prevalansında 2013'te 382 milyondan (%8,3) 2035'te 592 milyona (%10,1) bir artış öngörülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki prevalans tahminleri, özellikle nüfusun yoğun olduğu bölgelerde daha da belirgin artışlar göstermektedir. Çocukluk çağında obezite prevalansındaki artış, özellikle yüksek duyarlı etnik gruplardaki çocuklarda ve genç erişkinlerde tip 2 diyabetin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, gençlerde (10-19 yaş) tip 2 diyabet prevalansı, Amerikan Kızılderili, siyah ve Hispanik gençlerde beyaz gençlere kıyasla daha yüksekti ve genel olarak 2001'de 1000'de 0.34'ten (%95 güven aralığı 0.31-0.37) 2009'da 1000'de 0,46'ya (%95 GA, 0,43-0,49) arttı. (6)

2.1.4.TANI VE TARAMA

Diabetes mellitus, aile hekimleri tarafından en sık konulan tanılardan biridir. Kontrolsüz diyabet körlüğe, uzuv amputasyonuna, böbrek yetmezliğine ve damar ve kalp hastalığına yol açabilir. Hastaları belirti ve semptomlar gelişmeden önce taramak, daha erken tanı ve tedaviye yol açar, ancak son organ hasarı oranlarını azaltmayabilir. Randomize araştırmalar, tip 2 diyabet taramasının 10 yıl sonra mortaliteyi azaltmadığını gösteriyor, ancak bazı veriler 23 ila 30 yıl sonra mortaliteye fayda sağladığını gösteriyor. Yaşam tarzı ve farmakolojik müdahaleler, bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda diyabete ilerlemeyi azaltır. Tip 1 diyabet taraması önerilmez. Birleşik Devletler Önleyici Hizmetler Görev Gücü, aşırı kilolu veya obez olan 40 ila 70 yaş arasındaki yetişkinlerde anormal kan şekeri ve tip 2 diyabet taraması yapılmasını ve sonuçlar normalse testlerin her üç yılda bir tekrarlanmasını önerir. Daha yüksek risk altındaki bireyler daha erken ve daha sık tarama için düşünülmelidir. Amerikan Diyabet Derneği, 45 yaş ve üzeri hastalarda veya

majör risk faktörleri olan 45 yaş altı hastalarda yılda bir kez tip 2 diyabet taraması yapılmasını önermektedir. Tanı, 126 mg/dL veya daha yüksek bir açlık plazma glukoz seviyesi ile; %6.5 veya daha yüksek bir HbA1C seviyesi; 200 mg/dL veya daha yüksek rastgele bir plazma glikoz seviyesi ile; veya 75 g iki saatlik oral glikoz tolerans testi ile konulabilir. Sonuçlar, bir sonraki gün tekrar test ile teyit edilmelidir; ancak, Hipergliseminin tipik belirti ve semptomları ile dL başına 200 mg veya daha yüksek tek bir rastgele plazma glukoz düzeyi, muhtemelen diyabeti gösterir. Diyabetin etiolojisini belirlemek için ek testler rutin olarak önerilmemektedir.(7)

Tablo 2. TEMD Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

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

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

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glukozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

2.1.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus Taraması

- Tip 1 DM için rutin tarama endikasyonu yoktur. Ancak araştırma amaçlı çeşitli topluluklarda genel toplum veya aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır.
- Poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme gibi klasik diyabet semptom ve bulguları mevcut ise tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır.
- Erişkin yaşta da olsalar tip 1 diyabet bakımından araştırılması gerekenler; diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde tip 1 diyabet olan kişilerdir.
- Nondiyabetik bir kişinin Tip 1 diyabetli birinci derece akrabası varsa; ≥2 otoantikörün sebat etmesi, klinik tip 1 diyabet riskinin yüksek olduğunu yansıtır. Bu kişiler tip 1 diyabeti önleme amaçlı olarak tasarlanan klinik

çalışmalara, eğer mevcut ise, katılmak için gönüllülük esasına göre davet edilebilir.

2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Taraması

Demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tüm yetişkinler tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Diyabet riski yüksek bireyler aşağıda verilmiştir:

Diyabet riski yüksek bireyler

1. Kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir (ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için), tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2. Asemptomatik olup BKİ ≥ 25 kg/m² olan kişilerin, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gereken risk grupları şunlardır,

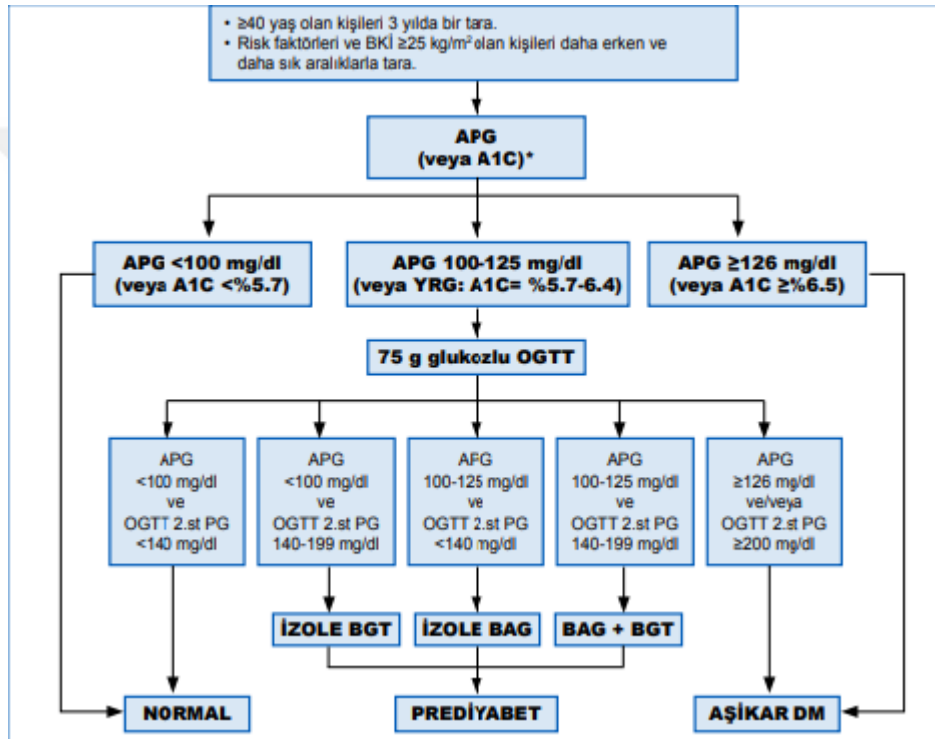
- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunması
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup olunması
- Kadınlar için makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurma veya daha önce GDM tanısı almış olma
- Hipertansif (KB $\geq 140/90$ mmHg) olma
- Dislipidemi (HDL-kolesterol <35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
- Polikistik over sendromu (PKOS)
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunması
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı olma
- Düşük doğum tartılı doğma öyküsü mevcudiyeti
- Fizik aktivitesi düşük olma veya sedanter yaşam sürme
- Posa miktarı düşük ve doymuş yağlardan zengin beslenme alışkanlığının olması
- Atipik antipsikotik ilaç kullanılması ve/veya şizofreni tanılı olma
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu öyküsü mevcudiyeti
- Uzun süreli antiretroviral veya kortikosteroid ilaç kullanma

3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.

4. GDM öyküsü olan kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

Tip 2 diyabet riski yüksek (özellikle obez veya kilolu ve ilave risk faktörleri olan) çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren iki yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

Şekil 1. TEMD önerisiyle erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama şeması



2.1.4.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Taraması

Bilinen diyabeti olmayan tüm asemptomatik gebelerde, ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG ≥126 mg/dl olan gebelerde sonraki gün APG tekrarlanmalı ya da A1C veya OGTT ile tanı doğrulanmalıdır. Eğer tanı APG veya OGTT 2.st kan şekeri ya da A1C ile doğrulanırsa pregestasyonel DM (daha önceden mevcut ancak tanı almamış diyabet) olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Gebeliğin başlangıcında APG prediyabetik sınırlarda (APG 100-125 mg/dl) bulunduğunda, tercihen OGTT (veya A1C) yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalıdır. Bu durumda OGTT 2.saat kan şekeri ≥200 mg/dl

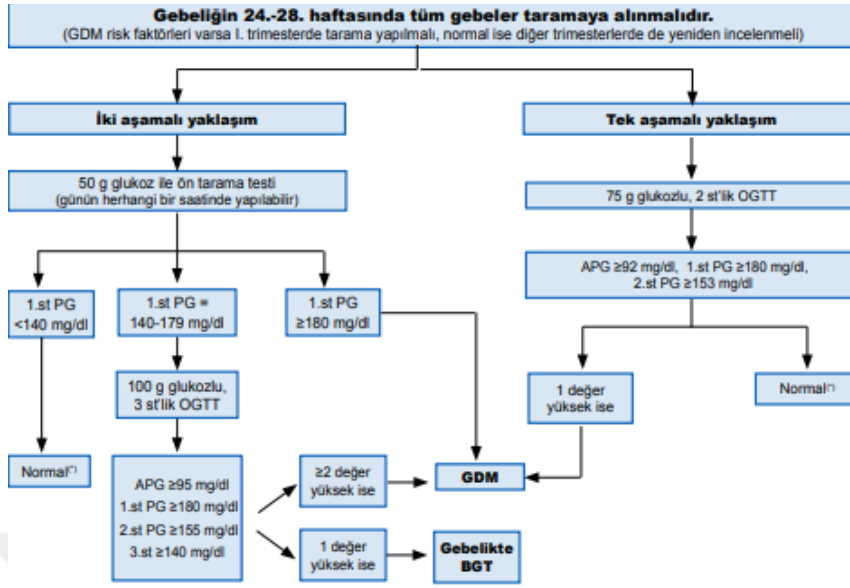
(veya A1C $\geq$ %6.5) ise 'pregestasyonel diyabet' tanısı konulur. Buna karşılık OGTT 2.saat kan şekeri 140-199 mg/dl (veya A1C %5.7-6.4) ise pregestasyonel prediyabet kabul edilmeli ve diyabetli gebeler gibi izlenmelidir. Eğer OGTT veya A1C testi normal glukoz metabolizmasını gösteriyor ise daha sonraki trimesterde standart GDM tarama testi protokolü uygulanmalıdır.

GDM risk faktörleri

- Obezite
- Bilinen GDM öyküsü
- Anne yaşının 40'tan büyük olması
- Glukozüri
- Bilinen prediyabet (glukoz yüksekliği) öyküsü
- Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) doğum öyküsü
- PKOS
- Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak

Gebeliğin başlangıcında diyabet düşündüren ozmotik (poliüri, polidipsi vb.) semptomları olan gebelerde günün herhangi bir saatinde ölçülen kan glukozu $\geq$ 200 mg/dl ise pregestasyonel diyabet olarak kabul edilmeli ve tedaviye başlanmalıdır. Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda -riski olsun olmasın- tüm gebelerde 24-28. Haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır.

Şekil 2. TEMD Gestasyonel DM Taraması



Şekilde görüldüğü gibi GDM araştırması iki aşamalı ya da tek aşamalı olarak yapılabilir.

TEMD görüşü gebelikte OGTT'in mutlaka yapılması şeklindedir. Bu test sırasında bebeğe ihmal edilebilir seviyede glukoz geçişi olur ve tıbbi açıdan olumsuz bir sonuç doğurmaz. Anneye verilen glukozun fetus için çok yüksek bir miktar olduğu ve toksik etki yapacağı iddiası doğru değildir. Tersine, anneye verilen glukozu yanıt olarak fetusta oluşan şeker düzeyinin benzer veya %20-30 daha düşük olduğu saptanmıştır. Kan şekeri 100 mg/dl olan 80 kg ağırlığındaki bir kadında 5 lt, 6 aylık fetusta ise 160 ml kan volümü vardır. Böyle bir kadında kanda toplam glukoz 5 gr civarındadır ve OGTT yapıldığında çok düşük bir ihtimal olan 300 mg/dl civarına yükselme olsa bile, annedeki total 15 gr glukozdan fetusa yansıyan glukoz miktarı 0.384 gr civarında olacaktır. Bu da kısa süreli ve ihmal edilebilir bir miktardır. Gebelik sonrası tarama: GDM tanısı almış kadınlarda, doğumdan sonra 4-12. haftalarda standart 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmalı ve standart kriterlere göre yorumlanmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir. GDM öyküsü bulunan kadınlarda kalıcı tip 2 diyabet riski çok yüksektir. Bu kadınlarda ömür boyu sağlıklı yaşam tarzı girişimleri uygulanmalı ve gerekiyorsa metformin verilmelidir.(8)

2.1.5 DİYABETTE GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

Glisemik hedefler belirlenirken çok sayıda faktör göz önünde bulundurulmalıdır. ADA, birçok hasta için uygun genel hedefler önerir, ancak temel hasta özelliklerine dayalı bireyselleştirmenin önemini vurgular. Glisemik hedefler, her hastanın ihtiyaç ve tercihlerini ve her hasta için tedavinin risklerini ve faydalarını etkileyen bireysel özellikleri ele almak için ortak karar verme bağlamında bireyselleştirilmelidir. Hedefleri kişiselleştirmede dikkate alınması gereken faktörler (diyabet süresi, yaşam beklentisi, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonlar, eşlik eden diğer hastalıklar, ilaç yan etkileri, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, diyabet kontrolünün uzun süredir kötü olması gibi) katı bir şekilde uygulanmak üzere tasarlanmamıştır, ancak klinik karar vermeye rehberlik etmek için geniş bir yapı olarak kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve hem tip 1 hem de tip 2 diyabette ortak karar verme sürecine katılımı sağlar. Güvenli bir şekilde ve kabul edilebilir bir tedavi yüküyle ulaşılabiliriyorsa ve yaşam beklentisi sıkı hedeflerden faydalanmak için yeterliyse, daha sıkı hedefler önerilebilir. Hastanın yaşam beklentisi, yoğun bir hedefin faydalarının gerçekleştirilemeyeceği şekildeyse veya riskler ve yükler potansiyel faydalardan ağır basıyorsa, daha az katı hedefler (A1C %8'e [64 mmol/mol] kadar, TEMD'e göre %8,5'a [69 mmol/mol] kadar) önerilebilir. Şiddetli veya sık hipoglisemi, daha yüksek glisemik hedefler belirlemek de dahil olmak üzere tedavi rejimlerinin değiştirilmesi için mutlak bir göstergedir.

Diyabet, on yıllar boyunca ilerleyen kronik bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın erken evrelerinde bireye uygun olabilecek bir hedef zamanla değişebilir. Yeni tanı konmuş hastalar ve/veya yaşam beklentisini sınırlayan komorbiditesi olmayanlar, mikrovasküler komplikasyonları önlediği kanıtlanmış yoğun kontrolden yararlanabilir. Hem DCCT/EDIC hem de UKPDS, metabolik hafıza ya da miras etkiyi, sınırlı bir yoğun kontrol periyodunun, bu kontrol sona erdikten sonra on yıllarca uzayan faydalar sağladığını gösterdi. Bu nedenle, normale yakın A1C'ye kadar sınırlı bir yoğun kontrol periyodu, hasta özellikleri değiştikçe kontrol daha sonra yoğunluğu azaltılsa bile kalıcı faydalar sağlayabilir. Zamanla, yaşam beklentisini azaltan ve dolayısıyla yoğun kontrolden yararlanma potansiyeli olan komorbiditeler ortaya çıkabilir. Ayrıca, hastalık süresi uzadıkça, artan riskler ve tedavi yükleri

ile diyabetin kontrol edilmesi daha zor hale gelebilir. Bu nedenle, hasta faktörleri değıştikçe riskleri ve faydaları dengelemek için A1C hedefleri zaman içinde yeniden değ erlendirilmelidir.

ADA ÖNERİLERİ

- Birçok hamile olmayan yetişkin için <%7 (53 mmol/mol) A1C hedefi uygundur.
- Sağlayıcının yargısı ve hasta tercihi temelinde, önemli hipoglisemi veya tedavinin diğ er olumsuz etkileri olmadan güvenli bir şekilde elde edilebiliyorsa, daha düşük A1C seviyelerine (<%6,5 gibi) ulaşılması kabul edilebilir.
- Daha az katı A1C hedefleri (<%8 [64 mmol/mol] gibi), ş iddetli hipoglisemi öyküsü, sınırlı yaşam beklentisi, ileri mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonları, yaygın komorbid durumları veya uzun süredir diyabeti olan hastalar için uygun olabilir. Diyabet kendi kendine yönetim eğ itimi, uygun glikoz izleme ve insülin dahil çoklu glikoz düşürücü ajanların etkili dozlarına rağmen hedefe ulaşmak zordur.

Tablo 3. TEMD Önerileri; Glisemik Kontrol Hedefleri

	Hedef*	Gebelikte
A1C	≤%7 (53 mmol/mol)	%6-6.5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	<95 mg/dl
1.st PPG**	-	<140 mg/dl*** (tercihen <120 mg/dl)
2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

*Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklentisi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları, renal fonksiyonlarda azalma ve eşlik eden diğ er hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

**PPG ölçümü için öğüne başladıktan sonraki süre dikkate alınır (öğünü bitirdikten sonraki değ il)

***Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.

[A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz]

Yemek öncesi ve yemek sonrası SMBG hedefleri konusu karmaşıktır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, yüksek yükleme sonrası (2 saatlik oral glukoz tolerans testi) glukoz değ erleri, açlık plazma glukozundan bağımsız olarak artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir, ancak müdahale

denemeleri, postprandiyal glukozun HbA1C 'den bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu göstermemiştir. Diyabetli deneklerde, endotel disfonksiyonu gibi vasküler patolojinin göstergeleri, postprandiyal hiperglisemiden olumsuz etkilenir. Preprandiyal hiperglisemi gibi postprandiyal hipergliseminin, yüksek HbA1C seviyelerine katkıda bulunduğu ve göreceli katkısının %7'ye (53 mmol/mol) yakın olan HbA1C seviyelerinde daha büyük olduğu açıktır. Bununla birlikte, sonuç çalışmaları, HbA1C 'nin komplikasyonların birincil belirleyicisi olduğunu açıkça göstermiştir. DCCT ve UKPDS gibi glisemik kontrolün dönüm noktası denemeleri, ezici bir çoğunlukla yemek öncesi SMBG'ye dayanıyordu. Ek olarak, KVH'si olduğu bilinen hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, tokluk glukozu hedefleyen insülin rejimlerinin, açlık glukozu hedefleyenlere kıyasla KVH faydası tespit edilmemiştir. Bu nedenle, yemek öncesi glukoz değerleri hedef dahilinde olan ancak A1C değerleri hedefin üzerinde olan bireylere tokluk testinin önerilmesi mantıklıdır. Yemek başlangıcından 1-2 saat sonra tokluk plazma glukozunu ölçmek ve tokluk plazma glukoz değerlerini <180 mg/dL'ye (10.0 mmol/L) düşürmeyi amaçlayan tedavileri kullanmak HbA1C 'yi düşürmeye yardımcı olabilir. (9)

Tablo 4. Diyabetli Birçok Gebe Olmayan Yetişkin İçin Glisemik Kontrol Hedefleri

A1C	<%7.0 (53 mmol/mol) *
Preprandial kapiller plazma glukozu	80-130 mg/dL * (4.4-7.2 mmol/L)
Pik postprandiyal kapiller plazma glukozu †	<180 mg/dL * (10.0 mmol/L)

* Bireysel hastalar için az ya da çok katı glisemik hedefler uygun olabilir. Hedefler diyabetin süresi, yaş/yaşam beklentisi, komorbid durumlar, bilinen KVH veya ileri mikrovasküler komplikasyonlar, hipogliseminin farkında olmama durumu ve bireysel hasta değerlendirmelerine göre kişiselleştirilmelidir.

† Yemek öncesi glikoz hedeflerine ulaşılmasına rağmen A1C hedeflerine ulaşamaması durumunda tokluk glikoz hedeflenebilir. Postprandiyal glukoz ölçümleri yemekten 1-2 saat sonra yapılmalıdır, diyabetli hastalarda genellikle en yüksek düzeylerdir.

2.1.5.1. Yaşlılarda Glisemik Kontrol Hedefleri

- İleri yaştaki kişilerde, diyabet süresi uzun, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük, uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan, hipoglisemi riski yüksek, eşlik eden hastalıkları ve diyabete bağlı ilerlemiş komplikasyonları bulunan diyabetlilerde sıkı metabolik kontrol önerilmemektedir. ACCORD ve VADT çalışmaları, yaşlı ve diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan hasta gruplarında sıkı metabolik kontrolün, hipoglisemi ile ilişkili olarak kardiyovasküler olay riskini artırdığını göstermiştir.
- Hastanın kronolojik yaşının yanında yaşam beklentisi de glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde göz önünde bulundurulmalıdır;
- Majör komorbiditesi olmayan ve yaşam beklentisi >15 yıl olan hastalarda HbA1C <%7 (53 mmol/mol)
- Orta derecede komorbiditesi mevcut ve yaşam beklentisi 5-15 yıl olan hastalarda HbA1C <%7.5-8.0 (58-64 mmol/mol)
- Majör komorbidite mevcut ve yaşam beklentisi <5 yıl olan hastalarda HbA1C <%8.0-8.5 (64-69 mmol/ mol) olarak hedeflenebilir.
- Yaşlı diyabetik hastalarda, komorbid hastalıklar, diyabet komplikasyonları ve diğer riskler dikkate alındığında, hipoglisemi açısından düşük riskli hastalarda HbA1C hedefinin <%7.0-7.5 (53- 58 mmol/mol) olması; bakıma ihtiyaç duyan, hipoglisemi açısından yüksek riskli hastalarda HbA1C'nin <%8.0-8.5 (64-69 mmol/mol) hedeflenmesi önerilmektedir.

2.1.5.2. Çocuk ve Adolesanlarda Glisemik Kontrol Hedefleri

- Tip 1 diyabet tanılı çocuk ve adolesan hasta grubunda HbA1C hedefi <%7 (53 mmol/mol) olarak belirlenmelidir. Glisemik hedefler hastanın ve bakım sağlayıcılarının ihtiyaçları ve durumuna göre bireyselleştirilmelidir.
- Hipoglisemiye sık giren veya hipoglisemi semptomlarını ifade edemeyen hastalarda daha az sıkı HbA1c hedefleri [<%7.5 (58 mmol / mol) gibi] uygun olabilir.

2.1.5.3. Gebelik Planlayan Diyabetli Kadınlarda Glisemik Kontrol Hedefleri

Hedef A1C tercihen <%6.0 (42 mmol/mol) olarak belirlenmeli, bu hedefe ulaşılması mümkün olmuyorsa <%6.5 (48 mmol/mol) düzeyi sağlanmaya çalışılmalıdır.(8)

Glisemik yönetimin genel amacı, şiddetli hipoglisemik olaylardan kaçınırken uzun vadeli komplikasyonları en aza indirmektir. Tip 1 diyabetli veya yeni tanı almış veya bilinen tip 2 diyabetli hastaları içeren büyük randomize çalışmaların sonuçları glisemi kontrolünün; nefropati, retinopati ve nöropati dahil olmak üzere komplikasyonların başlangıcını geciktirdiğini ve ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS)'na kayıtlı yeni teşhis edilmiş tip 2 diyabetli hastaların uzun dönem takibi başlangıçta rastgele atanan hastalar yoğun glisemik yönetim, geleneksel tedavi (ortalama glikolize hemoglobin düzeyi, %7.0'a karşı %7.9) ile karşılaştırıldığında davanın sona ermesinden 10 yıl sonra meydana gelen olaylar kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığını gösterdi.

2.1.6. TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

Tüm dünyada ve ülkemizde diyabet mellitus, tüm önlemlerin alınmasına rağmen, toplum sağlığını tehdit eden, hâlen büyüyen ciddi bir salgındır. TURDEP'in son bildirilen verilerine göre Uluslararası Diyabet Federasyonu ve Dünya Sağlık Örgütü'nün 2030'lu yıllarda ulaşacağı tahmin edilen prevelansına şimdiden ulaşılmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu da aşikâr diyabetle birlikte hesaba katılırsa toplumun yaklaşık %25-30'u etkilenmektedir. İnsülin direnci, Tip 2 diyabetik hastalarda hastalığın ortaya çıkmasına neden olup, insülin salgısındaki göreceli azalma ile açlık ve tokluk dönemlerinde plazma glukoz düzeylerinin yüksek kalmasına yol açmaktadır. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), Tip 2 diyabetle ilgili olan en büyük çalışma olup, glisemik kontrolün çok önemli olduğunu ortaya koymuştur. Tip 2 diyabette mikrovasküler komplikasyonlar glisemik kontrolün sağlanması ve sıklıkla tip 2 diyabete eşlik eden lipit bozuklukları ve hipertansiyon tedavisi ile de önlenabilir. Tip 2 diyabet tanılılarda ilk aşamada tıbbi beslenme tedavisi

(TBT) ve egzersiz programı oluşturmak, diyabet hastalığı hakkında hastaya bilgi ve eğitim vermek gerekir. Ayrıca farmakolojik tedavi, diyabet tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için zorunludur. Medikal tedavi uzun dönemde ancak yaşam tarzı değişikliğiyle birlikte etkili olabilir. (10)

2.1.6.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzının değişmesi, özellikle tip 2 diyabet prevalansındaki hızlı artışın nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın son istatistiksel verileri, 1980'li yıllardaki 108 milyon diyabetli bireyin, 2014 yılında 422 milyona ulaştığını göstermektedir. Prevalansın bu şekilde hızlı ve kontrol dışı artışının temel nedenleri yaşlanma, nüfus artışı ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişiklikleri sonucunda ortaya çıkan fiziksel inaktivite ve obezite olarak belirtilmektedir.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA), diyabet oluşumunu geciktirmek veya diyabeti önlemek adına tıbbi beslenme tedavisinin çok önemli olduğunu bildirirken, diyabet tanılı bireylerde kan glukoz regülasyonu için temel unsurlardan birinin beslenme olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca tıbbi beslenme tedavisinin, diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonlarda önleyici veya geciktirici etkisinin olduğunu da ortaya koymuştur. Diğer tedavi yöntemleri ile metabolik kontrolün sağlanması, beslenme tedavisi olmadan, oldukça zordur. Bazı tip 2 diyabet hastalarında, tıbbi beslenme tedavisinin tek başına bile kan glukozu regülasyonunu sağladığı görülmektedir.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA), insülin direnci olan fazla kilolu veya obez bireylerde, az miktarda ağırlık kaybının bile insülin direncini iyileştirdiğini sağladığını bildirmiştir. (11)

Tıbbi beslenme tedavisinin hedefleri

1) Optimal metabolik sonuçları sağlamak ve sürdürmek;

*Kan glukoz seviyesini normal veya normale yakın sınırlarda tutmak,

*Makrovasküler komplikasyon riskini azaltacak lipid ve lipoprotein

profili oluşturmak

*Vasküler hastalık riskini azaltacak kan basıncı düzeyini sağlamak, korumak.

- 2) Diyabetin kronik komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek; Obezite, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve nefropatinin önlenmesi ve tedavisi için uygun beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerini modifiye etmek.
- 3) Sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite ile sağlığın iyileştirilmesi, davranış değişikliğinin oluşturulması. 4) Yaşam tarzını ve bireysel ve kültürel tercihleri dikkate alarak bireysel beslenme gereksinimlerini sağlamaktır.(12)

Beslenme programı hastanın ihtiyaçları doğrultusunda bireysel olarak hazırlanmalı, programın başarılı olması için hastanın sosyo-ekonomik durumu ve beslenme alışkanlıkları dikkate alınmalıdır.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA), beslenme önerilerinde, glisemik indeksi düşük karbonhidrat kaynaklarının (nişastasız sebzeler, rafine edilmemiş karbonhidratlar gibi) ve dirençli nişasta içeren besinlerin (günde 130 g'ın altında olmayacak şekilde) tüketimini önermiştir. Bununla birlikte diyetteki toplam yağın ve doymuş yağ içeriğinin azaltılması (doymuş yağdan gelen enerji oranı $<7\%$, en düşük miktarda trans yağ asidi alımı ve günde <200 mg kolesterol alımı) ile birlikte diyetteki posa miktarının her 1000 kkal için 14 gram kadar olması gerektiği ve haftada en az iki kez balık tüketilmesi vurgulanmıştır. Bunlara ilaveten diyetle sodyum alımının kısıtlanması, yağı azaltılmış süt ürünlerinin kullanılması, meyve ve sebze tüketiminin arttırılması ve alkol tüketiminin sınırlandırılmasının da olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir. (11)

2.1.6.2. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Diyabete bağlı risklerin azaltılmasında vücut ağırlığı yönetimi önemlidir. Vücut ağırlığı yönetimi; kilo kaybının sağlama ve tekrar kilo alımını önlemeyi kapsar. Obez bireylerde diyetle uyumun sağlanması ve hızlı ağırlık kaybından korunma için alınan enerjide orta düzeyde kalori kısıtlaması, beslenme öyküsü ile hesaplanandan 250-500 kkal eksiltme yapılması önerilir. Oluşabilecek komplikasyon riskini düşürmede etkili olan gereken kalori miktarındaki eksiltme ile haftada 400-800 gram kilo kaybı sağlayabilmektedir. Örneğin insülin direnci mevcut tip 2 diyabetlilerde orta

derecede kilo kaybı sağlanmasının, insülin direncini iyileştirmekte olduğu gösterilmiştir. Sık aralıklarla izlem, grup eğitimi ve bireysel eğitim, yaşam tarzı değişikliklerini (enerji ve yağ tüketiminin azaltılması, fiziksel aktivitenin artırılmasını) hedefleyen yapılandırılmış program bütünlüğü ile; %5-7 oranında başlangıç vücut ağırlığına kıyasla kilo kaybı sağlandığı bildirilmiştir. Bu nedenle tip 2 diyabetlilere uygulanan TBT ile öncelikli hedef, enerji alımını azaltarak ve fiziksel aktiviteyi artırarak negatif enerji dengesini (enerji tüketiminin artırılmasını) oluşturacak yaşam tarzı değişikliklerini sağlamak olmalıdır. Fiziksel aktivitedeki artış tip 2 diyabetlilerde insüline direnci azaltabilir, glisemiye iyileştirebilir ve kardiyovasküler risk faktörlerinde azalma sağlayabilir. Fiziksel aktiviteye ait bu olumlu etkiler kilo kaybı sağlanmasından bağımsızdır.

Haftada üç gün en az 150 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite (tercihen yürüyüş) yapılması ve fiziksel aktivitesiz geçen günlerin ardışık 2 günden fazla olmaması önerilir.(12)

Yetersiz egzersiz ve fiziksel aktivite, diyabet ve diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonlarda ve dolayısıyla morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Egzersiz seviyesinin artması, kan glukoz regülasyonunu kolaylaştırmakta, kardiyovasküler risk etmenlerini azaltmakta ve ağırlık kaybına bağlı kan glukoz düzeyindeki düşüşü daha etkin sonuçlandırmaktadır.

Egzersizin kan glukoz düzeyi üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda, glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) proteinin oldukça önemli bir rolü olduğu görülmektedir. İnsülinin metabolizmadaki en önemli görevi, fibroblast, kalp kası, çizgili kas hücreleri ve yağ hücreleri içerisine glukoz transportunu sağlamak (GLUT4 üzerinden) ve transport hızını arttırmaktır. Egzersiz, iskelet kasında GLUT4 ekspresyonunu arttırmak için en potansiyel faktördür. Dolayısıyla GLUT4'ün artmasıyla birlikte insülin üretimi artmakta ve glukoz uzaklaştırılarak bir sonraki egzersiz için kas glikojen depolarının dolumu sağlanmaktadır.

Birçok klinik çalışma, GLUT4'ün insülin aracılı glukoz alımı ve kas glikojen sentezinde temel kontrol edici basamak olduğunu ve egzersiz ile metforminin GLUT4 ekspresyonunu arttırarak, insülin duyarlılığını arttırdığını göstermiştir. (11)

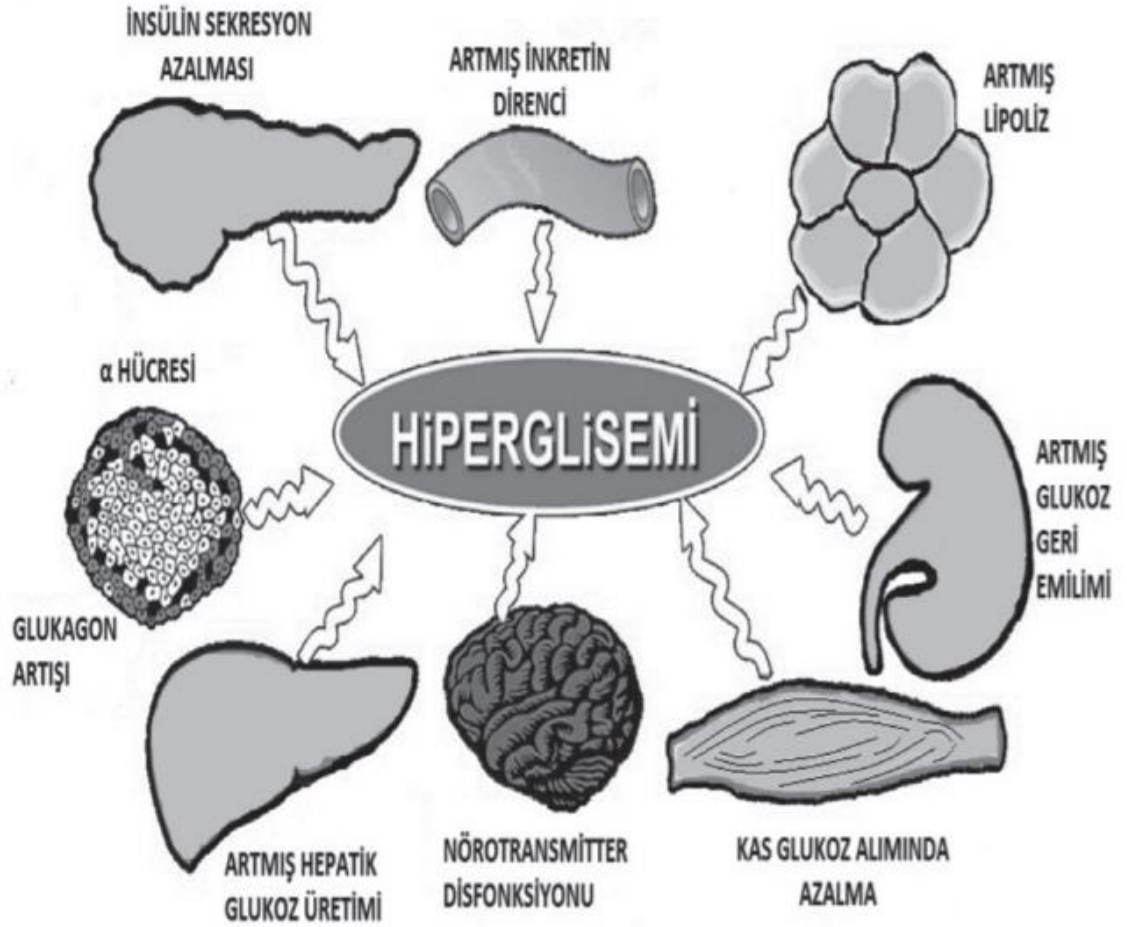
2.1.6.3. Medikal Tedavi

Altta yatan patofizyolojik kusurlara ilişkin anlayışımız geliştikçe tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tedavisi için seçenekler çoğalmıştır. Tedavi, T2DM'deki çoklu kusurları hedeflemeli ve kardiyovasküler risk azaltma dahil olmak üzere glisemik kontrolün ötesinde faktörleri dikkate alan hasta merkezli bir yaklaşımı izlemelidir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) / Amerikan Endokrinoloji Koleji (ACE) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yaşam tarzı değişiklikleri ve monoterapiden (tercihen metformin) oluşan bir ilk yaklaşım tavsiye etmektedir.

Tedavi seçenekleri glisemik etkinlik, güvenlik profilleri, özellikle ağırlık ve hipoglisemi riski üzerindeki etkiler, tolere edilebilirlik, hasta komorbiditeleri, uygulama yolu, hasta tercihi ve maliyet tarafından yönlendirilir.

Toplu olarak "uğursuz sekizli" olarak bilinen sekiz çekirdek kusur, tip 2 diyabetes mellitusun patofizyolojisine katkıda bulunur. Bunlara azalmış insülin sekresyonu, azalmış inkretin etkisi, artmış lipoliz, artmış glukoz reabsorpsiyonu, azalmış glukoz alımı, nörotransmitter disfonksiyonu, artmış hepatik glukoz üretimi ve artmış glukagon sekresyonu dahildir. Tedavi seçimleri, bu yerleşik patofizyolojik kusurları hedeflemelidir.

Şekil 3: Uğursuz Sekizli (Ominous Octet)

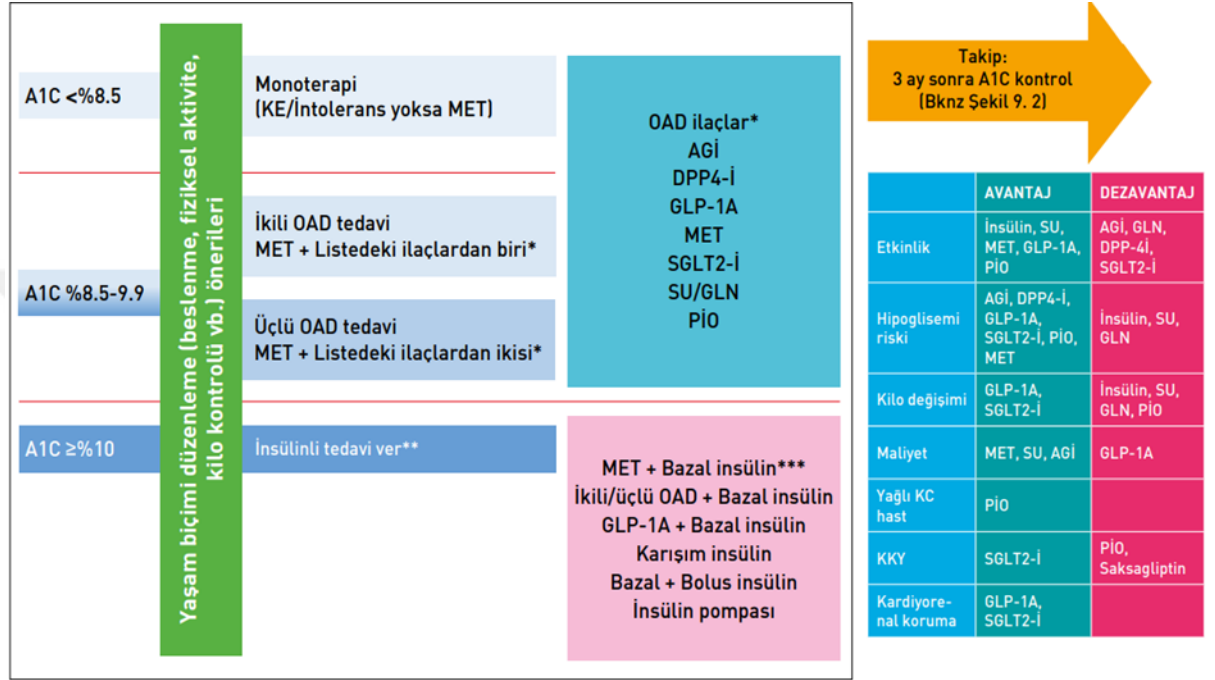


Önerilen başlangıç Tip 2 DM yönetim yaklaşımı, yaşam tarzı değişiklikleri ve monoterapiyi (genellikle metformin ile) içerir. Hedef HbA1c değerine başlangıç tedavisi ile yaklaşık 3 ay içinde ulaşılammışsa, tedavinin ikinci bir ajanın eklenmesi ile yoğunlaştırılması gerekmektedir. Glisemik kontrol yaklaşık 3 ay sonra tekrar değerlendirilmeli ve HbA1c hedefine ulaşılamazsa üçlü tedavi düşünülmelidir. HbA1c hedefine hala ulaşılamiyorsa, glisemik kontrol elde etmek için bazal insülin içeren kombinasyon enjektabl tedavi düşünülebilir. Başlangıç HbA1c düzeyleri yüksek olan hastalarda, ikili kombinasyon tedavisi ile başlangıç tedavisi düşünülebilir. AACE/ACE, başlangıç HbA1c düzeyi $\geq 7,5$ olan hastalar için başlangıçta ikili tedaviyi (yani yaşam tarzı değişikliğine ek

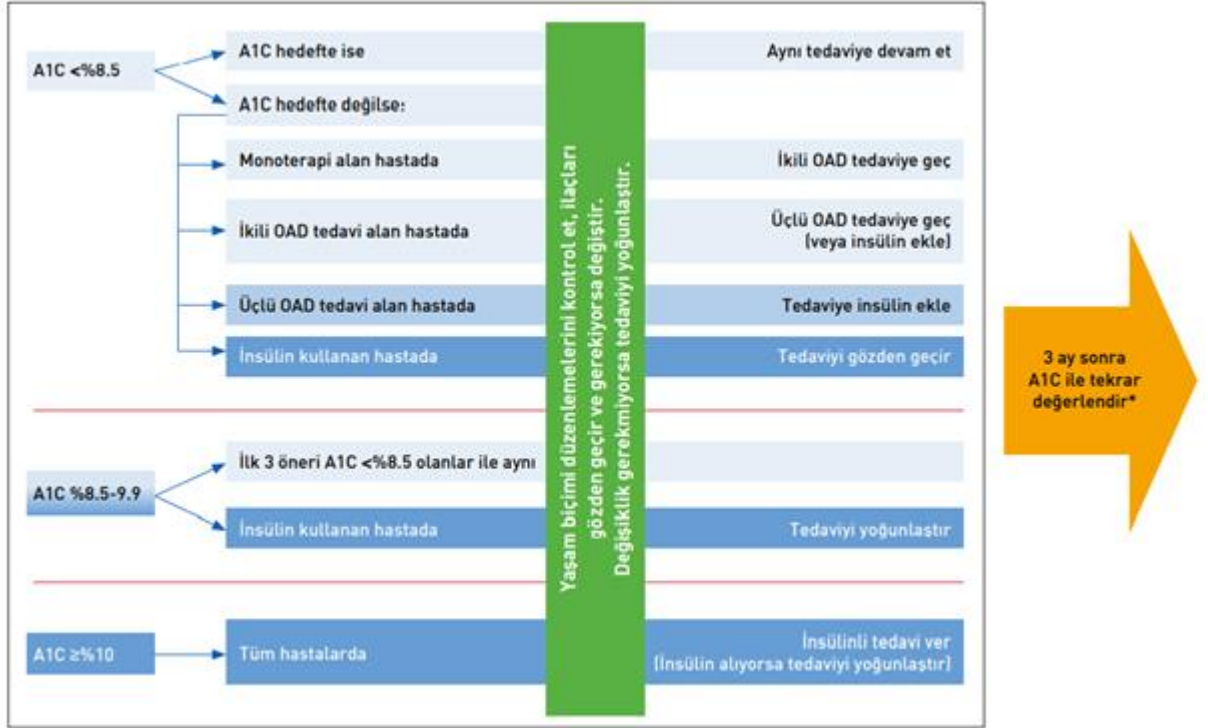
olarak metformin artı başka bir ajan) önerirken, ADA, başlangıç HbA1c düzeyi $\geq 9\%$ ise başlangıçta ikili tedavinin düşünülmesini önerir. (13)

TEMD Kılavuzu Tip 2 DM Tedavi Algoritmaları:

Şekil 4: Yeni Tanı Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması



Şekil 5: Takip Altındaki Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması



Ülkemizde bulunan Tip 2 Diyabet tedavisinde kullanılan ilaç grupları; biguanidler (metformin), insülin salgılatıcılar/sekretagoglar (Sulfonilüre Grubu: Glipizid, Gliklazid, Glibenklamid, Glimepirid, Glibornurid, Glikuidon, Glinid grubu: Repaglinid, Nateglinid), tiazolidindionlar, insülinmimetikler/inkretin-bazlı ilaçlar (Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri: Eksenatid, Liraglutid, Liksisenatid, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid, DPP4 inhibitörleri: Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin, Alogliptin), alfa glukozidaz inhibitörleri (Akarboz), sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler/ gliflozinler: Dapagliflozin, Empagliflozin) ve insülinidir.

2.1.6.3.1. Biguanidler (Metformin)

Metforminin etkinliği, güvenlik profili, faydalı kardiyovasküler ve metabolik etkileri, düşük maliyeti ve diğer antidiyabetik ajanlarla ilişkilendirilme kapasitesi, bu ilacı tip 2 diabetes mellituslu hastaları tedavi ederken tercih edilen ilk glukoz düşürücü ajan yapar. (14)

Metformin hem bazal hem de PPG'yi düşürür. Esas olarak, glukoneogenezde bir azalma yoluyla aşırı hepatik glukoz üretimini baskılayarak çalışır. (15) Ve insülin duyarlılığını artırır.

Metforminin diğer potansiyel etkileri arasında glukoz alımında artış, insülin sinyalizasyonunda artış, yağ asidi ve trigliserit sentezinde azalma ve yağ asidi β -oksidasyonunda artış yer alır. Metformin ayrıca periferik dokularda glikoz kullanımını artırabilir ve muhtemelen gıda alımını ve bağırsak glukoz emilimini azaltır.

Metformin etkisinin altında yatan moleküler mekanizmalar karmaşık görünmektedir ve önemli bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, metformin uygulamasının karaciğerde AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) fosforilasyonu ve aktivasyonu ile sonuçlandığı ve bunun da glikoz ve lipid sentezinin inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik etkilere yol açabileceği konusunda genel bir fikir birliği vardır.

Metformin'in ilk sıradaki konumu, Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) tarafından, metformin ile tedavi edilen grubun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; diyabetle ilgili herhangi bir son nokta için %32 ($p = 0,002$), diyabetle ilişkili ölüm için %42 ($p = 0.017$) ve tüm nedenlere bağlı ölüm için %36 ($p = 0.011$) risk azalmasına sahip olduğu gözlemiyle güçlendirildi. UKPDS, tip 2 diyabetli obez hastaların kan glukoz düzeylerinin kontrolünde metforminin sülfonilüre kadar etkili olduğunu göstermiştir. (16) Metforminin normal kilolu hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir.(17)

Glisemik kontrole ek olarak metformin endotel disfonksiyonunda, hemostazda , oksidatif strese, insülin direncinde, lipid profillerinde ve yağın yeniden dağılımında iyileşmelere yol açar.(14)

Metformin, endojen insülin sekresyonunu uyarmadığı için diğer antidiyabetik ilaçlarla ilişkili yaygın yan etkiler olan hipoglisemi veya hiperinsülinemiye neden olmaz. Mevcut diğer glikoz düşürücü ajanlardan herhangi biri ile kullanılabilir. Metformin ve/veya metformin uzatılmış salınımlı formun, sülfonilüreler , tiazolidindionlar , DPP-4 inhibitörleri ve

SGLT-2 inhibitörleri dahil olmak üzere diğer birçok glikoz düşürücü ajanla yani sabit doz kombinasyonu olarak mevcuttur. (18)

Metformin ile gastrik tolere edilebilirlik bazı hastalar için bir sorun olabilir de, bu, zaman içinde uygun doz titrasyonu ile veya metforminin uzatılmış salımlı formülasyonuna geçilerek iyileştirilebilir.

Artan laktik asidoz riskinden dolayı Tip 2 DM ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda metformin kullanımına ilişkin katı kısıtlamalar getirilmiş olmasına rağmen, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), ABD'de metformin içeren ürünlerin etiketlenmesinde bir güncelleme önerdi. 2016. Renal dozun tarihsel olarak etiketlendiği şekilde serum kreatinin yerine tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) temelinde artık renal fonksiyonun değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Metformin GFR <60 mL/dk/1.73 m² olanlarda kullanılabilir, ancak GFR 30 ila 45 mL/dk/1.73 m² olanlarda başlanmamalıdır. GFR <45 mL/dk/1.73 m²'ye düşerse, tedaviye devam etmenin riskleri ve yararları göz önünde bulundurulmalıdır. Metformin, GFR <30 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda kontrendikedir.

Yan etkileri

- Gastrointestinal intolerans (karın ağrısı, gaz ve ishal gibi)
- Vitamin B12 eksikliği (kalsiyuma bağımlı ileal membran antagonizması nedeniyle, nadiren megaloblastik anemi ile ilişkili)
- Lökositoklastik vaskülit, alerjik pnömonit, kolestatik sarılık ve hemolitik anemi
- Çok nadir hipoglisemi
- Laktik asidoz

Kontrendikasyonları

- Diyabetik ketoasidoz veya diyabetik prekoma
- İleri derece böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar (GFR <30 mL/dk/1.73 m² olan hastalarda kontrendike)

- Dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok veya iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, akut veya kronik hastalık gibi böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeline sahip akut durumlar
- Alkolizm durumu
- Gebelik ve emzirme
- Laktik asidoz öyküsü
- Ağır hipoksi
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (14)

2.1.6.3.2. İncretin Bazlı İlaçlar

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri ve dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri gibi incretin bazlı ilaçlar, artık tip 2 diabetes mellitus tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar glukoz metabolizmasını çoklu mekanizmalarla düzenler, kullanımları düşük hipoglisemi oranları ile ilişkilidir. Ayrıca vücut ağırlığını ya etkilemez (dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri) ya da kilo kaybını teşvik ederler (glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri). (19)

İncretinler, açlık durumunda düşük bazal seviyelerde salgılanan, başlıca GLP-1 ve glukozla bağımlı insülinotropik peptid (GIP) olmak üzere bağırsaktan türetilen hormonlardır. Dolaşım seviyeleri, gıda alımını takiben hızlı ve geçici olarak artar. (20)

GLP-1 reseptör agonistleri, esas olarak insülinin uyarılması ve glukagon salgısının inhibisyonu ile adacık fonksiyonunun düzenlenmesi yoluyla kan şekerini kontrol eder. (21) GLP-1 reseptör aktivasyonu ayrıca mide boşalmasını inhibe eder ve gıda alımını azaltır, bu da tedavi edilenlerin çoğunda kilo kaybına yol açar.

DPP-4 inhibitörleri incretin bozulmasını önleyerek, GLP-1 ve GIP etkisinin güçlenmesine yol açarak etki gösterir. (20)

2.1.6.3.2. 1. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri

GLP-1 ve glukoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP), yemekten sonra bağırsaktan salınan inkretin hormonlardır. GLP-1 reseptörünün uyarılması, insülin salınımını artırır ve pankreastan glukagon salgılanmasını azaltır. Gastrik boşalma da gecikebilir (özellikle daha kısa etkili farmakolojik bileşiklerle), bu da iştahın bastırılmasına yol açabilir. (22)

GLP-1'ye bağlı eylemler glukoza bağlıdır, bu nedenle eşzamanlı sülfonilüre tedavisinin yokluğunda hipoglisemi riskini en aza indirir.(20)

GLP-1 analogları , doğal peptidten daha iyi farmakokinetik özelliklere ve daha kararlı farmakodinamik profillere sahip doğal insan GLP-1'in sentetik analoglarıdır. (23) Eksenatid ve liksisenatid , doğal GLP-1 molekülü ile yaklaşık %50 özdeşken; albiglutid , dulaglutid ve liraglutid , doğal GLP-1 ile $\geq$ %90 özdeştir.(24)

Günde iki kez eksenatid ve günde bir kez liksisenatid kısa etkili bileşiklerdir ve bu nedenle sürekli reseptör aktivasyonu sağlamazlar; aksine, günde bir kez liraglutid ve albiglutid, dulaglutide ve eksenatid uzatılmış salımının haftada bir kez formülasyonları, devam eden reseptör aktivasyonu sağlar. Birkaç denemede haftada bir kez eksenatid, günde iki kez eksenatidden daha fazla HbA1c düşüşüyle sonuçlanmıştır ($P < .0023$). (25-27)

Ortalama HbA_{1c} değişiklikleri: eksenatid (günde 2 kez) ile -1.08, eksenatid (haftada 1 kez) ile -1,54, günde bir kez liraglutid ile -1,22 şeklindedir. HbA_{1c} üzerindeki güçlü etkilerine ek olarak, GLP-1 reseptör agonistleri vücut ağırlığında önemli azalmalar ($>2,0$ kg) ile de ilişkilidir.(28)

Eksenatid kısa etkili olup PPG üzerine daha etkilidir, günde iki kez, öğün öncesi kullanılır. Liksisenatid de kısa etkili GLP-1 reseptör agonisti olmakla birlikte günde bir kez, herhangi bir öğünden önce kullanılır. Günde bir kez (liraglutid) veya haftada bir kez uygulanan ilaçlar (eksenatid XR, dulaglutid, semaglutid) etkinlik bakımından daha güçlüdürler, enjeksiyon zamanı öğünle ilişkili değildir.

Özellikle obez (BKİ ≥ 30 kg/m²) olan tip 2 diyabetli hastalarda 2. ve 3. basamak tedavide tercih edilirler.(8)

Tip 2 DM ve akut koroner sendromlu hastalarda, Liksisenatid'in Akut Koroner Sendrom'da Değerlendirilmesi (ELIXA) kardiyovasküler sonuç çalışmasından elde edilen sonuçlar, majör bir olumsuz kardiyovasküler olay (MACE) son noktasına (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs, ölümcül olmayan inme veya unstabil angina nedeniyle hastaneye yatış) dayalı olarak liksisenatid için plaseboya karşı kardiyovasküler güvenlik göstermiştir. (29) Genel kardiyovasküler riskte azalma ve kalp yetmezliğinde gruplar arası fark gözlenmedi. Buna karşılık, Diyabette Liraglutid Etkisi ve Rolü: Uzun Etkili GLP-1 Reseptör Agonistleri ile Kardiyovasküler Sonlanım Sonuçlarının Değerlendirilmesi (LEADER) çalışması MACE ve kardiyovasküler mortalite riskinin azaldığını gösterdi (30) ve) Tip 2 Diyabetli Bireylerde Semaglutid ile Kardiyovasküler ve Diğer Uzun Dönem Sonlanımları Değerlendirme Çalışması (SUSTAIN-6), uzun etkili GLP-1 reseptör agonisti semaglutid (şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde veya başka bir yerde pazarlanmamaktadır) ile MACE'de azalmış bir risk göstermiştir.(31) Her iki çalışma da kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde önemli bir azalma göstermedi. (13)

Yan etkileri

- Düşük bir hipoglisemi riski ile ilişkilidir (insülin veya insülin sekresyonunu uyaran ajanlar (örn., sülfonilüreler) ile kullanılmadıkları sürece).
- Gastrointestinal bozukluklar (sıklıkla bulantı ve diyare, nadiren kusma, kabızlık, karın ağrısı ve dispepsi), en sık bildirilen advers olaylardır. (Tedavi ilerledikçe azalma eğilimindedir.) GLP-1 reseptör agonisti tedavisi, şiddetli gastroparezi de dahil olmak üzere önceden var olan ciddi gastrointestinal hastalığı olan hastalarda incelenmemiştir ve bu hastalarda önerilmemektedir.
- Pazarlama sonrası pankreatit vakaları bildirilmiştir; ancak, nedensel bir ilişki kurulmamıştır. Pankreatit öyküsü olan hastalarda diğer ajanlar

düşünülmelidir; GLP-1 reseptör agonisti tedavisi alan hastalarda akut pankreatit gelişirse tedavi kesilmelidir.(13)

- GLP-1 reseptör agonisti tedavisi, kalp hızında küçük bir artışla ilişkilendirilmiştir.(32, 33)
- GLP-1 reseptör agonistleri ile şiddetli anafilaktik reaksiyonlar bildirilmemiştir. Bununla birlikte, pazarlama sonrası raporlar, liraglutid, eksenatid ve liksisenatid ile nadiren anafilaktik reaksiyonların meydana geldiğini göstermektedir. Ayrıca, eksenatid, liraglutid ve liksisenatid ile pruritus, ürtiker ve anjiyonörotik ödem ile ilgili ender pazarlama sonrası raporlar tanımlanmıştır. Dulaglutid, faz II ve III çalışmalarında hastaların %0.5'inde sistemik aşırı duyarlılık olaylarıyla bağlantılıydı.
- Döküntü, eritem veya enjeksiyon bölgesinde kaşıntı gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, GLP-1 reseptör agonistlerinde yaygındır.
- Eksenatid uygulaması ile kemik kırığı riskinde artış görülmüştür. (34)
- GLP-1 reseptör agonisti çalışmaları üst solunum yolu ve üriner sistem enfeksiyonlarında artış bildirmektedir.(35)
- Eksenatid, yaklaşık 100 vaka raporunda akut böbrek hasarının gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Çoğu raporda, akut böbrek hasarı, eksenatidin neden olduğu bulantı ve kusma, sıvı alımının azalması ve önemli sıvı kaybı nedeniyle prerenal akut böbrek yetmezliğine bağlandı.
- FDA Olumsuz Olay Raporlama Sistemine (FAERS) dayalı analizler, inkretin-mimetik ilaçların, diğer anti-diyabetik ilaçlarla karşılaştırıldığında artan pankreatit ve pankreas kanseri insidansı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir.(36-38)
- GLP-1 reseptör agonistleri ile medüller tiroid kanseri arasında olası bir bağlantıyla ilgili endişeler de ifade edilmiştir. (32)
- Kemirgen modellerinde liraglutidin, kalsitonin salınımını uyardığı ve tiroid bezi C-hücre hiperplazisine ve tümörlerinin yol açtığı gösterilmiştir. (39) Şüpheli hastalarda kalsitonin bakılması ve gereğinde ileri tetkik yapılması önerilmektedir.(8)

Kontrendikasyonları

- Aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü

- Gebelik, laktasyon durumu
- Ailede pankreas kanseri(8)
- Gastroparezi ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi ciddi gastrointestinal hastalıkların mevcudiyeti
- Kişisel veya ailesel multipl endokrin neoplazi (MEN) 2A veya meduller tiroid kanseri öyküsü
- GLP-1 agonistleri, pankreatit öyküsü olan hastalarda reçete edilmemeli ve bu ilacı alırken pankreatit gelişenlerde kesilmelidir.(40-42) (39)
- Eksenatid, son dönem böbrek hastalığı olan veya kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında olan hastalarda kullanılmamalıdır.(43)

2.1.6.3.2.2. Dipeptidil Peptidaz (DPP4) İnhibitörleri

DPP-4 inhibitörleri , serum DPP-4'ün aktivitesini ≥ 80 oranında azaltarak inkretin hormonları ,GLP-1ve glukozu bağımlı insülinotropik polipeptidin enzimatik bozunmasını azaltır. Bu, endojen inkretinlerin mevcudiyetinin artmasına, pankreatik β -hücrelerinden insülin sekresyonunun uyarılmasına ve pankreas α -hücrelerinden glukagon salınımının glukozu bağımlı bir şekilde inhibe edilmesine yol açar.(22) Bu ajanlar monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir ve metformin ile tek hap kombinasyonları olarak mevcuttur. 80 randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizinde, DPP-4 inhibitörleri, HbA1c'de başlangıca göre - %0,6 ila -%1,1'lik ortalama değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. (28) 15 randomize kontrollü çalışmanın bir başka meta-analizi, DPP-4 inhibitörlerinin, plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla orta düzeyde sistolik ve diyastolik kan basıncı düşürücü etkileri olduğunu bildirdi.(44) Bu ajanların vücut ağırlığına etkisi nötrdür.(45)

Saksagliptin , alogliptin ve sitagliptin ile ilgili prospektif kardiyovasküler sonlanım çalışmaları MACE riskinde herhangi bir artış göstermemiştir; kardiyovasküler sonlanım yararları gözlenmemiştir. (46-48) DPP-4 inhibitörleri ile kapsamlı klinik deneyim, bu ilaçların genellikle iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu ve düşük bir hipoglisemi riski ile iyi tolere

edildiğini göstermiştir (insülin veya insülin sekretagogları ile kombinasyon halinde kullanılmaları dışında).(45)

Yan etkileri

- Nazofarenjit , sıklıkla bildirilen bir advers olaydır.
- Bu sınıf ajanlarla anafilaksi, anjiyoödem ve eksfoliyatif cilt reaksiyonları dahil olmak üzere ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Sitagliptin, pazarlama sonrası raporlarda Stevens-Johnson sendromu ile ilişkilendirilmiştir.(49)
- Şiddetli ve engelleyici artralji de bildirilmiştir; DPP-4 inhibitörü şiddetli eklem ağrısının bir nedeni olarak düşünülmeli ve uygunsa kesilmelidir. (50-53)
- DPP-4 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda akut pankreatite ilişkin pazarlama sonrası raporlar mevcuttur ; ancak, net bir nedensel ilişki kurulmamıştır.(54) Pankreatit şüphesi varsa, DPP-4 inhibitör tedavisinin derhal kesilmesi önerilir.
- DPP-4 inhibitörlerinin çoğu böbrek yollarıyla vücuttan atıldığından, sitagliptin, saksagliptin veya alogliptin ile tedavi edildiğinde orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekir. Linagliptin esas olarak böbrek dışı mekanizmalarla temizlenir ve bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerektirmez. (50-53)
- Nadir bir otoimmün deri hastalığı olan büllöz pemfigoidin, 2009-2017 yılları arasında Japonya'da tedavi edilen 9.000'den fazla hastanın retrospektif analizinde DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili olduğu bulundu.(55)
- Baş ağrısı
- Saksagliptin ile kalp yetersizliği nedenli hastaneye yatış riskinde artış
- Nadiren kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı gözlemlenmiştir. (8)

Kontrendikasyonları

- Tip 1 diyabet ve diyabetik ketoasidoz
- İlaça veya bileşenlerine duyarlılık
- Ağır böbrek yetmezliği (Linagliptin hariç)

- Pankreatit öyküsü olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır; pankreatit şüphesi varsa bu ilaçları kesmek mantıklı olacaktır. (49)
- Yaşlılar (≥ 75 yaş) ve çocuklar (< 18 yaş)
- Gebelik ve laktasyon
- Karaciğer yetmezliği (56-58)

2.1.6.3.3. Sodyum Glikoz Ko-Transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri

SGLT-2 inhibitörleri , ürener glukoz atılımını teşvik etmek ve hiperglisemiye azaltmak için böbreği hedefler.(59, 60) Normal koşullar altında, böbrek, filtrelenen glikozun neredeyse tamamını reabsorbe eder, böylece idrarla neredeyse hiç glikoz atılmaz. Renal glukoz reabsorpsiyonu proksimal tübülde, esas olarak glukoz taşıma proteini 2 (SGLT-2) tarafından ve daha az ölçüde sodyum glukoz kotransporter 1 tarafından meydana gelir. Kanıtlar göstermektedir ki, T2DM'li kişilerde SGLT-2 ekspresyonu artmıştır, bu da artmış glikoz reabsorpsiyonu ve yüksek kan glukoz seviyelerinin korunması ile sonuçlanır. (59) SGLT-2 inhibisyonu, ürener glukoz atılımını teşvik ederek, daha sonra hiperglisemiye azaltan, glukoz reabsorpsiyonu için renal kapasiteyi yaklaşık %30 ila %50 oranında azaltır.(60) İnsüline bağımlı olmayan etki mekanizmaları nedeniyle, SGLT-2 inhibitörleri, minimum insülin sekresyonuna sahip uzun süreli T2DM'li hastalar dahil olmak üzere, herhangi bir glikoz düşürücü ajan sınıfı ile ve hastalığın herhangi bir aşamasında kombinasyon halinde kullanılabilir.

34 randomize, kontrollü çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, SGLT-2 inhibitör tedavisinin plaseboya kıyasla HbA1c'de ortalama $-0,69$ (%95 güven aralığı, $-0,75$ ila $-0,62$), vücut ağırlığında $-2,1$ kg (%95 güven aralığı, $-2,3$ ila $-2,0$) ve sistolik kan basıncında $-3,9$ mm Hg (%95 güven aralığı, $-4,6$ ila $-3,3$) azalma sağladığını ortaya çıkarmıştır.

İdrarla glukoz atılımı SGLT-2 inhibitörlerinin neden olduğu kalori kaybına yol açacaktır ve çalışmalar, genellikle 2-3 kg'lık bir kilo kaybını sürekli olarak göstermiştir. Hafif ozmotik diürezden de küçük bir kilo kaybı olabilir,

ancak vücut kompozisyonu çalışmaları, SGLT-2 inhibitörleri ile kilo kaybının esas olarak vücut yağ kütlesindeki azalmadan kaynaklandığını göstermiştir.(61-63) (64)

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler sonlanım üzerindeki etkisi Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Empagliflozin'in Kardiyovasküler Olay Sonlanım - Fazla Glikozu Düşürme Çalışması (EMPA-REG Sonlanım) verileri 2015 yılında rapor edilene dek büyük ölçüde bilinmiyordu. (65, 66) Kısaca, empagliflozin tedavisi ile Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda MACE (kardiyovasküler mortalite , tüm nedenlere bağlı mortalite ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış) riskinde plaseboya kıyasla anlamlı azalma gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, FDA, Tip 2 DM ve yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan yetişkinlerde kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için empagliflozin için yeni bir endikasyon verdi. (67)

EMPA-REG Sonlanım çalışması renal sonlanımı da araştırdı. (68) Empagliflozin tedavisi, nefropati gelişmesi veya kötüleşmesi riskinde, makroalbüminüriye ilerlemede (yeni ortaya çıkan veya kötüleşen nefropatinin bir bileşeni) ve klinik olarak anlamlı böbrek sonlanımları gelişmesinde (serum kreatinin düzeylerinin iki katına çıkması ve replasman tedavisinin başlatılmasını içeren) plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Ancak, SGLT-2 inhibitörlerinin etkinliğinin böbrek fonksiyonuna bağlı olduğuna dikkat edilmelidir; Amerika Birleşik Devletleri'nde, empagliflozin veya canagliflozin'in eGFR <45 mL/dk/1.73 m² olduğunda, Dapagliflozin'in eGFR <60 ml / dak / 1,73 m² olduğunda kullanımı önerilmez.(67, 69, 70)

Yan Etkileri

- SGLT-2 inhibitörleri genellikle iyi tolere edilir ve insülin veya insülin sekretagoglari ile birlikte alınmadıkça tedavi düşük bir hipoglisemi riski ile ilişkilidir.(67, 69, 70)

- Kadınlarda ve genital mikotik enfeksiyon öyküsü olan hastalarda daha sık görülen genital mikotik enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilidir.
- SGLT-2 inhibisyonunun neden olduğu ozmotik diürez ve intravasküler hacim azalması, duyarlı hastalarda (örneğin, yaşlılar, böbrek yetmezliği, düşük sistolik kan basıncı olanlar, diüretik alanlar) ortostatik hipotansiyon ve postural baş dönmesi gibi hacimle ilgili advers olayların riskini artırabilir. Bu risk altındaki bireylerde hacim durumu değerlendirilmeli ve hipovolemi düzeltilmelidir.
- SGLT-2 inhibitörü ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonu riskinin düşük olmasına ve bu olaylarla ilgili klinik çalışma verilerinin tutarsız olmasına rağmen, SGLT-2 inhibitörleri alan hastalarda pazarlama sonrası gelişen üriner sistem enfeksiyonlarından potansiyel olarak ölümcül ürosepsis ve piyelonefrit vakaları bildirilmiştir. (71, 72)
- SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda akut böbrek hasarı nedeniyle hastaneye yatış ve diyaliz ihtiyacına ilişkin pazarlama sonrası raporlar da mevcuttur. (67, 69, 70) Akut böbrek hasarı için hazırlayıcı faktörler arasında kan hacminde azalma, kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar gibi ilaçların kullanımı yer alır.(73) Azaltılmış oral alım veya sıvı kayıpları olan ortamlarda SGLT-2 inhibitörlerinin geçici olarak kesilmesi düşünülmelidir; akut böbrek hasarı meydana gelirse, SGLT-2 inhibitörü tedavisi kesilmeli ve akut böbrek hasarı tedavisine derhal başlanmalıdır. (67, 69, 70)
- SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası az sayıda ciddi diyabetik ketoasidoz vakası rapor edilmiştir ve bunların bazıları tip 1 diyabetli hastalarda endikasyon dışı kullanımla meydana gelmiştir. "Öglisemik ketoasidoz" olarak bilinen, belirgin hiperglisemisi olmayan hastalarda bir dizi diyabetik ketoasidoz vakası meydana gelmiştir. Diyabetik ketoasidoz için predispozan faktörler, azaltılmış gıda ve sıvı alımını, azaltılmış insülin dozlarını veya yakın zamanda alkol alımını ve ayrıca metabolik olarak stresli diğer durumları (örneğin, eşzamanlı hastalık, cerrahi prosedürler) içerir. (74) (75) Üretici klinik deney veri tabanlarının

müteakip analizleri, SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile diyabetik ketoasidoz insidansının nadir olduğunu göstermiştir.(76-78)

- Klinik çalışma verilerinin havuzlanmış bir analizi, kanagliflozin (100 mg ve 300 mg) ile karşılaştırıcıya kıyasla (sırasıyla 100 hasta yılı başına 1.4 ve 1.5'e karşı 1.1) kemik kırıklarının sıklığında küçük bir artış olduğunu bildirmiştir. (69)
- Dapagliflozin ile tedavi edilen hastalarda (%0.17) karşılaştırıcı gruplara (%0.03; plasebo veya aktif) karşı klinik çalışma verilerinin birleştirilmiş analizinde mesane kanseri sıklığında artış gözlemlendi; rakamlar herhangi bir resmi sonuca izin vermek için çok küçüktü.(70)

Kontrendikasyonları

- Dapagliflozin, Empagliflozin ve Canagliflozin'in GFR<45 ml/dk (Türkiye'de Dapagliflozin GFR<60 ml/ dk) olan tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir.
- Tip 1 diyabet (çalışmalar sürmekle birlikte henüz endikasyon yoktur).
- Gebelik ve laktasyon mevcudiyetinde kullanılmamalıdır.(8)

2.1.6.3.4. İnsülin Salgılatıcı (Sekretagog) İlaçlar (Sülfonilüreler ve Glinidler)

Sülfonilüreler insülin sekresyonunu artıran ve aktivitesini iyileştiren ilaçlardır. İkinci ve üçüncü nesil sülfonilüreler, gelişmiş lipid çözünürlüğü nedeniyle birinci nesil ajanlara göre hücre zarlarına daha kolay nüfuz eder; ayrıca daha büyük bir seçici bağlama kapasitesine sahiptirler. (79, 80) Sülfonilüreler, pankreas β hücrelerinden insülin salınımını uyarır ve glikoz varlığında daha belirgin bir etki gösterir. (81) Bunu adenosin trifosfata bağımlı potasyum kanalını inhibe ederek yaparlar , bu da hücre zarı depolarizasyonu ile sonuçlanır ve kalsiyum akışına ve hücre içindeki salgı granüllerinde depolanmış insülinin salınmasına yol açar.(82, 83) Ayrıca hepatik insülin klirensini de azaltarak serum insülin konsantrasyonlarının artmasına neden olurlar.(84-88) Dolaşımdaki artan insülin seviyeleri daha sonra hepatik glukoz üretimini baskılamak için geri bildirimde bulunur. (89) İn vitro veriler sülfonilürelerin çevresel insülin direncini dolaylı olarak

azalttığını ve etkinliğini artırdığını önermektedir (bu etkilerin klinik önemi tartışmalı olsa da).(84, 88)

61 klinik çalışmadan elde edilen verilerin analizinde, sülfonilürelerin Tip 2 DM'li hastalarda HbA1c düzeylerini yaklaşık -%1.0 ila -%1.25 oranında azalttığı gösterilmiştir. (90)

SU grubu ilaçların mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (UKPDS ve ADVANCE çalışmaları). Öte yandan miyokard hücrelerinin iskemiye hazırlanma (myocardial ischemic preconditioning) mekanizmasını bozdukları ileri sürülmekte ise de, özellikle gliklazid ile yapılan çalışmalarda bu kaygıların kliniğe yansımaları gösterilememiştir. (8)

Glinidler (meglitinidler) pankreas β hücrelerinde sülfonilüreler ile benzer biçimde, ATP-bağımlı potasyum kanalları üzerinden fakat farklı reseptörler aracılığıyla insülin sekresyonunu artırarak etki ederler. Etkileri hemen başlar ancak etki süreleri kısadır. Özellikle tokluk plazma glukozu üzerine etkileri belirgindir. Bu özelliklerinden dolayı öğünlerden hemen önce günde 3 defa alınmalıdır. HbA1c'de ortalama %1-1.5 arasında düşüş sağlarlar.(91)

Tablo 5: İnsülin salgılatıcı (sekretogog) grubu ilaçların özellikleri

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sülfonilüre grubu (II. kuşak SU grubu ilaçlar)			
Glipizid	5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı form	2.5, 5, 10 mg tb	5-10 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı form	30, 60 mg tb	30-120 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	2.5, 3.5, 5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)			
Repaglinid	0.5, 1, 2 mg tb	1.5-6 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	180-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

Yan Etkileri

- Sülfonilürelerle ilişkili başlıca toksisite hipoglisemidir. Aşırı dozlar genellikle kasıtlı girişimler veya kazara yutma olarak ortaya çıkar ve çoğu kazara yutma çocukları içerir. Ayrıca, ilaç etkileşimleri derin hipoglisemiye neden olabilir.(92-102) Hipoglisemi riskini artıran faktörler ileri yaş, kötü beslenme, alkol tüketimi, böbrek ve karaciğer hastalığı ve polifarmasidir.(103, 104)
- Kilo alımı diğer önemli yan etkileridir (ortalama 2-5 kg civarında).(91)
- Klorpropamid , dozajdan bağımsız olarak semptomatik hiponatremi ile ilişkili olup, insidansı yaşlı hastalarda ve tiyazid diüretik alan hastalarda artar. (105, 106)
- Klorpropamid ayrıca, daha yüksek dozlarda (>500 mg/d) ortaya çıkabilen ancak ilacın kesilmesiyle hızla düzelen, kolestatik sarılığa neden olabilir. Agranülositoz , trombositopeni ve anemi de klorpropamid kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.(107, 108)
- Gastrointestinal rahatsızlık ve anormal karaciğer fonksiyon testi sonuçları da yan etkileri arasında yer alır. (82)
- Baş ağrısı ve baş dönmesi (glimepirid ile en sık) görülmüştür.(109)
- Glinid grubu ilaçlarda da en önemli yan etki hipoglisemidir, fakat bu etki sülfonilürelerde olduğu kadar belirgin değildir. Kilo aldırıcı etkileri ise SÜ'ler ile benzerdir. Özellikle hipoglisemiden korkulan yaşlı hastalarda tercih edilmektedirler.(91)

Kontrendikasyonları

- Tip 1 diyabet
- Pankreatektomi veya pankreasın yıkımına bağlı diyabet (sekonder diyabet)
- Hipoglisemiye eğilimi olan hastalar
- Kronik karaciğer hastalığı ve/veya yetmezliği, renal yetmezliği olanlar
- Gebeler, laktasyon dönemindeki kadınlar
- Büyük cerrahi girişim, travma, ciddi infeksiyon, sepsis mevcudiyeti
- Ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz gibi akut metabolik dekompanseasyon varlığında kullanımları kontrendikedir. (10)

2.1.6.3.5. Tiazolidindionlar (Glitazonlar)

Tiazolidindionlar, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörleri, glukoz ve lipid metabolizmasında yer alan birkaç genin transkripsiyonunu değiştiren nükleer reseptörleri uyarır , böylece adipositlerde, kaslarda ve karaciğerde insülin duyarlılığını arttırır .(110)

20 klinik araştırmadan elde edilen verilerin analizinde, tiazolidindionlarla tedavinin HbA1c'de %0.5 ila -%1.5 arasında anlamlı düşüşlerle sonuçlandığı gösterilmiştir. (111)

Bu gruptan, ülkemiz piyasasında yalnızca pioglitazon (PİO) mevcuttur. Hipoglisemi yapmaması, HDL-kolesterolü yükseltmesi ve trigliserid düzeylerini düşürmesi ile avantaj sağlar; ancak, aşağıda belirtilen yan etki risklerine karşı dikkatli olunmalıdır. PİO'nun sekonder kardiyovasküler olay ve inme riskini azalttığı gösterilmiştir (PROactive çalışması). (8, 112, 113)

Yan Etkileri

- Kilo alımı
- Periferik ödem
- Kalp yetmezliğine yol açabilen sıvı retansiyonu (114, 115)
- Anemi
- Rosiglitazonda daha belirgin olmak üzere LDL kolesterolde artış
- Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde özellikle el ve ayakta kırık riskini arttırdığı da bildirilmiştir.(91)
- Rosiglitazon ile iskemik kardiyovasküler olayların potansiyel olarak artmasıyla ilgili tartışmalar mevcuttur. FDA, yayınlanmış bir meta-analizde artan kardiyovasküler risk için bir sinyal hakkındaki endişeler temelinde rosiglitazon kullanımını kısıtladı; ancak veriler yeniden gözden geçirildikten sonra kısıtlamalar daha sonra hafifletildi.(116)
- Graves oftalmopatisi olan hastalarda, oftalmopatinin alevlenmesine yol açabilir.(8)
- Pioglitazon, bazı çalışmalarda artan mesane kanseri riski ile korelasyon göstermiştir. Buna karşılık, rosiglitazon herhangi bir analizde

mesane kanseri riskinde artış ile ilişkili değildi, bu da riskin ilaca özgü olduğunu ve bir sınıf etkisi olmadığını düşündürdü.(117)

Kontrendikasyonları

- Bilinen bir karaciğer yetmezliği olan ya da karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan (ALT>2,5 kat artmış) hastalar
- Kalp yetmezliği (New York Kalp Derneği sınıf III, IV) semptomatik hastalar
- Aktif mesane kanseri olan hastalar (pioglitazon kontrendike)
- Gebelik
- Osteoporoz öyküsü olanlar, menopoz sonrası kadınlar gibi kırık riski yüksek olan hastalar veya kırık riskini artıran diğer ilaçları (glukokortikoidler ve PPI'ler gibi) alan hastalar(118)
- Kronik ileri böbrek yetersizliğinde kontrendike değildir fakat ödem riski nedeniyle tercih edilmemelidir.
- Tip 1 diyabetliler
- Maküla ödemi riski bulunan kişiler
- Adolesanlar ve çocuklar (8)

2.1.6.3.6. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Akarboz, saflaştırılmış mikrobiyal kaynaklı bir psödotetrasakkarittir. Sadece gastrointestinal kanalda etki eder ve postprandiyal glukozu düşürür. (119) İntestinal villusları kaplayan enterositlerin fırça sınırındaki α -glukosidaz enzimlerinin aktivitesini yarışmalı olarak inhibe eder. Yüksek afiniteli bağlanma, bu enzimlerin absorpsiyondan önce normal disakkarit ve oligosakkarit substratlarını monosakkaritlere ayırmasını engeller. Bu, karbonhidrat sindiriminin tamamlanmasını bağırsak yolu boyunca daha ileri bir tarihe kadar erteler ve glikoz emiliminin gecikmesine neden olur.(120)Kilo alımına ve hipoglisemiye yol açmazlar. (121)

Bu grupta yer alan ilaçlardan, ülkemiz piyasasında yalnızca akarboz bulunmaktadır. Akarboz'un kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir (STOP-NIDDM Çalışması). Akarboz'un sistemik etkilerinin olmaması bir avantajdır; ancak günde üç kez ana öğünlerden önce almayı

gerektirmesi, glisemiği düşürmede orta etkinlikte olması ve gastrointestinal yan etkileri dolayısıyla hasta uyumunun düşük olması gibi nedenlerle uzun süreli kullanımı zordur. (8)

Yan etkileri

- Gaz diyare, abdominal ağrı
- Karaciğer enzimlerinde yükselme(122)
-

Kontrendikasyonları

- Gebelik ve laktasyon (122)
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Kronik ülserasyon
- Malabsorpsiyon
- Parsiyel barsak obstrüksiyonu
- Siroz(121)

2.1.6.3.7. İnsülin

İnsülin, özellikle yüksek HbA1c düzeyleri olan hastalar için en güçlü glikoz düşürücü ajan olmaya devam etmektedir. İnsülin tedavisine başlamanın önünde zaman kısıtlamaları, hastanın kendi kendine enjeksiyonlardan rahatsızlık duyması ve yeni insülin formülasyonları hakkında sınırlı bilgi dahil olmak üzere birçok engel vardır. (123-125) İnsülin ekleme kararı, reçeteyi yazan hekim ve hasta arasında tartışmayı gerektirecektir; bu karar, hastanın motivasyonu, genel sağlığı, yaşı, hipoglisemi riski ve kardiyorenal komplikasyonlar dikkate alınarak karşılıklı olarak verilmelidir.

İnsülin, glukozun hücre içine girişini sağlar, glikojenin depolanmasını artırır, hepatik glukoz çıkışını baskılar, periferik ve hepatik insülin duyarlılığını artırır, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder.(8)

AACE/ACE kılavuzları, hiperglisemi semptomları olup HbA1c düzeyi >%9 olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak metformin veya diğer glukoz düşürücü ajanlarla kombinasyon halinde bazal insülini ve diğer hastalarda

ikili veya üçlü kombinasyon tedavisi için ek seçenek olarak önermektedir. Spesifik olarak, HbA1c > %8 veya uzun süredir T2DM tanılı olan 2 oral glukoz düşürücü ajan alan hastalarda bazal insülin kullanılması önerilir. (114)

Benzer şekilde ADA, ikili kombinasyon tedavisi için 6 seçenekten biri olarak bazal insülini önerir (yani, monoterapiden yükseltmede veya HbA1c $\geq$ %9 ise başlangıç kombinasyon tedavisinde). Yeni tanı T2DM'li hastalar için ADA, HbA1c $\geq$ %10 olan, kan glukoz seviyesi $\geq$ 300 mg/dL veya belirgin semptomları olan hastalarda başlangıç kombinasyon enjektabl tedavi (yani bazal insülin artı prandiyal insülin, bazal insülin artı bir GLP-1 reseptör agonisti veya karışım insülin) önerir. (115)

İnsülin; hızlı etkili/prandiyal (örneğin lispro, aspart, glulisin), kısa etkili (örneğin regüler insan insülini), orta etkili (örneğin insan izofan [nötr protamin Hagedorn:NPH]) ve karışım formülasyonlarda mevcuttur. Bazal insülinin yoğunlaştırılmasına rağmen hiperglisemik kalan hastalarda tokluk glukoz seviyelerine göre bolus insülin eklenmesi gerekli olabilir. Klinik çalışmalar, prandiyal insülinin kademeli olarak eklenmesinin, düşük hipoglisemi riski ile HbA1c düzeylerini düşürmede etkili olduğunu göstermiştir. (114, 115)

Yan etkileri/Komplikasyonları

- Hipoglisemi
- Hiperinsülinemi
- Ateroskleroz
- Kilo artışı
- Masif hepatomegali
- Ödem
- İnsülin antikorları ve alerji
- Lipoatrofi, lipohipertrofi
- Kanama ve sızma (13, 115)

BÖLÜM 3

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamız ocak 2016 ile mayıs 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Diyabet ve Obezite Polikliniği'nde takip edilmiş olan hastalarla gerçekleştirilmiş olup, Tip 2 Diyabet tanılı ve tedavide metformine ilaveten SGLT-2 inhibitörü grubundan dapagliflozin, empagliflozin ya da GLP-1 analogu olan eksenatid kullanan hastaları içermektedir.

3.2. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu araştırma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi diyabet ve obezite polikliniğine başvuran, tip 2 DM tanılı hastalarda mevcut metformin tedavilerine dapagliflozin 10mg/gün veya empagliflozin 10mg/gün veya eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg olacak şekilde) eklenmesinden 6 ay sonra kilo, BKİ, total yağ oranı, yağsız vücut oranı, kas oranı, abdominal yağ oranı, kol ve bacak yağ oranı dosyalarından kaydedilerek 6 ay içerisinde total vücut yağ oranında azalma olup olmadığı ve yağ dağılımında değişiklik olup olmadığı değerlendirilecektir. Aynı zamanda çalışmamızda hastaların HbA1c düzeyi, açlık kan glukozu, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, gibi diğer metabolik parametreleri de değerlendirdik.

3.3. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamız tek merkezli olarak gerçekleştirilmiş olup diyabet ve obezite polikliniğinde ilk başvuru ve sonrası 6 aylık dönemde stadiometre ile boy, biyoelektriksel empedans yöntemiyle kilo, total yağ oranı, yağsız vücut oranı, kas oranı ve abdominal, kol, bacak yağ oranı ölçümleri yapılmış, HbA1c, açlık kan glukozu, lipid paneli (total kolesterol, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol, trigliserid) bakılmış olan hastaların bilgileri arşiv dosya kayıtları kullanılarak retrospektif kaydedildi.

Hastaların sosyodemografik özellikleri: yaş, cinsiyet, meslek (ev hanımı, memur, serbest meslek, işçi, nitelikli uzman: avukat, doktor, mimar, mühendis), eğitim düzeyi, medeni hâl; çocukluk obezitesi öyküsü; eşlik eden kronik hastalıkları :Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), Kardiyovasküler Hastalık (KVH), Polikistik Over Sendromu (PCOS), Tiroid Hastalığı, Uyku Apne Sendromu (OSAS), Depresyon, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Astım; sigara kullanımı; egzersiz alışkanlıkları; beslenme alışkanlıkları; HbA1c, açlık kan glukozu, total kolesterol, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol, trigliserid düzeyleri; antropometrik ölçümleri (boy, kilo, BKİ) ve tedavi başlangıcındaki boy, vücut ağırlığı (kilo), vücut yağ oranı, yağsız vücut oranı, kas oranı, abdominal yağ, kol ve bacak yağ oranları ölçümleri kaydedildi. Vücut kitle indeksi, Quetelet indeksi kullanılarak hastaların kiloları boylarının karesine bölünerek [ağırlık(kg)/boy² (m²)] hesaplandı.

Antropometrik ölçümlerin yapıldığı günün sabahı en az 8 saatlik gece istirahati sonrası, aç karnına ve boş mesane ile hastalara biyoelektrik impedans analizi uygulandı. İşlemden önce TANİTA cihazı kullanıldı. Bireyin üzerindeki metal süs ve giyim eşyaları çıkarıldı. Bireylerin elbiseli ancak ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış şekilde 76 cihazın alüminyum tabanlıklarına basarak dikey durumda durması istendi. Daha sonra alet açılarak istenen bilgiler (boy, yaş, cinsiyet) girildi ve ölçüm gerçekleştirildi. Tüm bireylerin 8 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde HbA1c, açlık kan glukozu, total kolesterol, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol, trigliserid düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı. Parametrelerin ölçümü Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı.

Çalışmaya diyabet ve obezite polikliniğine başvuran monoterapi (metformin) alan, bilinen tip 2 DM tanılı, BKİ ≥ 25 kg/m² olan, başlangıç HbA1c düzeyi 10'un altında olan ve biyoelektriksel empedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapıp BKİ değeri, kilo ve yağ oranları hesaplanmış , HbA1c düzeyi ve 1 hafta boyunca SMBG (evde glukoz takibi) ile 3 ana öğün öncesi ve yemeklerden 2 saat sonra açlık ve tokluk glukozları ve haftanın 2 günü gece saat 03:00 glukozu takibi sonrası mevcut metformin tedavisine

dapagliflozin 10mg/gün, empagliflozin 10mg/gün, 25 mg/gün veya eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg olacak şekilde) eklenmesi uygun bulunmuş, başvuru sonrası 6 ay yeni tedavi protokollerini uygulamış ve 6 ay sonra tekrar metabolik parametrelerine bakılmış ve biyoelektriksel empedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapıp BKİ değeri, kilo ve yağ oranları hesaplanmış olan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya tip 2 DM tanısı olmayan, BKİ <25 kg/m² olan, HbA1c düzeyi 10'un üzerinde olan, İnsülin kullanımı, obezite tedavisi için ilaç kullanımı (Orlistat, Liraglutid, Lorkaserin, Fentermin, Dietilpropion, Naltrekson/Bupropion gibi) öyküleri olmayan, mevcut metformin tedavisine dapagliflozin, empagliflozin veya eksenatid eklenmesi uygun bulunmamış, başvuru anındaki tedavi değişikliği sonrası 6.ayda metabolik parametrelerine bakılmamış, biyoelektriksel empedans yöntemiyle vücut ağırlığı ve yağ ölçümleri yapıp BKİ değeri, kilo ve yağ oranları hesaplanmamış olan hastalar dahil edilmedi.

İstatistiksel analizde IBM SPSS Statistics 25 programı kullanıldı. Verilerin parametrik olup olmamaları konusunda Kolmogorov Smirnov testi ve Skewness değerlerine göre karar verildi. Tüm analizde parametrik yöntemler kullanıldı, veriler normal dağılmaktadır. SGLT-2 ve Eksenatid kullanan grupların başlangıç kan değerleri arasında farklılık olup olmadığını, başlangıç vücut kütle, toplam ve bölgesel yağ oranları arasında farklılık olup olmadığını gösteren tabloların analizinde bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Anlamlılık en az p<0,05 düzeyinde değerlendirildi. SGLT-2 ve Eksenatid ilaç gruplarının başlangıç ve altıncı ay vücut kütle ve yağ değerleri değişimi üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı, başlangıç ve altıncı ay kan değerleri değişimi üzerindeki etkileri karşılaştırıldığı tablolarda hem gruplar arası hem tekrarlı ölçümleri dikkat alarak yapılmış karışık desen ANOVA testi çıktısı gösterildi.

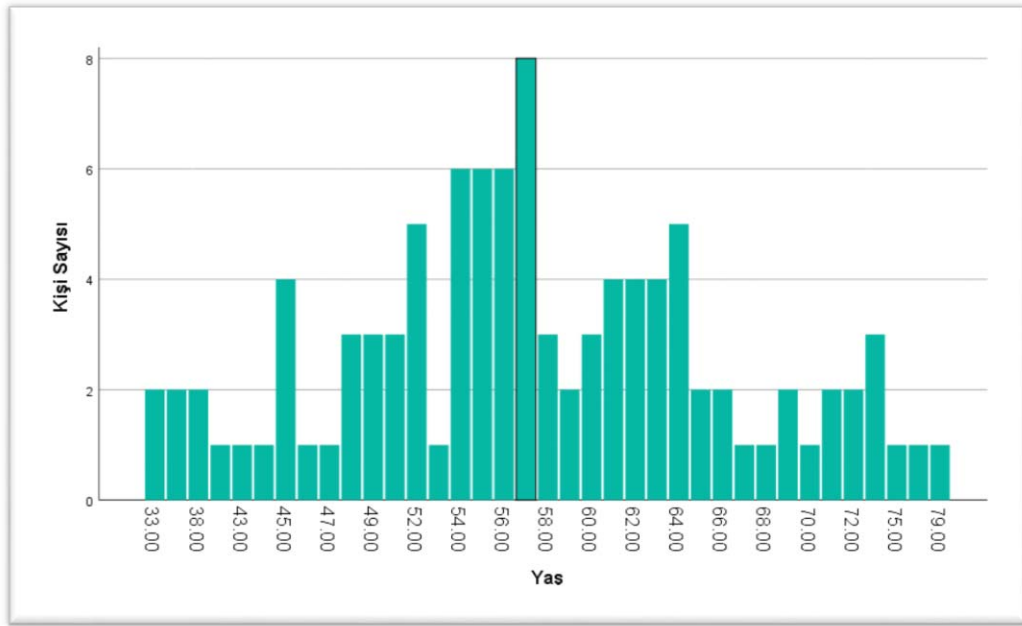
Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı alındı. (Karar No:2021/0277 Tarih:26.05.2021)

BÖLÜM 4

BULGULAR

Çalışma 07.06.2021-30.07.2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi diyabet ve obezite polikliniğinde %79'u (n=79) kadın, %21'i (n=21) erkek olmak üzere toplam 100 olgu ile yapılmıştır.

Şekil 6. Tüm örneklem yaş dağılımı



Örneklemdaki 100 kişinin ortalama yaşı 56.99 dur. Yaş aralığı 33 – 79 arasında değişmektedir.

SGLT-2 inhibitörü kullananların yaş ortalaması 57.70, ekstenatid kullananların yaş ortalaması 56.28 dir.

Tablo 6. Sosyodemografik bilgiler ve araştırma ile ilişkili alışkanlıklar

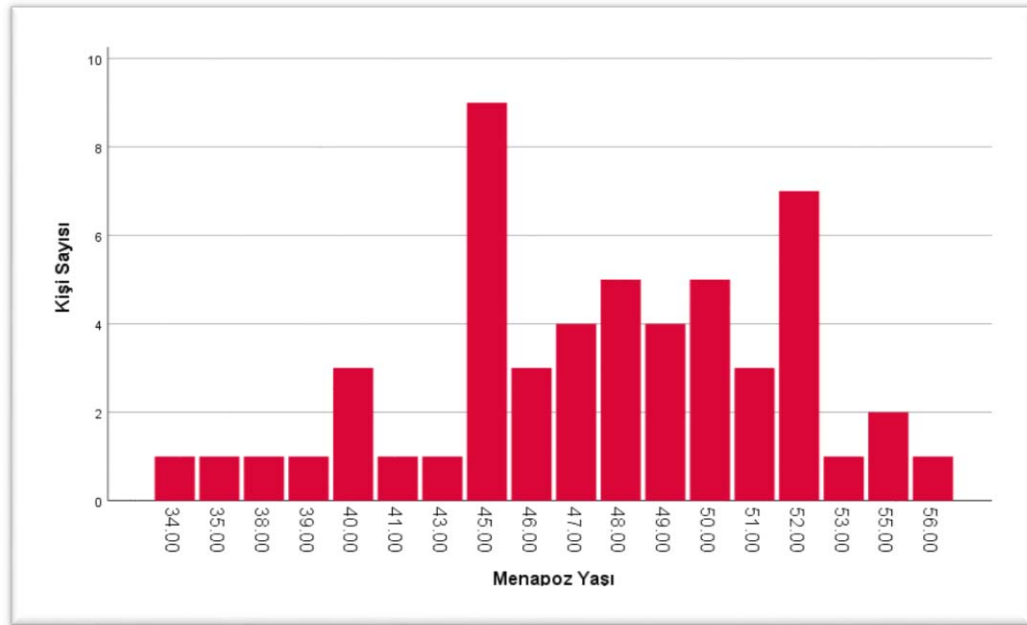
Kişisel Özellikler	Total (SGLT-2+Eksenatid)		SGLT-2		Eksenatid		İstatistik Değerleri	
	n	%	n	%	n	%	X ²	p
Cinsiyet								
Erkek	21	21	17	34	4	8	8.680	0.003**
Kadın	79	79	33	66	46	92		
Meslek								
Ev hanımı	70	70	29	58	41	82	13.952	0.002**
Memur	5	5	3	6	2	4		
Serbest meslek	19	19	16	32	3	6		
İşçi	1	1	1	2	0	0		
Nitelikli uzman	5	5	1	2	4	8		
Eğitim Düzeyi								
Okur-yazar değil	6	6	1	2	5	10	4.311	0.366
İlkokul	51	51	25	50	26	52		
Ortaokul	13	13	7	14	6	12		
Lise	17	17	11	22	6	12		
Üniversite	13	13	6	12	7	14		
Çocukluk Obezitesi								
Var	25	25	11	22	14	28	0.213	0.644
Yok	75	75	39	78	36	72		
Sigara								
Kullanıyor	24	24	11	22	13	26	0.055	0.815
Kullanmıyor	76	76	39	78	37	74		
Medeni Hal								
Bekar	7	7	4	8	3	6	0.286	1.000
Evli	86	86	43	86	43	86		
Boşanmış	7	7	3	6	4	8		
Menapoz								
Var	55	55	24	48	31	62	1.455	0.228
Yok	45	45	26	52	19	38		
Egzersiz Alışkanlığı								
Haftada 30 dk dan az	81	81	36	72	45	90	5.696	0.058
Haftada 3 kez, en az 30 dk	12	12	8	16	4	8		
Haftada 5 kez, en az 30 dk	7	7	6	12	1	2		
Beslenme Alışkanlığı								
3 öğün ve üzeri	93	93	46	92	47	94	0.154	0.695
3 öğünden az	7	7	4	8	3	6		
Ara Öğün Alışkanlığı								
Var	82	82	41	82	41	82	0.000	1.000
Yok	18	18	9	18	9	18		
Gece Yeme Alışkanlığı								
Var	61	61	32	64	29	58	0.168	0.682
Yok	39	39	18	36	21	42		

Continuity Correction, Exact Test, Pearson X² Test, **p<0.01

SGLT-2 inhibitörü ve eksenatid örneklerinde cinsiyet dağılımında farklılık bulunmaktadır ($X^2=8.680$, $p<0.01$). Kadın/Erkek oranı eksenatid grubunda daha yüksektir.

SGLT-2 inhibitörü ve eksenatid örneklerinde meslek dağılımında farklılık bulunmaktadır ($X^2=13.952$, $p<0.01$). Eksenatid grubunda ev hanımı oranının SGLT-2 grubundakinden daha yüksek olduğu, SGLT-2 grubunda ise serbest meslek oranının eksenatid grubundan yüksek olduğu gözlenmektedir.

Şekil 7. Menapoz Yaş Dağılımı



Ortalama menopoz yaşı 42.23. Minimum değer 34 maksimum değer 55 tir.

Tablo 7. Her iki ilaç grubunda kronik hastalık frekansları

Kronik Hastalıklar	Total (SGLT-2+Eksenatid)		SGLT-2		Eksenatid		İstatistik Değerleri	
	n	%	n	%	n	%	X²	p
HT								
Var	63	63	30	60	33	66	0.172	0.679
Yok	37	37	20	40	17	34		
KVH								
Var	12	12	4	8	8	16	0.852	0.356
Yok	88	88	46	92	42	84		
PCOS								
Var	0	0	0	0	0	0	-	-
Yok	100	100	50	100	50	100		
Tiroid								
Var	19	19	13	26	6	12	2.339	0.126
Yok	81	81	37	74	44	88		
OSAS								
Var	5	5	3	6	2	4	-	0.500
Yok	95	95	47	94	48	96		
Depresyon								
Var	9	9	6	12	3	6	-	0.243
Yok	91	91	44	88	47	94		
KOAH								
Var	3	3	1	2	2	4	-	0.500
Yok	97	97	49	98	48	96		
Astım								
Var	9	9	6	12	3	6	-	0.243
Yok	91	91	44	88	47	94		

Continuity Correction, Fisher's Exact Test

SGLT-2 ve eksenatid grupları arasında kronik hastalık oranları açısından farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 8. SGLT-2 ve Eksenatid kullanan grupların başlangıç kan değerlerinin karşılaştırılması

	Total (SGLT-2+Eksenatid)		SGLT-2		Eksenatid		Test Değerleri	
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	t değeri	p değeri
HbA1c	7.04	0.86	7.13	0.85	6.95	0.88	1.01	0.32
Açlık Glukoz	134.35	32.89	135.94	32.96	132.76	33.08	0.48	0.63
Total Kolesterol	202.48	37.69	203.86	33.25	201.10	41.95	0.37	0.72
LDL	123.10	30.65	125.80	26.18	120.40	34.60	0.88	0.38
HDL	47.84	11.14	47.86	10.36	47.82	11.97	0.02	0.99
Trigliserid	153.11	62.67	151.02	54.61	155.20	70.31	-0.32	0.74

Bağımsız Örneklem t Testi

SGLT-2 ve eksenatid kullanan grupların başlangıç kan değerleri (HbA1c, Açlık kan glukoz, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid değerleri) arasında önemli farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 9. SGLT-2 ve Eksenatid kullanan grupların başlangıç vücut kütle ve yağ değerlerinin karşılaştırılması

	Total (SGLT-2+Eksenatid)		SGLT-2		Eksenatid		Test Değerleri	
	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	Ort.	Std. Sapma	t değeri	p değeri
Kilo	99.44	17.05	92.6	16.91	106.27	14.36	-4.358	0.000***
BKİ	38.59	6.51	35.26	6.03	41.92	5.17	-5.93	0.000***
Total Yağ Oranı	38.51	7.14	35.25	7.6	41.78	4.87	-5.11	0.000***
Yağsız Vücut Oranı	61.49	7.15	64.75	7.6	58.23	4.87	5.11	0.000***
Kas Oranı	58.40	6.80	61.5	7.24	55.3	4.63	5.1	0.000***
Abdominal Yağ Oranı	15.87	3.49	15.34	3.72	16.42	3.19	-1.567	0.120
Kol Yağ Oranı	5.93	2.04	4.95	1.87	6.90	1.72	-5.432	0.000***
Bacak Yağ Oranı	16.70	4.50	14.97	4.77	18.44	3.46	-4.177	0.000***

*Bağımsız Örneklem t Testi, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.*

Eksenatid kullanan grubun başlangıç kilosu (106.27) SGLT-2 kullanan grubun başlangıç kilosundan (92.60) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $t=-4.358$, $p<0.001$.

Eksenatid kullanan grubun başlangıç BKİ değeri (41.92) SGLT-2 kullanan grubun başlangıç BKİ değerinden (35.26) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $t=-5.93$, $p<0.001$.

Eksenatid kullanan grubun başlangıç total yağ oranı (41.78) SGLT-2 kullanan grubun başlangıç total yağ oranından (35.25) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $t=-5.11$, $p<0.001$.

Eksenatid kullanan grubun başlangıç yağsız vücut oranı (58.23) SGLT-2 kullanan grubun başlangıç yağsız vücut oranından (64.75) istatistiki olarak önemli seviyede daha düşüktür, $t=5.11$, $p<0.001$.

Eksenatid kullanan grubun başlangıç kas oranı (55.30) SGLT-2 kullanan grubun başlangıç kas oranından (61.50) istatistiki olarak önemli seviyede daha düşüktür, $t=5.10$, $p<0.001$.

Eksenatid kullanan grubun başlangıç kol yağ oranı (6.90) SGLT-2 kullanan grubun başlangıç kol yağ oranından (4.95) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $t=-5.432$, $p<0.001$.

Eksenatid kullanan grubun başlangıç bacak yağ oranı (18.44) SGLT-2 kullanan grubun başlangıç bacak yağ oranından (14.965) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $t=-4.177$, $p<0.001$.

Tablo 10. Vücut kütle ve yağ değerleri için gruplar arası ve tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılması

		Başlangıç	6. Ay	F değeri	p değeri	Etki Büyüklüğü
Kilo	Genel	99.44	94.26	118.523	0.000***	0.547
Kilo*Grup	SGLT-2	92.61	89.29	15.349	0.000***	0.135
	Eksenatid	106.27	99.23			
BKİ	Genel	38.59	36.56	118.76	0.000***	0.55
BKİ *Grup	SGLT-2	35.26	33.97	15.90	0.000***	0.14
	Eksenatid	41.92	39.15			
Total Yağ Oranı	Genel	38.51	37.23	19.27	0.000***	0.16
Total Yağ Oranı*Grup	SGLT-2	35.25	34.98	6.305	0.014*	0.061
	Eksenatid	41.78	39.48			
Yağsız Vücut Oranı	Genel	61.49	62.76	19.00	0.000***	0.16
Yağsız Vücut Oranı*Grup	SGLT-2	64.75	65.00	6.289	0.014*	0.061
	Eksenatid	58.23	60.52			
Kas Oranı	Genel	58.40	59.60	18.54	0.000***	0.16
Kas Oranı*Grup	SGLT-2	61.50	61.73	6.229	0.014*	0.060
	Eksenatid	55.47	57.47			
Abdominal Yağ Oranı	Genel	15.88	15.64	1.20	0.277	0.012
Abdominal Yağ Oranı*Grup	SGLT-2	15.34	15.57	4.81	0.031*	0.047
	Eksenatid	16.42	15.71			
Kol Yağ Oranı	Genel	5.93	5.53	41.558	0.000***	0.298
Kol Yağ Oranı*Grup	SGLT-2	4.95	4.79	15.874	0.000***	0.139
	Eksenatid	6.90	6.26			
Bacak Yağ Oranı	Genel	16.70	16.17	17.294	0.000***	0.15
Bacak Yağ Oranı*Grup	SGLT-2	14.96	14.84	10.123	0.002**	0.09
	Eksenatid	18.44	17.49			

*Tekrarlı Ölçüm ANCOVA Testi, Bağımlı Örneklem t Testi, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.*

Başlangıç kilosu (99.44) 6. Ay kilosundan (94.26) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $F(1,98)=118.523$, $p<0.001$. Eksenatidin kiloyu düşürmede istatistiki olarak daha etkili olduğu bulunmuştur, $F(1,98)=15.349$, $p<0.001$.

Başlangıç BKİ değeri (38.59) 6. Ay BKİ değerinden (36.56) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $F(1,98)=118.76$, $p<0.001$. Eksenatidin BKİ'ni düşürmede istatistiki olarak daha etkili olduğu bulunmuştur, $F(1,98)=15.90$, $p<0.001$.

Bundan sonraki analizlerde başlangıç BKİ değerinin karıştırıcı etkisini ortadan kaldırmak için ANCOVA testi uygulanmış ve başlangıç BKİ değeri kovaryans olarak alınmıştır.

Başlangıç toplam yağ oranı (38.51) 6. Ay toplam yağ oranından (37.23) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $F(1,98)=19.27$, $p<0.001$. Eksenatidin toplam yağ oranını düşürmede istatistiki olarak daha etkili olduğu bulunmuştur, $F(1,97)=6.305$, $p<0.05$.

Başlangıç yağsız vücut oranı (61.49) 6. Ay yağsız vücut oranından (62.76) istatistiki olarak önemli seviyede daha düşüktür, $F(1,98)=19.00$, $p<0.001$. Eksenatidin yağsız vücut oranını artırmada istatistiki olarak daha etkili olduğu bulunmuştur, $F(1,97)=6.289$, $p<0.05$.

Başlangıç kas oranı (58.40) 6. Ay kas oranından (59.60) istatistiki olarak önemli seviyede daha düşüktür, $F(1,98)=18.54$, $p<0.001$. Eksenatidin kas oranını artırmada istatistiki olarak daha etkili olduğu bulunmuştur, $F(1,97)=6.229$, $p<0.05$.

Toplam örnekleme başlangıç ve 6. Ay abdominal yağ oranında önemli değişiklik yoktur, $p>0.05$. Eksenatid abdominal yağ oranını azaltmada istatistiki olarak daha etkilidir, $F(1,98)=4.808$, $P<0.05$.

Başlangıç kol yağ oranı (5.93) 6. Ay kol yağ oranından (5.53) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $F(1,98)=41.558$, $p<0.001$. Eksenatid kol yağ oranını azaltmada istatistiki olarak daha etkilidir, $F(1,98)=15.874$, $P<0.001$.

Başlangıç bacak yağ oranı (16.70) 6. Ay bacak yağ oranından (16.17) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $F(1,98)=17.294$, $p<0.001$. Eksenatid bacak yağ oranını azaltmada istatistiki olarak daha etkilidir, $F(1,98)=10.123$, $P<0.01$.

Tablo 11. Kan değerleri için gruplar arası ve tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılması

	Gruplar	Başlangıç	6. Ay	F değeri	p değeri	Etki Büyüklüğü
HbA1c	Genel	7.04	6.59	34.85	0.000***	0.262
HbA1c*Grup	SGLT-2	7.13	6.72	0.36	0.548	0.004
	Eksenatid	6.95	6.46			
Açlık Glukoz	Genel	134.35	121.59	17.19	0.000***	0.149
Açlık Glukoz*Grup	SGLT-2	135.94	122.28	0.09	0.771	0.001
	Eksenatid	132.76	120.90			
Total Kolesterol	Genel	202.48	196.49	3.17	0.078	0.031
Total Kolesterol*Grup	SGLT-2	203.86	198.84	0.08	0.774	0.001
	Eksenatid	201.10	194.14			
LDL	Genel	123.10	118.32	2.53	0.115	0.025
LDL*Grup	SGLT-2	125.80	120.54	0.03	0.873	0.000
	Eksenatid	120.40	116.10			
HDL	Genel	47.84	49.14	6.11	0.015*	0.059
HDL*Grup	SGLT-2	47.86	49.80	1.48	0.227	0.015
	Eksenatid	47.82	48.48			
Trigliserid	Genel	153.11	141.92	4.50	0.036*	0.044
Trigliserid*Grup	SGLT-2	151.02	142.12	0.19	0.665	0.002
	Eksenatid	155.20	141.72			

*Tekrarlı Ölçüm ANOVA Testi, Bağımlı Örneklem t Testi, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.*

Başlangıç HbA1c değeri (7.04) 6. Ay HbA1c değerinden (6.59) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $F(1,98)=34.85$, $p < 0.001$. Ancak bir ilaç grubunun diğerinden daha etkili olduğu söylenemez, $p > 0.05$.

Başlangıç açlık glukoz değeri (134.35) 6. Ay açlık glukoz değerinden (121.59) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $F(1,98)=17.19$, $p < 0.001$. Ancak bir ilaç grubunun diğerinden daha etkili olduğu söylenemez, $p > 0.05$.

Başlangıç HDL değeri (47.84) 6. Ay HDL değerinden (49.14) istatistiki olarak önemli seviyede daha düşüktür, $F(1,98)=6.11$, $p < 0.05$. Ancak bir ilaç grubunun diğerinden daha etkili olduğu söylenemez, $p > 0.05$.

Başlangıç trigliserid değeri (153.11) 6. Ay trigliserid değerinden (141.92) istatistiki olarak önemli seviyede daha yüksektir, $F(1,98)=4.50$, $p<0.05$. Ancak bir ilaç grubunun diğerinden daha etkili olduğu söylenemez, $p>0.05$.



BÖLÜM 5

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1.TARTIŞMA

Çalışmamızda Tip 2 DM hastalarında SGLT-2 inhibitörleri ve eksenatid kullanımı ile anlamlı kilo kaybı sağlandığı, eksenatidin kilo kaybı açısından istatistiksel olarak daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Literatüre bakıldığında SGLT-2 inhibitörleri ve eksenatid kullanımının birlikte değerlendirildiği birçok çalışmada Tip 2 DM hastalarında iki ilaç grubunun da anlamlı kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir.(126-132) Bu çalışmaların çoğunda iki grup arasında kilo kaybı açısından anlamlı farklılık saptanmamış olsa da; DURATİON-8’de (131) dapagliflozin ile, Potts ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (133) ve Lazzaroni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eksenatid ile daha belirgin kilo kaybı görülmüştür.

SGLT-2 inhibitörlerinin tek başına incelendiği literatürdeki birçok çalışmada dapagliflozin (63, 134, 135), empagliflozin (136, 137) ve her ikisi ile (138, 139) çalışmamızla uyumlu olarak anlamlı kilo kaybı olduğu gösterilmiştir.

Eksenatid ile yapılan çalışmalarda da çalışmamızla uyumlu olacak şekilde eksenatidin Tip 2 DM’li hastalarda anlamlı kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir. (140-143)

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörleri ve eksenatid kullanımı ile BKİ’de anlamlı azalma görülmüş olup, eksenatidin BKİ’ni düşürmede istatistiksel olarak daha etkili olduğu bulunmuştur. Literatüre bakıldığında Roussou ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde her iki ilaç grubu ile BKİ’de anlamlı azalma gösterilmiştir.(132) SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalardan Tobita ve arkadaşlarının dapagliflozin ile yapmış olduğu çalışmada(134) dapagliflozin ile, SUPER GATE çalışmasında (137) empagliflozin ile BKİ’nin azaldığı gösterilmiştir. Eksenatid ile yapılan çalışmalarda da BKİ’de azalma gösterilmiştir. (141, 142)

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörleri ve eksenatid kullanımı ile toplam yağ oranı, kol ve bacak yağ oranında azalma gösterilmiş olup, yağsız vücut ve

kas oranında artış gösterilmiştir. Eksenatidin toplam yağ oranını, abdominal yağ oranını, kol ve bacak yağ oranını azaltmada ve yağsız vücut oranını ve kas oranını artırmada istatistiksel olarak daha etkili olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamız sonucunda SGLT-2 inhibitörleri ile abdominal yağ oranında azalma gösterilememiştir. Literatüre bakıldığında Sargeant ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SGLT-2 inhibitörleri ve eksenatid ile yağ kütlesinde azalma saptanmış olup, yağ kütlesindeki değişim açısından gruplar arası anlamlı fark olmadığı ortaya konmuştur.(129) Çalışmamızda da her iki ilaç grubu ile toplam yağda azalma gösterilmiş ve eksenatidin toplam yağ oranını azaltmada istatistiksel olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir. Roussou ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada vücut kompozisyonunun (yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, toplam vücut suyu, bel çevresi) GLP-1 analogları ile değişmediği, SGLT-2 inhibitörleri ile toplam vücut suyunun azaldığı gözlenmiştir.(132) Bu bulgular çalışmamız ile uyumlu değildir; çalışmamızda her iki ilaç grubu ile toplam yağda azalma, yağsız vücut kütlesinde artış gösterilmiştir. Eksenatidin toplam yağdaki azalma, yağsız vücut kütlesindeki artış açısından istatistiksel olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalar sonucunda dapagliflozin ve empagliflozinin toplam yağda azalmaya (63, 126, 134, 136, 138), visseral yağda azalmaya (63, 136, 143), bel ve/veya kalça çevresinde azalmaya (134, 136, 137) ve kas kütlesinde artışa (134) neden olduğu, yağsız vücut kütlesinde değişim gözlenmediği(134, 138) gösterilmiştir. Eksenatid ile yapılan çalışmalarda toplam yağda azalma (142, 143), subkutan ve visseral yağda azalma (143) ve kas kütlesinde değişimin olmadığı (142) gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda abdominal yağ oranı biyoelektriksel empedans yöntemiyle ölçülmüş olup visseral yağdaki değişim, bel ve/veya kalça çevresindeki değişim değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin) ve eksenatid ile metabolik kan parametrelerinden HbA1c, açlık kan glukozu, trigliseridin her iki ilaç grubunda da azaldığı, HDL-kolesterolün arttığı, total kolesterol ve LDL-kolesterolün değişmediği gösterilmiş olup SGLT-2 inhibitörleri ile eksenatid arasında kan parametreleri değişimi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatür incelendiğinde HbA1c'deki değişimi inceleyen SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin) ve eksenatid ile yapılan çalışmalar sonucunda her iki ilaç grubu (126-128, 131), dapagliflozin (135), empagliflozin (137), dapagliflozin ve empagliflozin (139) ve eksenatid ile (142, 144, 145) HbA1c'de anlamlı azalmayı gösteren çok sayıda çalışma vardır. SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin) ve eksenatidi birlikte değerlendiren çalışmalarda, bizim çalışmamızda da olduğu gibi HbA1c'yi düşürme açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Literatürde SGLT-2 inhibitörleri ile eksenatidin açlık kan glukozu üzerine etkisini değerlendiren çalışmalardan Roussou ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, her iki grupta da açlık kan glukozunun azaldığı, eksenatid grubunda daha fazla azalma olduğu ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir.(132) Empagliflozinin değerlendirildiği SUPER GATE çalışmasında da açlık kan glukozunda anlamlı azalma gösterilmiştir.(137) Bizim çalışmamızda ise SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin) ve eksenatid ile açlık kan glukozunda azalma gösterilmiş olup açlık kan glukozu üzerine etki açısından gruplar arası anlamlı farklılık gösterilememiştir.

Literatürdeki SGLT-2 inhibitörleri ve eksenatid ile yapılan çalışmalar incelendiğinde total kolesterolün; Katsuyama ve arkadaşlarının çalışmasında dapagliflozin ve empagliflozin tedavisi ile değişmediği (139), Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında SGLT-2 inhibitörleri arasında en fazla empagliflozin ile artış gösterdiği (146), Çalapkulu ve arkadaşlarının (147) çalışmasında dapagliflozin ile azaldığı ve Sun ve arkadaşlarının (148) yaptığı çalışmada ise eksenatid ile azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da total kolesterolde anlamlı değişim saptanamamıştır.

Literatür incelendiğinde LDL-kolesterolün eksenatid tedavisi (126, 148), empagliflozin tedavisi (137), dapagliflozin tedavisi (147) ile azaldığını, dapagliflozin ve empagliflozin tedavisi ile de değişmediğini (139) gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise LDL-kolesterol seviyesinde her iki ilaç grubunda da anlamlı değişim gözlenmemiştir.

Literatür incelendiğinde HDL-kolesterolün SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin) tedavisi ile arttığını(132, 146) ve değişmediğini(139) gösteren çalışmaların yanında, eksenatid tedavisi ile değişmediğini (148) gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise her iki ilaç grubunda da HDL-kolesterolde anlamlı artış görülüp HDL-kolesterolü artırma açısından bir ilaç grubunun diğerinden daha etkili olduğunun söylenemeyeceği sonucu çıkarılmıştır.

SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin) ve eksenatid ile lipid profilindeki değişiminin de incelendiği çalışmalara bakılacak olursa trigliserid düzeyinin eksenatid (127, 148), dapagliflozin ve empagliflozin (146), dapagliflozin tedavisi ile azaldığını (147) bunun yanında dapagliflozin ve empagliflozin tedavisi ile değişmediğini (139) gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise her iki ilaç grubunda da trigliseridde anlamlı azalma görülmüş olup trigliseridi azaltma açısından bir ilaç grubunun diğerinden daha etkili olduğunun söylenemeyeceği sonucu çıkarılmıştır.

Çalışmamızın verilerinin toplanması esnasında çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların antihiperlipidemik ilaç kullanım durumları kaydedilmediği için lipid profilindeki değişimin çalışmamızda değerlendirdiğimiz SGLT-2 inhibitörlerinden dapagliflozin, empagliflozin ve GLP-1 analoglarından eksenatid kullanımına bağlanması mümkün değildir.

5.2. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışma diyabet ve obezite polikliniğinde kısıtlı bir hasta grubuyla yapılmıştır. Dosyalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda belirlenen kriterlere göre kısıtlı sayıda hastaya ulaşmamız bazı sonuçların istatistiksel olarak anlamsız bulunmasına yol açmış olabilir. Hastalara standart beslenme ve egzersiz önerilerinde bulunulmuş, iki haftada bir

yapılan takiplerle uyumları değerlendirilmiştir fakat standart bir beslenme ve egzersiz programı her hastaya uygulanamadığından istatistiği olumsuz etkilemiş olabilir. Çalışmamızın verilerinin toplanması esnasında çalışmaya dahil edilen hastaların antihiperlipidemik ilaç kullanım durumları kaydedilmediği için lipid profilindeki değişimin çalışmamızda değerlendirdiğimiz SGLT-2 inhibitörlerinden dapagliflozin, empagliflozin ve GLP-1 analoglarından eksenatidin lipid profiline etkisini değerlendirme açısından kısıtlayıcı olmaktadır; söz konusu ilaç gruplarında lipid panelindeki değişimlerin bu ilaçlara bağlanması mümkün değildir.

5.3. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut çalışmalar sonucunda SGLT-2 inhibitörlerinin (dapagliflozin, empagliflozin) ve GLP-1 analogu olan eksenatidin kilo kaybı, yağ kütlesi ve yağ oranını azaltmada etkili olduğu bilinmektedir. Bu iki ilaç grubunun vücut kompozisyonuna (özellikle yağ dağılımına) etkisinin araştırıldığı çalışmamızda literatürle uyumlu olarak SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin) ve eksenatidin kilo kaybı, toplam yağ oranında azalma sağladığı gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörlerinin abdominal yağda anlamlı değişime yol açmadığı fakat eksenatidin abdominal yağ oranında anlamlı azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.

KAYNAKÇA

1. Care D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2006;37(Suppl 1):S81-S90.
2. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2019;13(1):364-72.
3. Pfeiffer AF, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(5):69-81; quiz 2.
4. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2019;131(Suppl 1):6-15.
5. Genuth SM, Palmer JP, Nathan DM. Classification and Diagnosis of Diabetes. 3rd ed: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), Bethesda (MD); 2018 2018.
6. J.Wareham NG. Epidemiology of diabetes. *Medicine*. 2014;42(12):698-712.
7. Pippitt K, Li M, Gurgle HE. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *American family physician*. 2016;93(2):103-9.
8. Prof. Dr. Serpil SALMAN PDCY, Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU, Prof. Dr. Esen AKBAY, Prof. Dr. Hasan A. ALTINBAŞ, Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ, Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU, Prof. Dr. Mustafa CESUR, Prof. Dr. Bekir ÇAKIR, Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN, Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ, Prof. Dr. Hatice Sebila DÖKMETAS, Prof. Dr. Reyhan ERSOY, Prof. Dr. Mustafa Sait GÖNEN, Doç. Dr. Mine ADAŞ, Doç. Dr. Ethem Turgay CERİT, Doç. Dr. Evrim ÇAKIR, Doç. Dr. İlkey ÇAKIR, Doç. Dr. Selda GEDİK ÇELİK, Doç. Dr. Nurdan GÜL, Uz. Dr. Arzu OR KOCA, Dyt. Dr. Cemile İDİZ, Prof. Dr. İlhan SATMAN, Prof. Dr. Sema AKALIN, Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ, Prof. Dr. Neşe Ersöz GÜLÇELİK, Prof. Dr. Serdar GÜLER, Prof. Dr. Hasan İLKÖVA, Prof. Dr. Kubilay KARŞIDAĞ, Prof. Dr. Mustafa KUTLU, Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR, Prof. Dr. Emel ÖZER, Prof. Dr. Y. Alper SÖNMEZ, Prof. Dr. Tamer TETİKER, Prof. Dr. İlhan YETKİN, Doç. Dr. Sinem KIYICI, Doç. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM, Doç. Dr. Ferit Kerim KÜÇÜKLER, Doç. Dr. Meral MERT, Doç. Dr. Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK, Diab. Hem. Elif BAĞDEMİR. DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU. 2020.
9. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S66-S76.
10. Turan E, Kulaksızoğlu M. Tip 2 diyabet tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015;31(ek sayı):86-94.
11. Okburan G, Büyükkaragöz AH. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliği-Beslenme ve Fiziksel Aktivite. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2018;46(3):294-302.
12. TÜMER G, ÇOLAK R. Tip 2 diabetes mellitusda tıbbi beslenme tedavisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;29(1s):12-5.
13. Thrasher J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *The American journal of cardiology*. 2017;120(1):S4-S16.
14. Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2013;5(1):1-15.

15. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000;49(12):2063-9.
16. Group UPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
17. Ito H, Ishida H, Takeuchi Y, Antoku S, Abe M, Mifune M, et al. Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & metabolism*. 2010;7(1):1-9.
18. Zonszein J, Groop P-H. Strategies for diabetes management: using newer oral combination therapies early in the disease. *Diabetes therapy*. 2016;7(4):621-39.
19. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(5):262-9.
20. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes care*. 2010;33(2):428-33.
21. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell metabolism*. 2006;3(3):153-65.
22. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
23. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(10):566-92.
24. Madsbad S. Review of head- to- head comparisons of glucagon- like peptide- 1 receptor agonists. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(4):317-32.
25. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1301-10.
26. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *The Lancet*. 2008;372(9645):1240-50.
27. Ji L, Onishi Y, Ahn CW, Agarwal P, Chou CW, Haber H, et al. Efficacy and safety of exenatide once- weekly vs exenatide twice- daily in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(1):53-61.
28. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clinical therapeutics*. 2012;34(6):1247-58. e22.
29. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2247-57.
30. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311-22.

31. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
32. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse effects of GLP-1 receptor agonists. *The review of diabetic studies: RDS*. 2014;11(3):202.
33. Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Brook RD, Zhong J, et al. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. *American journal of hypertension*. 2014;27(1):130-9.
34. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2015;48(1):107-15.
35. <byetta-epar-product-information_en.pdf>.
36. Tseng C-C, Zhang X-Y, Wolfe MM. Effect of GIP and GLP-1 antagonists on insulin release in the rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1999.
37. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):150-6.
38. Feng X, Cai A, Dong K, Chaing W, Feng M, Bhutada NS, et al. Assessing pancreatic cancer risk associated with dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: data mining of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Journal of Pharmacovigilance*. 2013:1-7.
39. Collins L, Costello RA. *Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists*: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020 2020.
40. Unger JR, Parkin CG. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: Differentiating the new medications. *Diabetes Ther*. 2011;2(1):29-39.
41. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):150-6.
42. Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, DeNicola MM, Yeh MW. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):121-31.
43. Latif W, Lambrinos KJ, Rodriguez R. Compare And Contrast the Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP1RAs). *StatPearls [Internet]*. 2021.
44. Zhang X, Zhao Q. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2016;34(2):167-75.
45. Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert opinion on drug safety*. 2015;14(4):505-24.
46. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):232-42.
47. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(14):1317-26.
48. White W, Pratley R, Fleck P, Munsaka M, Hisada M, Wilson C, et al. Cardiovascular safety of the dipetidyl peptidase- 4 inhibitor alogliptin in

- type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(7):668-73.
49. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2010;35(9):509-13.
 50. Lyseng-Williamson KA, Yang LP. Saxagliptin: a guide to its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2014;30(3):92-9.
 51. Whalen K, Sando KR. Linagliptin (Tradjenta) for the treatment of diabetes mellitus. *American family physician*. 2012;86(12):1144-8.
 52. Appel SJ. Tapping incretin-based therapy for type 2 diabetes. *Nursing2020*. 2011;41(3):49-51.
 53. Fala L. Nesina, Kazano, and Oseni: Three Alogliptin-Based Agents Approved for the Treatment of Type 2 Diabetes. 2014.
 54. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(9):794-7.
 55. Kawaguchi Y, Shimauchi R, Nishibori N, Kawashima K, Oshitani S, Fujiya A, et al. Dipeptidyl peptidase- 4 inhibitors- associated bullous pemphigoid: A retrospective study of 168 pemphigoid and 9,304 diabetes mellitus patients. *Journal of diabetes investigation*. 2019;10(2):392-8.
 56. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
 57. Blonde L, Montanya E. Comparison of liraglutide versus other incretin- related anti- hyperglycaemic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14:20-32.
 58. Göksu UA, Aysun Ü. Diabetes Mellitus Tip 2'de İnkretin Temelli Tedaviler. *Kafkas Journal of Medical Sciences*. 7(2):174-80.
 59. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice*. 2008;14(6):782-90.
 60. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA, Norton L. Novel hypothesis to explain why SGLT-2 inhibitors inhibit only 30–50% of filtered glucose load in humans. *Diabetes*. 2013;62(10):3324-8.
 61. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(9):691-700.
 62. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013;382(9896):941-50.
 63. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde A, Sjöström C, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(2):159-69.

64. Dandona P, Chaudhuri A. Sodium- glucose co- transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: An overview for the primary care physician. *International journal of clinical practice*. 2017;71(5):e12937.
65. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28.
66. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *European heart journal*. 2016;37(19):1526-34.
67. Ndefo UA, Anidiobi NO, Basheer E, Eaton AT. Empagliflozin (Jardiance): a novel SGLT-2 inhibitor for the treatment of type-2 diabetes. *Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40(6):364.
68. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):323-34.
69. Plosker GL. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014;74(7):807-24.
70. AstraZeneca Pharmaceuticals L. Prescribing information: FARXIGA®(dapagliflozin) tablets, for oral use. 2019.
71. Scheen AJ. SGLT-2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert opinion on drug safety*. 2015;14(12):1879-904.
72. Food, Administration D. Drug safety communication: FDA revises labels of SGLT-2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. May 2015. 2017.
73. Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, Rosenberger C, Abassi Z. Potential hypoxic renal injury in patients with diabetes on SGLT-2 inhibitors: caution regarding concomitant use of NSAIDs and iodinated contrast media. *Diabetes Care*. 2017;40(4):e40-e1.
74. Food U, Administration D. Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT-2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [Internet], 15 May 2015. Available from (below)-accessed. 2015;21.
75. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocrine Practice*. 2016;22(6):753-62.
76. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondy N, Desai M, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS- R trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(7):926-35.
77. Kohler S, Salsali A, Hantel S, Kaspers S, Woerle HJ, Kim G, et al. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Clinical therapeutics*. 2016;38(6):1299-313.
78. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT-2 inhibitors. *Diabetes care*. 2015;38(9):1638-42.
79. Melander A. Clinical pharmacology of sulfonylureas. *Metabolism*. 1987;36(2):12-6.

80. Campbell RK. Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Annals of pharmacotherapy*. 1998;32(10):1044-52.
81. Hellman B, Täljedal I. Effects of sulfonylurea derivatives on pancreatic β -cells. *Insulin II* Hasselblatt, A, and Bruchhausen, F V, Eds Berlin, Springer-Verlag. 1975:175-94.
82. Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non—insulin-department diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*. 1997;157(8):836-48.
83. Abrahamsson H, Berggren P-O, Rorsman P. Direct measurements of increased free cytoplasmic Ca^{2+} in mouse pancreatic β -cells following stimulation by hypoglycemic sulfonylureas. *FEBS letters*. 1985;190(1):21-4.
84. Goldfine I, Iwamoto Y, Pezzino V, Trischitta V, Purrello F, Vigneri R. Effects of biguanides and sulfonylureas on insulin receptors in cultured cells. *Diabetes Care*. 1984;7:54-8.
85. Marshall A, Gingerich RL, Wright PH. Hepatic effect of sulfonylureas. *Metabolism*. 1970;19(12):1046-52.
86. Groop LC, Groop P-H, Stenman S, Saloranta C, Tötterman K-J, Fyhrquist F, et al. Do sulfonylureas influence hepatic insulin clearance? *Diabetes care*. 1988;11(8):689-90.
87. Kolterman O, Gray R, Shapiro G, Scarlett J, Griffin J, Olefsky J. The acute and chronic effects of sulfonylurea therapy in type II diabetic subjects. *Diabetes*. 1984;33(4):346-54.
88. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes care*. 1992;15(6):737-54.
89. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 1999;131(4):281-303.
90. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 2010;33(8):1859-64.
91. Ayvaz G, Kan E, Ayvaz G. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi. *Diyabet ve Obezite*. 2010;8.
92. Kristensen M, Hansen JM. Accumulation of chlorpropamide caused by dicoumarol. *Acta medica scandinavica*. 1968;183(1- 6):83-6.
93. Christensen LK, Skovsted L. Inhibition of drug metabolism by chloramphenicol. *The Lancet*. 1969;294(7635):1397-9.
94. Petitpierre B, Perrin L, Rudhardt M, Herrera A, Fabre J. Behaviour of chlorpropamide in renal insufficiency and under the effect of associated drug therapy. *International journal of clinical pharmacology, therapy and toxicology*. 1972;6(2):120-4.
95. Syvälahti E, Pihlajamäki K, Iisalo E. Rifampicin and drug metabolism. *The Lancet*. 1974;304(7874):232-3.
96. Pogátsa G, Koltai MZ, Balkányi I, Dévai J, Kiss V. Effects of various hypoglycaemic sulphonylureas on the cardiotoxicity of glycosides. *European journal of clinical pharmacology*. 1985;28(4):367-70.
97. Kristensen M, Hansen JM. Potentiation of the tolbutamide effect by dicoumarol. *Diabetes*. 1967;16(4):211-4.
98. Christensen LK, Hansen JM, Kristensen M. Sulphaphenazole-induced hypoglycaemic attacks in tolbutamide-treated diabetics. *The Lancet*. 1963;282(7321):1298-301.

99. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Antihyperglycaemic agents. Drug safety. 1995;12(1):32-45.
100. Marchetti P, Navalesi R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of oral hypoglycaemic agents. Clinical pharmacokinetics. 1989;16(2):100-28.
101. Roberge RJ, Kaplan R, Frank R, Fore C. Glyburide-ciprofloxacin interaction with resistant hypoglycemia. Annals of emergency medicine. 2000;36(2):160-3.
102. Self TH, Tsiu SJ, Fowler Jr JW. Interaction of rifampin and glyburide. Chest. 1989;96(6):1443-5.
103. Robert HR. Glucose control and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 1996;124(1_Part_2):97-103.
104. Melander A. Oral antidiabetic drugs: an overview. Diabetic medicine. 1996;13:143-7.
105. Weissman PN, Shenkman L, Gregerman RI. Chlorpropamide hyponatremia: drug-induced inappropriate antidiuretic-hormone activity. New England Journal of Medicine. 1971;284(2):65-71.
106. Kadowaki T, Hagura R, Kajinuma H, Kuzuya N, Yoshida S. Chlorpropamide-induced hyponatremia: incidence and risk factors. Diabetes Care. 1983;6(5):468-71.
107. Jackson JE, Bressler R. Clinical pharmacology of sulphonylurea hypoglycaemic agents: part 1. Drugs. 1981;22(3):211-45.
108. Jackson JE, Bressler R. Clinical pharmacology of sulphonylurea hypoglycaemic agents: part 2. Drugs. 1981;22(4):295-320.
109. Harrigan RA, Nathan MS, Beattie P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity, and treatment. Annals of emergency medicine. 2001;38(1):68-78.
110. Monsalve FA, Pyarasani RD, Delgado-Lopez F, Moore-Carrasco R. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. Mediators of inflammation. 2013;2013.
111. Fùchtenbusch M, Standl E, Schatz H. Clinical efficacy of new thiazolidinediones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Experimental and clinical endocrinology & diabetes. 2000;108(03):151-63.
112. Holman R, Retnakaran R, Farmer A, Stevens R. PROactive study. The Lancet. 2006;367(9504):25-6.
113. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N engl J med. 2016;374:1321-31.
114. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary. Endocrine Practice. 2016;22(1):84-113.
115. Association AD. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Diabetes care. 2017;40(Supplement 1):S64-S74.
116. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. New England Journal of Medicine. 2007;356(24):2457-71.
117. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn A-R, investigators P. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients

- with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug safety*. 2009;32(3):187-202.
118. Eggleston JS, Jialal I. *Thiazolidinediones*: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020 2020.
119. Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes care*. 2005;28(9):2322-5.
120. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents. *Drugs*. 2005;65(3):385-411.
121. ERSOY C. ERİŞKİNDE GÜNCEL DİYABET TEDAVİSİ.
122. Arslan M. Tip 2 diabetes mellitusta oral tedavi ve insülün tedavisi oral antidiabetik ilaçlar (OAD).
123. Beverly EA, Hultgren BA, Brooks KM, Ritholz MD, Abrahamson MJ, Weinger K. Understanding physicians' challenges when treating type 2 diabetic patients' social and emotional difficulties: a qualitative study. *Diabetes care*. 2011;34(5):1086-8.
124. Derr RL, Sivanandy MS, Bronich-Hall L, Rodriguez A. Insulin-related knowledge among health care professionals in internal medicine. *Diabetes Spectrum*. 2007;20(3):177-85.
125. Peyrot M, Rubin R, Lauritzen T, Snoek F, Matthews D, Skovlund S. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabetic medicine*. 2005;22(10):1379-85.
126. Garg V, Verma S, Connelly K. Mechanistic insights regarding the role of SGLT-2 inhibitors and GLP1 agonist drugs on cardiovascular disease in diabetes. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(4):349-57.
127. Gurgel HE, White K, McAdam-Marx C. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists as second-line therapy in type 2 diabetes: patient selection and perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:239-49.
128. Cai X, Ji L, Chen Y, Yang W, Zhou L, Han X, et al. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *Journal of diabetes investigation*. 2017;8(4):510-7.
129. Sargeant JA, Henson J, King JA, Yates T, Khunti K, Davies MJ. A Review of the Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Lean Body Mass in Humans. *enm*. 2019;34(3):247-62.
130. Lazzaroni E, Nasr MB, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacological Research*. 2021:105782.
131. Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(12):1004-16.
132. Mittag-Roussou V, Wagenpfeil S, Lammert F, Stokes CS. Noninvasive monitoring of liver fat during treatment with GLP-1 analogues and SGLT-2 inhibitors in a real-world setting. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2020;3(3):e00131.
133. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type

2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *PLoS one*. 2015;10(6):e0126769.

134. Tobita H, Sato S, Miyake T, Ishihara S, Kinoshita Y. Effects of dapagliflozin on body composition and liver tests in patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Current Therapeutic Research*. 2017;87:13-9.

135. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Efficacy and Safety of SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2012;12(3):230-8.

136. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SS, Woerle HJ, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2015;13(2):119-26.

137. Bilgin S, Kurtkulagi O, Duman TT, Tel BMA, Kahveci G, Kiran M, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, Empagliflozin, is associated with significant reduction in weight, body mass index, fasting glucose, and A1c levels in Type 2 diabetic patients with established coronary heart disease: the SUPER GATE study. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*. 2021.

138. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, Heyne N, Peter A, et al. Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):46.

139. Katsuyama H, Hamasaki H, Adachi H, Moriyama S, Kawaguchi A, Sako A, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Chart-Based Analysis. *J Clin Med Res*. 2016;8(3):237-43.

140. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, MacConell LA, Okerson T, Wolka AM, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical therapeutics*. 2008;30(8):1448-60.

141. Kelly AS, Rudser KD, Nathan BM, Fox CK, Metzgi AM, Coombes BJ, et al. The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy on Body Mass Index in Adolescents With Severe Obesity: A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*. 2013;167(4):355-60.

142. Hong J-Y, Park K-Y, Kim B-J, Hwang W-M, Kim D-H, Lim D-M. Effects of short-term exenatide treatment on regional fat distribution, glycated hemoglobin levels, and aortic pulse wave velocity of obese type 2 diabetes mellitus patients. *Endocrinology and Metabolism*. 2016;31(1):80.

143. Morano S, Romagnoli E, Filardi T, Nieddu L, Mandosi E, Fallarino M, et al. Short-term effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists on fat distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: an ultrasonography study. *Acta Diabetologica*. 2015;52(4):727-32.

144. Ozcelik S, Celik M, Vural A, Aydin B. The effect of low and high dose empagliflozin on HbA1c and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A real-world data. *Northern clinics of Istanbul*. 2020;7(2):167.

145. Singhal M, Nguyen H, Schauerhamer M, Unni S, Cobden D, McAdam-Marx C. Effect of Daily or weekly Glp-1 receptor Agonists on

glycemic Control In Insulin-Dependent patients With Poorly Controlled type 2 Diabetes: a real-world study. *Value in Health*. 2015;18(3):A54.

146. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, Simental-Mendía LE. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacological Research*. 2020;160:105068.

147. Calapkulu M, Cander S, Gul OO, Ersoy C. Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(2):1031-4.

148. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, et al. Effect of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Lipid Profiles Among Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2015;37(1):225-41.e8.



EK 1. Etik Kurul Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 26.05.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT-2 İnhibitörü ve Eksenatid Kullanımının Vücut Yağ Dağılımına Etkilerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Hacer Hicran Mutlu- Dr Esma Ağcakaya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0277	Tarih: 26.05.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 26.05.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT-2 İnhibitörü ve Eksenatid Kullanımının Vücut Yağ Dağılımına Etkilerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Asıf Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☐ H ☐		
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☐ H ☒		
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☐ H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐ E ☐ H ☒		
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☐ H ☐		
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☐ H ☒		
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☐ H ☐		

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi