



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**OBEZ TİP 2 DİYABETLİLERDE TEDAVİYE
DAPAGLİFLOZİN VE DAPAGLİFLOZİN İLE
BİRLİKTE EKSENATİD EKLENMESİNİN
GLİSEMİK KONTROL VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Duygu BİLGİN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Haziran , 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**OBEZ TİP 2 DİYABETLİLERDE TEDAVİYE
DAPAGLİFLOZİN VE DAPAGLİFLOZİN İLE
BİRLİKTE EKSENATİD EKLENMESİNİN
GLİSEMİK KONTROL VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Duygu BİLGİN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet SARGIN

İSTANBUL
Haziran , 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Duygu BİLGİN'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu " Obez Tip 2 Diyabetlilerde Tedaviye Dapagliflozin Ve Dapagliflozin İle Birlikte Eksenatid Eklenmesinin Glisemik Kontrol Ve Vücut Kitle İndeksi Üzerine Etkisinin Araştırılması" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

ÜNVAN, AD ve SOYAD: Asist.Dr.Duygu BİLGİN

KURUM: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet Sargın



Üyeler:

28.06.2019

Dr. Öğr. Üyesi Polent CAN



28.06.2019

Doç. Dr. M. Zeynep BARBAK



Tez Savunma Tarihi: 28.06.2019

Yazar Bildirimi

" OBEZ TİP 2 DİYABETLİLERDE TEDAVİYE DAPAGLİFLOZİN VE DAPAGLİFLOZİN İLE BİRLİKTE EKSENATİD EKLENMESİNİN GLİSEMİK KONTROL VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI " isimli uzmanlık tezinde Dr. Duygu BİLGİN ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde 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 parantez içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran , 2019

Dr. Duygu BİLGİN

İmza:

Bilgilendirme

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Prof. Dr. Mehmet SARGIN
- 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. Duygu BİLGİN

Teşekkür

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre boyunca eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma;

Asistanlık hayatım boyunca hoca olarak bilgilerini paylaşmasıyla, herbir asistanını daha iyi bir meslek hayatı yaşaması için tecrübelerini aktarmasıyla, her zorlandığımda desteğini hiçbir zaman esirgememesiyle, ben vazgeçtiğimde kendisinin vazgeçmemesiyle, sevgi, saygı ve güvenini her zaman hissettiğim, aynı zamanda tez danışmanım olarak beni onurlandıran İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Mehmet SARGIN'a;

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen hocalarım Doç.Dr.Zuhal Aydan SAĞLAM, Dr.Öğretim Üyesi Hacer Hicran MUTLU ve Hasan Hüseyin MUTLU'ya;

Gerek endokrinoloji rotasyonum gerekse obezite polikliniğinde çalıştığım aylar boyunca bilgilerimi ve tüm çalışmalarım da fikirlerini benimle paylaşan Endokrinoloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer hocaları Dr.Öğretim Üyesi Bülent CAN, Uz.Dr.Kağan GÜNGÖR, Doç.Dr.Mümtaz TAKIR'a;

Asistanlığa başlangıç aşamasından tez yazım aşamasına kadar bilgi ve tecrübeleriyle desteğini benden esirgemeyen İngilizce öğretmenim Zeynep EREN AKSU'ya;

Asistanlık sürecinde bana destek olan ve bu sürecin daha verimli ve keyifli olmasını sağlayan başta Dr.Burcu TAHTA DOMAÇ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca hep yanımda olan, her zaman karşılıksız sevgilerini veren, destek ve güvenlerini hep hissettiğim babam Mustafa BİLGİN, annem Hamiyet BİLGİN ve bu yolu onlarla birlikte benimle yanyana yürüyen ablam Özge BİLGİN'e, şuan yanımda olmasa da anneannem Nedime ÇAĞLAYAN'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Duygu BİLGİN

drduygublgn@gmail.com

Özet

OBEZ TİP 2 DİYABETLİLERDE TEDAVİYE DAPAGLİFLOZİN VE DAPAGLİFLOZİN İLE BİRLİKTE EKSENATİD EKLENMESİNİN GLİSEMİK KONTROL VE VÜCUT KİTLE İNDEKSİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Diyabet, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun mutlak veya kısmi eksikliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklar, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların geliştiği, akut komplikasyonları önlemek ve kronik komplikasyonları azaltmak için sürekli destek, tıbbi bakım ve diyabetlinin öz bakım eğitimlerini gerektiren, sağlık bakım harcamaları içinde en az %10'luk yer tutan kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır.

Diyabet; dünya genelinde çok yaygın olması, önde gelen ölüm nedenlerinden biri olması, ölüme sebep olabilecek ya da yaşam kalitesini azaltacak ciddi komplikasyonlara sebep olması ve bu hastalıkların, hasta ve yakınlarına, ülkelerinin sağlık sistemlerine ve ekonomilerine önemli bir mali yük getirmesi nedeniyle önemli bir hastalıktır. Aynı zamanda diyabetin 2. bir global sorun olan obezite ile yakın ilişkisi vardır ve kilo kaybının diyabet riskini azalttığı da bilinmektedir.

Biz de İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'ne başvurmuş VKİ'i $\geq 30 \text{kg/m}^2$ ya da bel çevresi erkekte $\geq 102 \text{cm}$ ve kadında $\geq 88 \text{cm}$ 'nin olan tip 2 diyabet tanısı almış hastaların tedavilerini inceleyip monoterapi/çoklu ilaç tedavisi alıp almadığına bakmaksızın başvurusu anında tedavisine SGLT2 inhibitörlerinden dapagliflozin 10mg/gün eklenenleri ve tedavisine dapagliflozin ile birlikte GLP-1 agonistlerinden ekzenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5 μg , 4 hafta sonra doz günde iki kez 10 μg s.c. olacak şekilde) eklenenleri ve en az 6 ay bu tedavileri kullananları çalışmamıza dahil ettik.

Hastaların tedavilerine eklenen hem dapagliflozin hem de ekzenatid, kombinasyon tedavilerinde kullanılacak en yeni ilaçlardan olmakla birlikte glisemik kontrolü sağlamadaki başarıları kanıtlanmıştır. Bu ilaçların aynı zamanda vücut ağırlığında azalma sağlaması özellikle obez tip 2 diyabet tedavisinde onları daha da önemli bir yere getirmiştir.

Hastaların başvuru anı ve tedavilerine ekleme yapıldıktan 6 ay sonraki HbA1c değerlerini kontrol ederek tek başına dapagliflozin ve dapagliflozin ile birlikte ekzenatidin hastaların glisemik kontrollerindeki başarılarında ne kadar katkısı olduğunu, aynı zamanda bu hastaların başvuru anı ve 6.ay sonundaki tanita cihazı ile aldığımız vücut kompozisyon değerleri ile dapagliflozin ve dapagliflozin ile birlikte ekzenatidin VKİ değerlerinde beklenen düşüşü sağlayıp sağlamadığını saptamayı amaçladık. Aynı zamanda çalışmamızda hastaların AKŞ, insülin, c-peptid, total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K gibi diğer metabolik değerleri ve vücut ağırlığı,

vücut yağ miktarı, vücut yağ oranı ve abdominal yağ miktarı gibi diğer metabolik ölçülerini de değerlendirdik.

Yöntem: Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'nde 01.11.2018 - 01.01.2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya obezite polikliniğine başvuran monoterapi/çoklu ilaç tedavisi alması fark etmeksizin daha önceden tip 2 DM tanısı almış, VKİ ≥ 30 kg/m² veya abdominal obez (erkeklerde bel çevresi ≥ 102 cm, kadında bel çevresi ≥ 88 cm), 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Hastaların 28'i (%70) kadın, 12'si (%30) erkek olmak üzere 40 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların dosyalarından retrospektif olarak obezite polikliniğine başvuru anında ve hastalara tedavi değişikliği yaptıktan sonraki 6.ay antropometrik ölçümleri, yaş, cinsiyet, ilaç kullanımını, AKŞ, HbA1c, c-peptid, insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K, TSH, sT4 düzeyleri ile tedaviye başlamadan önceki bel çevresi, boy, vücut ağırlığı değerleri ve biyoelektriksel impedans yöntemi ile hesaplanmış kg cinsinden vücut yağ miktarı, kg cinsinden abdominal yağ miktarı ve % vücut yağ oranı ölçümleri kaydedildi. Vücut kitle indeksi, Quetelet indeksi kullanılarak hastaların kiloları boylarının karesine bölünerek [ağırlık(kg)/boy² (m²)] hesaplandı. Sadece HbA1c değerleri ile VKİ değerlerinin 3.ay sonuçları da kayıt altına alınmıştır.

Hastaların 20'sinin tedavisine obezite polikliniğine başvurdukları anda dapagliflozin 10mg/gün eklenmişken (%50), 20'sinin tedavisine dapagliflozin 10mg/gün + eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg s.c. olacak şekilde) (%50) eklenmiştir.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare test ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin takiplerinin değerlendirilmesinde Repeated Measures test (Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi) ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni testi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların 28'i (%70) kadın, 12'si (%30) erkek olup tedavisine dapagliflozin eklenen hastaların 13'ü (%65) kadın, 7'si (%35) erkek, dapagliflozin + eksenatid eklenen hastaların 15'i (%75) kadın, 5'i (%25) erkek idi. Hastaların yaş dağılımlarına bakıldığında 32-74 yaş arasında, ortalaması 55.20 \pm 8.60 yaştı. Tedavisine dapagliflozin eklenen hastaların yaş dağılımı 32-74 yaş arasında olup ortalaması 54.35 \pm 9.86, dapagliflozin + eksenatid eklenenlerin yaş dağılımı 40-69 yaş arasında olup ortalaması 56.05 \pm 7.28 idi. Tedavi yöntemlerine göre hastaların yaşları ve cinsiyet dağılımları anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$).

Hastaların 1-27 yıl arası DM öyküleri bulunurken, ortalama DM süreleri 13.20±6.94 yıldır. Tedavisine dapagliflozin eklenen hastaların DM öyküleri 1-23 yıl arasındayken, ortalaması 12.58±6.72 yıl, dapagliflozin + eksanatid eklenenlerin DM öyküleri 1-27 yıl arasındayken, ortalaması 13.80±7.27 yıldır. Yani tedavi yöntemlerine göre hastaların DM süreleri arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Hastaların başlangıç değerleri; HbA1c %7 ile %13.1, VKİ 26.8kg/m² ile 54.4kg/m², AKŞ 89mg/dl ile 439mg/dl, insülin 0.6µU/ml ile 117.1µU/ml, c-peptid 0.5ng/ml ile 32.1ng/ml, total kolesterol 101mg/dl ile 300mg/dl, trigliserid 79mg/dl ile 805mg/dl, LDL-K 44mg/dl ile 200mg/dl, HDL-K 26mg/dl ile 62mg/dl arasındadır. Hastaların başlangıç ölçümleri; vücut ağırlığı 63.5kg ile 133kg, vücut yağ miktarı 17.4kg ile 66.7kg, vücut yağ oranı %21.2 ile %51 ve abdominal yağ miktarı 6.3kg ile 28.1kg arasındadır.

Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre; obez veya abdominal obezitesi olan hastaların mevcut tedavilerine dapagliflozin 10mg/gün eklediğimizde, hastaların tedavilerinin 3. ayında HbA1c (p=0.004; p<0.01) ve VKİ (p=0.013; p<0.05) değerleri anlamlı ölçüde azalmış ve tedavi 6. aya kadar uzatıldığında bu değerlerdeki düşüş devam etmiştir (sırasıyla p=0.001; p<0.01; p=0.016; p<0.05). Ancak HbA1c ve VKİ'deki azalma ilk 3 ayda anlamlı derecede fazla iken ikinci 3 aylık dönemde daha az oranda devam etmiştir. Hastaların HbA1c değerleri ortalaması başlangıçta %9.12±1.68 iken, 3. ayda %7.51±1.05, 6. ayda %7.64±1.28'e düşmüştür. Hastaların başlangıçtan 3. aya HbA1c değeri en az %0.1 azalmış, en fazla %5 azalmıştır, artış gösteren olgu yoktur. 6. aya HbA1c değeri en fazla %3.6 azalmış, artış gösteren olgu yoktur, en kötü sonuç HbA1c değerinin hiç değişmemesidir. HbA1c değeri >%7 olan %85 hastanın tedavinin 6. ayında %22.2'sinin HbA1c değerleri <%7 olarak hesaplanmıştır. Yani başlangıçtaki HbA1c değeri <%7 olan hasta oranı %15'ten %40'a yükselmiştir. Bu da dapagliflozinin, tedavinin 6. ayında HbA1c değerinin <%7 olma oranındaki artışı ve HbA1c değerinin ≥%7 olma oranındaki düşüşü başarılı hale getirmiştir (p=0.002; p<0.01). Hastaların VKİ değerleri ortalaması başlangıçta 32.12±4.92kg/m² iken, 3. ayda 31.19±4.36kg/m², 6. ayda 30.96±3.74kg/m²'ye düşmüştür. Hastaların başlangıçtan 3. aya VKİ değeri en fazla 3.5kg/m² azalmış, 1.6kg/m² artmıştır, 6. aya en fazla 4.9kg/m² azalmış, 1.5kg/m² artmıştır. Aynı zamanda 6 aylık dapagliflozin tedavisi vücut ağırlığını (p=0.001; p<0.01), vücut yağ miktarını azaltmada (p=0.008; p<0.01) ve AKŞ'ini düşürmede (p=0.001; p<0.01) de beklenildiği gibi anlamlı derecede başarılı olmuştur. Ancak vücut yağ oranı (p>0.05), abdominal yağ miktarı (p>0.05), trigliserid değerlerinin ortalamasında azalma (p>0.05) ve HDL-K değerinin ortalamasında artmaya (p>0.05) sebep olsada sonuçlar beklenen kadar anlamlı çıkmamıştır. Total kolesterol (p>0.05) ve LDL-K'ün ortalama değerini beklenildiği gibi arttırmış (p>0.05) ancak bu artışlar beklenen kadar anlamlı bulunmamıştır. Çalışmadaki hastaların 6. ay tedavi sonuçlarında insülin ortalama değeri (p=0.002; p<0.01) beklenildiği gibi anlamlı şekilde azalma gösterirken ve c-peptid ortalama değeri (p>0.05) anlamsız bir şekilde azalma göstermiştir.

Tedavilerine dapagliflozin 10mg/gün + eksanatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg olacak şekilde) eklediğimizde, hastaların tedavilerinin 3. ayında HbA1c (p=0.009; p<0.01) ve VKİ (p=0.004; p<0.01) değerleri anlamlı ölçüde azalmış ve tedavi 6. aya kadar uzatıldığında bu değerlerdeki düşüş (sırasıyla; p=0.004; p<0.01; p=0.001; p<0.01) devam etmiştir. Ancak HbA1c ve VKİ'deki azalma ilk 3 ayda anlamlı derecede fazla iken ikinci 3 aylık dönemde daha az oranda devam etmiştir.

Hastaların başlangıç HbA1c değerleri ortalaması 9.55 ± 1.58 iken, 3.ayda 8.28 ± 1.01 , 6.ayda 8.09 ± 1.21 'e düşmüştür. Hastaların başlangıçtan 3.aya HbA1c değeri en fazla %4.8 azalmış, %0.8 artmıştır, 6.aya HbA1c değeri en fazla %5 azalmış, %1 artmıştır. HbA1c değeri >7 olan %85 hastanın tedavinin 6.ayında %16.7'sinin HbA1c değerleri <7 olarak hesaplanmıştır. Yani başlangıçtaki HbA1c değeri <7 olan hasta oranı %15'ten %25'e yükselmiştir. Buda dapagliflozin + eksenatidin, tedavinin 6.ayında HbA1c değerinin <7 olma oranındaki artışı ve HbA1c değerinin ≥ 7 olma oranındaki düşüşü başarılı hale getirmiştir ($p=0.021$; $p<0.05$). Hastaların başlangıç VKİ değerleri ortalaması $39.91 \pm 5.68 \text{kg/m}^2$ iken, 3.ayda $37.65 \pm 6.80 \text{kg/m}^2$, 6.ayda $37.82 \pm 6.45 \text{kg/m}^2$ 'ye düşmüştür. Hastaların başlangıçtan 3 . aya VKİ değeri en fazla 4.1kg/m^2 azalmış, 2.3kg/m^2 artmıştır, 6.aya VKİ değeri en fazla 5.3kg/m^2 azalmış, 0.6kg/m^2 artmıştır. Aynı zamanda 6 aylık dapagliflozin + eksenatid tedavisi vücut ağırlığını ($p=0.001$; $p<0.01$), vücut yağ miktarını ($p=0.009$; $p<0.01$) azaltmada anlamlı derecede başarılı olmuştur. Ancak vücut yağ oranı ($p>0.05$), abdominal yağ miktarı ($p>0.05$), AKŞ ($p>0.05$), trigliserid ($p>0.05$) değerlerinin ortalamasında beklenildiği gibi azalma ve HDL-K değerinin ortalamasında beklenildiği gibi artmaya ($p>0.05$) sebep olsa da sonuçlar beklenen kadar anlamlı çıkmamıştır. 6 aylık dapagliflozin + eksenatid kombinasyon tedavisi ile hastaların total kolesterol ($p>0.05$) ve LDL-K ortalama değerleri beklenildiği gibi azaltmış ($p>0.05$) ancak bu azalma anlamlı bulunacak kadar fazla değildir. Hastaların 6.ay sonunda beklenenin aksine insülin ortalama değeri düşük derecede ($p=0.033$; $p<0.05$) anlamlı ve c-peptid ortalama değeri anlamsız bir şekilde azalma ($p>0.05$) göstermiştir.

Tüm obez veya abdominal obezitesi olan hastaları değerlendirdiğimizde (tedavilerine dapagliflozin 10mg/gün ve dapagliflozin 10mg/gün + eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez $5 \mu\text{g}$, 4 hafta sonra doz günde iki kez $10 \mu\text{g}$ s.c. olacak şekilde) eklenenler) hastaların tedavilerinin 3.ayında HbA1c ($p=0.001$; $p<0.01$) ve VKİ ($p=0.001$; $p<0.01$) değerleri anlamlı ölçüde azalmış ve tedavi 6.aya kadar uzatıldığında bu değerlerdeki düşüş (sırasıyla; $p=0.001$; $p<0.01$; $p=0.001$; $p<0.01$) devam etmiştir. Ancak HbA1c ve VKİ'deki azalma ilk 3 ayda anlamlı derecede fazla iken ikinci 3 aylık dönemde daha az oranda devam etmiştir. Hastaların başlangıç HbA1c değerleri ortalaması 9.06 ± 1.76 iken, 3.ayda 7.94 ± 1.08 , 6.ayda 7.73 ± 1.26 'ya düşmüştür. Hastaların başlangıçtan 3.aya HbA1c değeri en fazla %5 azalmış, %0.8 artmıştır, 6.aya HbA1c değeri en fazla %5 azalmış, %1 artmıştır. HbA1c değeri >7 olan %85 hastanın tedavinin 6.ayında %19.4'ünün HbA1c değerleri <7 olarak hesaplanmıştır. Yani başlangıçtaki HbA1c değeri <7 olan hasta oranı %15'ten %32'ye yükselmiştir. Bu da tedavi değişiklikleri ile hastaların 6.ayında HbA1c değerinin <7 olma oranındaki artışı ve HbA1c değerinin ≥ 7 olma oranındaki düşüşü başarılı hale getirmiştir ($p=0.001$; $p<0.01$). Hastaların başlangıç VKİ değeri ortalamaları $35.73 \pm 6.53 \text{kg/m}^2$, 3.ayda $34.50 \pm 6.55 \text{kg/m}^2$, 6.ayda $34.30 \pm 6.22 \text{kg/m}^2$ 'ye düşmüştür. Hastaların başlangıçtan 3 . aya VKİ değeri en fazla 3.5kg/m^2 azalmış, 2.3kg/m^2 artmıştır, 6.aya VKİ değeri en fazla 4.9kg/m^2 azalmış, 1.5kg/m^2 artmıştır. Aynı zamanda 6 aylık tedavi değişiklikleri hastaların AKŞ ($p=0.005$; $p<0.01$), vücut ağırlıkları ($p=0.001$; $p<0.01$) ve vücut yağ miktarlarını ($p=0.001$; $p<0.01$) azaltmada yüksek anlamlılıkla başarılı olmuşken, vücut yağ oranı ($p=0.016$; $p<0.05$) ve abdominal yağ miktarını azaltmada ($p=0.050$; $p\leq 0.05$) daha düşük bir anlamlılıkla yine başarılı olmuştur. Tedavi değişikliği yapılan tüm hastaların total kolesterol, trigliserid ve LDL-K ortalama değerlerinde anlamsız bir azalma ve HDL-K ortalama değerlerinde anlamsız bir artma

mevcuttur ($p>0.05$). Tüm hastaların 6.ay sonunda insülin ortalama değerlerinde anlamlı derecede bir azalma ($p=0.001$; $p<0.01$), c-peptid ortalama değerlerinde anlamsız ($p>0.05$) bir azalma görülmüştür.

Bizim çalışmamızda mevcut tedavisine dapagliflozin 10mg/gün eklenen grup ile dapagliflozin 10mg/gün + eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg s.c. olacak şekilde) eklenen grubun başlangıç VKİ anlamlı farklılık gösterdiğinden herhangi bir karşılaştırmaya dahil edilmemiştir ($p=0.001$; $p<0.01$). Başlangıç ortalamalarında anlamlı farklılık bulunmayan ($p>0.05$) HbA1c değerlerinin tedavilerin 6.ayında yarattıkları fark ise her iki tedavi seçeneği içinde anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.048$; $p<0.05$).

Sonuç: Diyabet tedavisinde amaç; glisemik kontrolü sağlamak ve bunun devamlılığı için vücut ağırlığını ve vücut yağ oranını azaltmak ise; dapagliflozin ve dapagliflozin + eksenatid kombinasyonları ile yapılan tedavi değişiklikleri, hastaların hem HbA1c ve AKŞ değerlerinde, hem de VKİ , vücut ağırlığı, vücut yağ miktarı, vücut yağ oranı ve abdominal yağ miktarı ölçümlerinde anlamlı bir düşüş sağlamış ve amaca yönelik diyabet tedavisinde başarılı olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Obezite, SGLT2 İnhibitörü, GLP-1 reseptör analogu, Dapagliflozin, Eksenatid, HbA1c, VKİ

Abstract

THE INVESTIGATION OF THE EFFECT on the GLYTICAL CONTROL and BODY MASS INDEX of the TREATMENT with DAPAGLIFLOZIN and DAPAGLIFLOZIN ADDED EXENATIDE in OBESE TYPE 2 DIABETICS

Objective: Diabetes is caused by an absolute or partial deficiency of the insulin hormone secreted from beta cells of the pancreas, or by the peripheral ineffectiveness, accompanied by chronic hyperglycaemia, disorders in carbohydrate, protein and fat metabolism, capillary membrane changes and accelerated atherosclerosis, is an endocrine and metabolic disease with chronic course, which requires at least 10% of health care expenditures and continuous support, medical care and self-care trainings to prevent acute complications and reduce chronic complications.

Diabetes; is an important disease due to the fact that it is very common in the world, is one of the leading reasons of death, causes death or serious complications which will decrease the quality of life and leads to a significant financial burden on the health systems and economies of the countries. At the same time, diabetes has a close relationship with obesity which is a 2nd global problem, and weight loss is known to reduce the risk of diabetes.

By examining the treatments of the patients with BMI 30 kg/m² or waist circumference of ≥ 102 cm in men and ≥ 88 cm in women who have been diagnosed with type 2 diabetes and admitted to Istanbul Medeniyet University Goztepe Education and Research Hospital Obesity Polyclinic, regardless of whether or not monotherapy / multidrug therapy was applied, dapagliflozin 10mg/day was added to the treatment of SGLT2 inhibitors at the time of the admission, and those who were treated with dapagliflozin plus exenatide (5 μ g twice a day for 12 weeks, after 12 weeks the dose is 10 μ g s.c. twice a day) from GLP-1 agonists and those who had been treated for at least 6 months were included in our study.

Both dapagliflozin and exenatide, which are added to the treatment of patients, are among the newest drugs that can be used in combination therapy; moreover, their success in providing glycaemic control has been proven. These medications also reduce the body weight, especially in the treatment of obese type 2 diabetes; have brought them to a more important place.

By checking the HbA1c values at the time of admission and treatment of the patients after 6 months, the contribution of dapagliflozin and dapagliflozin together with exenatide in the success of the patients in glycaemic control, we aimed to determine whether these patients have achieved the expected decrease in BMI values with dapagliflozin and dapagliflozin together with

the body composition values obtained with the tanita device at the end of the 6th month.

Method: Our study was performed between 01.11.2018 and 01.01.2019 in Obesity Outpatient Clinic of Göztepe Training and Research Hospital of İstanbul Medeniyet University. Patients admitted to the obesity polyclinic with or without monotherapy / multidrug therapy, older than 18 years and who were previously diagnosed with type 2 DM, BMI ≥ 30 kg/m² or abdominal obese (waist circumference in men ≥ 102 cm, waist circumference in women ≥ 88 cm) were included in the study. 40 patients were included in the study of whom 28 (70%) were female and 12 (30%) were male.

6th month, from the files of the patients retrospectively at the time of admission to the obesity polyclinic and after the treatment change of the patients, anthropometric measurements, age, gender, drug use, FBS, HbA1c, c-peptide, insulin, total cholesterol, triglyceride, LDL-K, HDL-K, TSH, sT4 levels, before starting treatment with waist circumference, height, body weight values before starting treatment and the amount of body fat, the amount of abdominal fat in kg and body fat percentage measurements calculated by bioelectrical impedance method were recorded. Body mass index was calculated by dividing the weight of the patients to the square of their length, using the Quetelet index [weight (kg)/height²(m²)]. Only HbA1c values and third month results of BMI values have been recorded.

While dapagliflozin 10mg/day (%50) was added to the treatment of 20 patients, dapagliflozin 10mg/day + exenatide (5 μ g twice a day for 4 weeks, 10 μ g s.c. twice a day after 4 months) (%50) was added to the treatment of 20 patients.

For statistical analysis, NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, ratio, minimum, maximum) were used to evaluate the study data. The conformity of normal distribution of quantitative data was tested with Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk test and graphical evaluations. For the two group comparison of the quantitative data which showed normal distribution, Student t Test was used, for the two group of the quantitative data which did not show normal distribution, Mann Whitney U Test was used. Pearson's Chi-Square test and Fisher-Freeman-Halton Exact test were used to compare the qualitative data. Paired Sample t test was used for intragroup comparisons of parameters with normal distribution and Wilcoxon Signed Ranks test was used for intragroup comparisons of parameters that did not show normal distribution. Repeated Measures test was used to evaluate the follow-up of the variables, and Bonferroni test was used to evaluate the paired comparisons. Significance was evaluated at least $p < 0.05$.

Results: Of the patients, 28 (70%) were female and 12 (30%) were male, and 13 (65%) female patients and 7 (35%) were male patients whose treatment was added dapagliflozin, 15 (75%) female, 5 (%25) were male patients whose treatment was added dapagliflozin+exenatide. When the age distribution between 32 and 74 was considered, the mean age was 55.20 ± 8.60 years. The age distribution of the patients, whose treatment was added dapagliflozin, was between 32-74 years and the mean age was 54.35 ± 9.86 ,

and the age distribution of the patients with dapagliflozin + exenatide was between 40-69 years and the mean was 56.05 ± 7.28 . Age and sex distribution of the patients do not differ significantly according to treatment methods ($p > 0.05$).

The patients have had a history of DM between 1-27 years, while the mean duration of DM is 13.20 ± 6.94 years. Patients with dapagliflozin added to their treatment have had a history of DM in the range of 1-23 years, mean 12.58 ± 6.72 years, and those who added dapagliflozin + exenatide have had a history of DM between 1-27 years, with a mean of 13.80 ± 7.27 years. In other words, there has been no significant difference in the duration of DM according to the treatment methods ($p > 0.05$). Initial values of patients; HbA1c with 7% to 13.1%, with BMI 26.8kg/m² to 54.4kg/m², with CFG 89mg/dl to 439mg/dl, insulin to 0.6 μ U/ml with 117.1 μ U ml, c-peptide with 0.5ng/ml 32.1ng/ml total cholesterol 101mg/dl with 300mg/dl, triglyceride 79mg/dl with 805mg/dl, LDL-C 44mg/dl with 200mg/dl and HDL-C are between 26mg/dl and 62mg/dl. Initial measurements of patients; body weight is 63.5kg with 133kg, body fat amount is 66.6kg with 17.4kg, body fat rate is 21.2% with 51% and abdominal fat amount is between 6.3kg and 28.1kg.

According to the results obtained from the study; when we have added dapagliflozin 10mg/day to the current treatments of patients with obese or abdominal obesity, HbA1c ($p=0.004$; $p<0.01$) and BMI ($p=0.013$; $p<0.05$) values have significantly decreased in the 3rd month of the treatment and the treatment has been prolonged to 6th month, these values have continued to decrease ($p=0.001$; $p<0.01$; $p=0.016$; $p<0.05$, respectively). However, the decrease in HbA1c and BMI has been significantly higher in the first 3 months, but has remained less in the second quarter. The mean HbA1c values of the patients were $9.12 \pm 1.68\%$ at the beginning, $7.51 \pm 1.05\%$ in the 3rd month and $7.64 \pm 1.28\%$ in the 6th month. HbA1c values of patients have decreased minimum 0.1%, maximum 5% from the onset to the 3rd decreased; there is no case which has an increase. The HbA1c value in the 6th month is no more than 3.6%, there was no case which has an increase, and the worst result is that the HbA1c value has never changed. The HbA1c values of 22.2% of the 85% of patients with HbA1c > 7% were calculated as < 7% in the 6th month of the treatment. In other words, the rate of patients with an initial HbA1c of < 7% increased from 15% to 40%. Dapagliflozin brings success with the decrease of HbA1c value as $\geq 7\%$ and with the increase in the HbA1c value as < 7% in the 6th month of the treatment ($p=0.002$; $p<0.01$). While the initial mean BMI of the patients is 32.12 ± 4.92 kg/m², it decreases to 31.19 ± 4.36 kg/m² in the third month and 30.9 ± 3.74 kg/m² in the 6th month. BMI of patients from the beginning to the 3rd has decreased maximum by 3.5kg/m², increased by 1.6kg/m², decreased to a maximum of 4.9kg/m² and increased by 1.5kg/m². At the same time, 6-month dapagliflozin treatment has been found to be significantly lower, as expected, in body weight ($p=0.001$; $p<0.01$), body fat reduction ($p=0.008$; $p<0.01$) and in FBS ($p=0.001$; $p<0.01$). However, body fat content ($p>0.05$), the amount of abdominal fat ($p>0.05$), decreases the average of the triglyceride values ($p>0.05$) and HDL-C value ($p>0.05$) causes an increase in HDL-C value in the average ($p>0.05$), results have not been as significant as expected. The mean value of total cholesterol ($p>0.05$) and LDL-C increased as expected ($p>0.05$), but these increases were not as significant as expected. Insulin average value ($p=0.002$; $p<0.01$) showed a significant decrease as expected and c-peptide mean value ($p>0.05$) decreased significantly.

When we have added dapagliflozin 10mg / day + exenatide (5 μ g twice a day for 4 weeks, 10 μ g twice a day after 4 weeks), HbA1c (p=0.009; p<0.01) and BMI (p=0.004; p<0.01) have decreased significantly in the 3rd month of the treatment and when the treatment is prolonged until the 6th month, the decrease has continued (p=0.004; p<0.01; p=0.001; p<0.01). However, the decrease in HbA1c and BMI has been significantly higher in the first 3 months, but has remained less in the second quarter. While the initial average mean of HbA1c values of the patients are 9.55 \pm 1.58% and it decreases to 8.28 \pm 1.01% in the 3rd month and to 8.09 \pm 1.21% in the 6th month. The patients' HbA1c value from the onset to the 3rd month has decreased maximum by 4.8%, increased by 0.8%, and the HbA1c value of the 6th month decreased maximum by 5% and increased by 1%. The HbA1c values of 16.7% of the patients with HbA1c > 85% were calculated as <7% in the 6th month of the treatment. In other words, the ratio of patients with an initial HbA1c value of <7% has increased from 15% to 25%. And this is achieved with the decrease in HbA1c value as \geq 7% and with the increase of the HbA1c value as <7% in the 6th month of the treatment with dapagliflozin + exenatide (p=0.021; p<0.05). While the initial mean BMI of the patients is 39.91 \pm 5.68 kg/m², it is 37.65 \pm 6.80kg/m² in the 3rd month, and in the 6th month it decreases to 37.82 \pm 6.45kg/m². The patients' BMI value have decreased have minimum by 4.1kg/m², increased by 2.3kg/m² until the 3rd month, the BMI value has decreased maximum by 5.3kg/m² and increased by 0.6kg/m² until the 6th month. At the same time, 6-month dapagliflozin + exenatide therapy has been significantly successful in reducing body weight (p=0.001; p<0.01) and body fat content (p=0.009; p<0.01). However, body fat ratio (p>0.05), abdominal fat content (p>0.05), FBS (p>0.05), triglyceride (p>0.05) have decreased in the mean values as expected and HDL-C value of the average increase as expected (p>0.05) but the results have not been as significant as expected. Total cholesterol (p>0.05) and LDL-C mean values have decreased as expected (p>0.05) with 6 months dapagliflozin + exenatide combination therapy, but this decrease has not been significant enough. At the end of the 6th month, contrary to expectations, the insulin mean value has been significantly lower (p=0.033; p<0.05) and the c-peptide mean value has decreased significantly (p>0.05).

When all patients with obesity or abdominal obesity were evaluated (added to the treatment; dapagliflozin 10mg/day and dapagliflozin 10mg/day + exenatide (added 5 μ g twice a day for 4 weeks, 10 μ g s.c. twice a day after 4 weeks), HbA1c (p=0.001; p<0.01) and BMI (p=0.001; p<0.01) values decreased significantly in the 3rd month of the treatment and these values continued to decrease when the treatment was extended to 6th month (respectively; p=0.001; p<0.01; p=0.001; p<0.01). However, the decrease in HbA1c and BMI has been significantly higher in the first 3 months, but has remained less in the second quarter. While the initial mean HbA1c values of the patients were 9.06 \pm 1.76%, it decreased to 7.94 \pm 1.08% in the 3rd month and to 7.73 \pm 1.26% in the 6th month. The patients' HbA1c value has been decreased minimum by 5% in the 3rd month and increased by 0.8%, the HbA1c value decreased minimum by 5% and increased by 1% in the 6th month. Of the 85 % of the patients with HbA1c value >7%, 19.4% of the patients' HbA1c values were calculated as <7% in the 6th month of treatment. In other words, the ratio of patients with an initial HbA1c of <7% increased from 15% to 32%. And this is achieved by the treatment alteration with the increase in HbA1c value of the patients by <7% and the decrease in the HbA1c value by 7% in the 6th month.(p=0.001; p<0.01). The

initial mean BMI of the patients was $35.73 \pm 6.53 \text{ kg/m}^2$, $34.50 \pm 6.55 \text{ kg/m}^2$ in the 3rd month, and $34.30 \pm 6.22 \text{ kg/m}^2$ in the 6th month. BMI value of the patients have decreased to 3.5 kg/m^2 , increased by 2.3 kg/m^2 from the beginning to the 3rd month and decreased by 4.9 kg/m^2 and increased by 1.5 kg/m^2 to the 6th month. At the same time, 6-month treatment changes have been significantly successful in reducing patients' Fasting Blood Sugar ($p=0.005$; $p<0.01$), body weights ($p=0.001$; $p<0.01$) and body fat content ($p=0.001$; $p<0.01$), while achieving a lower significance in reducing body fat ($p=0.016$; $p<0.05$) and abdominal fat ($p=0.050$; $p<0.05$). There has been a meaningless decrease in total cholesterol, triglyceride and LDL-C mean values and a meaningless increase in HDL-C mean values in all patients who has undergone treatment change ($p>0.05$). At the end of the 6th month, a significant decrease in insulin mean values ($p=0.001$; $p<0.01$), a meaningless decrease ($p>0.05$) in c-peptide mean values.

In our study, dapagliflozin 10mg/day added group and dapagliflozin 10mg/day + exenatide ($5 \mu\text{g}$ twice a day for 4 weeks, with a dose of $10 \mu\text{g}$ s.c. twice a day after 4 weeks) added group were not included in any comparison since the initial BMI showed significant difference ($p=0.001$; $p<0.01$). HbA1c values which do not differ significantly ($p>0.05$) in the initial mean values and the difference in the 6th month of treatments showed no significant difference in both treatment options ($p=0.048$; $p<0.05$).

Conclusion : If the aim in the treatment of diabetes is to achieve glycemic control and reduce body weight and body fat for its continuity; treatment changes made with the combination of dapagliflozin and dapagliflozin + exenatide have provided a significant decrease both in HbA1c and FBS values and BMI, body weight, body fat amount, body fat ratio and abdominal fat amount measurements and they have been successful in the goal-oriented diabetes treatment.

Key Words: Diabetes Mellitus, Obesity, SGLT2 Inhibitor, GLP-1 receptor analogue, Dapagliflozin, Exenatide, HbA1c, BMI

İçindekiler

Tablo Listesi	xvi
Şekil Listesi	xix
Kısaltmalar	xxi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Diyabetin Epidemiyolojisi	4
2.1.3 Prediyabet	8
2.1.4 Tanı	10
2.1.4.1 Diabetes Mellitusun Semptomları	10
2.1.4.2 Diabetes Mellitus Tanı Testleri	10
2.1.4.3 Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri.....	12
2.1.5 Tarama Endikasyonları Ve Tarama	13
2.1.5.1 Tip 1 Diyabet Taraması.....	13
2.1.5.2 Tip 2 Diyabet Taraması	13
2.1.5.3 Gestasyonel Diyabet Taraması	15
2.1.6 Etyolojik Tipleri	16
2.1.6.1 Tip 1 Diabetes Mellitus	18
2.1.6.2 Tip 2 Diabetes Mellitus	18
2.1.6.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus	19
2.1.6.4 Diyabetin Diğer Spesifik Tiplerinden Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (MODY)	19
2.1.7 Klinik Evrelendirme	20
2.1.7.1 Tip 1 Diyabetin Klinik Evreleri	20
2.1.7.1.1 Preklinik dönem.....	20
2.1.7.1.2 Erken klinik dönem	21
2.1.7.1.3 Klinik dönem	21
2.1.7.1.4 İleri klinik dönem.....	21
2.1.8 Akut Ve Kronik Komplikasyonlar	21
2.1.8.1 Diyabetin Akut Komplikasyonları	21
2.1.8.2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları	22
2.1.8.2.1 Mikrovasküler komplikasyonlar	22
2.1.8.2.1.1 Diyabetik nefropati	22
2.1.8.2.1.1.1 Evreleri	22
2.1.8.2.1.1.2 Klinik değerlendirme, tanı ve takibi	24
2.1.8.2.1.2 Diyabetik retinopati	26
2.1.8.2.1.2.1 Klinik değerlendirme, tanı ve takibi	26
2.1.8.2.1.3 Diyabetik nöropati	27
2.1.8.2.1.3.1 Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması, tarama ve takibi	27
2.1.8.2.1.3.1.1 Diyabetik polinöropatiler	27
2.1.8.2.1.3.1.1.1 Distal polinöropatiler	27
2.1.8.2.1.3.1.1.2 Fokal nöropatiler	27
2.1.8.2.1.3.1.2 Diyabetik otonom nöropatiler	28
2.1.8.2.2 Makrovasküler komplikasyonlar	28
2.1.8.2.2.1 Risk faktörleri ve tanı	28
2.1.8.2.2.2 Koruma ve tedavi	29
2.1.8.2.2.2.1 Diyabette hipertansiyon ve tedavisi	29
2.1.8.2.2.2.2 Diyabette dislipidemi ve tedavisi	30
2.1.8.2.3 Diyabetik ayak	31
2.1.9 Diyabette Glisemik Kontrol Hedefleri.....	32
2.1.10. Tedavi	33
2.1.10.1 Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi	33
2.1.10.2 Diyabette Egzersiz Ve Fizik Aktivite	36

İçindekiler

2.1.10.3 Diyabette Oral Antidiyabetikler	36
2.1.10.3.1 İnsülin sekretogogları	36
2.1.10.3.1.1 Sülfanilüreler	39
2.1.10.3.1.2 Meglitinidler	39
2.1.10.3.1.2.1 Repaglinid	39
2.1.10.3.1.2.2 Nateglinid	39
2.1.10.3.2 İnsülin duyarlılaştırıcılar	39
2.1.10.3.2.1 Biguanid-metformin	40
2.1.10.3.2.2 Tiazolidindionlar	41
2.1.10.3.3 Alfa glukozidaz inhibitörleri	42
2.1.10.3.4 İnsülinomimetikler	43
2.1.10.3.4.1 Amilin analogları	44
2.1.10.3.4.2 İnkretin bazlı ilaçlar	44
2.1.10.3.4.2.1 İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, GLP-analogları, GLP-1A)	45
2.1.10.3.4.2.2 İnkretin Aracılı İlaçlar (Dipeptil Peptidaz 4 İnhibitörleri, DPP4-İ, Gliptinler)	45
2.1.10.3.5 Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (Glukoretikler, Gliflozinler)	46
2.1.10.3.6 Hazır oral antidiyabetik kombinasyonları	48
2.1.10.4 Diyabette İnsülin Tedavisi	50
2.1.10.4.1 İnsülin kullanım endikasyonları	51
2.1.10.4.2 İnsülin tipleri	51
2.1.10.4.3 İnsülin dozunun hesaplanması	53
2.1.10.4.4 Tip 1 diyabet tedavisi	53
2.1.10.4.5 Tip 2 diyabet tedavisi	54
2.1.10.4.5.1 Yeni tanı alan tip 2 diyabetlilerde tedavi	54
2.1.10.4.5.2 HbA1c hedefine ulaşamayan tip 2 diyabetlilerde tedavi	56
2.1.10.4.5.3 Tip 2 diyabette insülin tedavisi	58
2.1.10.4.5.4 SCİİ (Sürekli cilt altı insülin infüzyonu)	59
2.1.11 Obezite Ve Tip 2 Diyabet	62
2.2. SODYUM GLUKOZ TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ	65
2.2.1 Böbreklerin Glukoz Hemostazındaki Yeri	65
2.2.2 SGLT2 İnhibitörleri	66
2.2.3 SGLT2 İnhibitörlerinin Avantajları	67
2.2.4 SGLT2 İnhibitörlerinin Yan Etkileri	67
2.2.5 SGLT2 İnhibitörlerinden Dapagliflozin	69
2.3. İNKRETİNİMİMETİKLER (GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 RESPTÖR AGONİSTLERİ, GLP-ANALOGLARI, GLP-1A)	70
2.3.1 GLP-1 Analogları Ve Etki Mekanizmaları	70
2.3.2 GLP-1 Analogları Avantajları	72
2.3.3 GLP-1 Analogları Yan Etkileri	72
2.3.4 GLP-1 Analoglarından Eksenatid	73
3. YÖNTEM	75
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	75
3.2. ÇALIŞMANIN AMACI	75
3.3. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ	75
4. BULGULAR	77
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	110
5.1. TARTIŞMA	110
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI	125
5.3. SONUÇ	125
Kaynaklar	126
Etik Kurul Onay Formu	166

Tablo Listesi

Tablo 1.1: IDF Diyabet Atlası küresel tahminleri, 2015-2040	5
Tablo 1.2 : IDF bölgelerinin, 2015-2040 yılları ve 20-79 yaş aralığı için standardize edilmiş tahmini diyabetli prevalans oranları	5
Tablo 1.3 : TURDEP-II çalışması genel sonuçları	7
Tablo 1.4 : TEMD 2018 tip 2 diyabet risk anketi (FINDRISK)	9
Tablo 1.5 : TEMD 2018 diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	11
Tablo 1.6 : TEMD 2018 gestasyonel diyabet tanı kriterleri	12
Tablo 1.7 : TEMD 2018 diabetes mellitusun etyolojik sınıflaması	16
Tablo 1.8 : TEMD 2018 kronik böbrek yetmezliği evreleri	25
Tablo 1.9 : TEMD 2018 glisemik kontrol hedefleri	32
Tablo 1.10 : TEMD 2018 insülin salgılatıcı ilaçlar	38
Tablo 1.11 : TEMD 2018 insülin duyarlılaştırıcı ve insülin direncini azaltmaya yönelik ilaçlar	40
Tablo 1.12 : TEMD 2018 alfa glukozidaz inhibitörleri	42
Tablo 1.13 : TEMD 2018 insülinomimetik ilaçlar	43
Tablo 1.14 : TEMD 2018 sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ)	45
Tablo 1.15 : TEMD 2018 monoterapide anti-hiperglisemik ilaçlara yanıt	48
Tablo 1.16 : TEMD 2018 bazı hazır oral antidiyabetik kombinasyon preparatları	49
Tablo 1.17 : TEMD 2018 insülin tipleri ve profilleri	52
Tablo 1.18 : TEMD 2018 insülin dozunun hesaplanması	53
Tablo 1.19 : Antihiperglisemik ilaçların klinik özellikleri ve özel hasta gruplarında tercih edilme durumu	60

Tablo 2.1 : Tedavide kullanılan SGLT2 inhibitörleri (FABAD J. Pharm. Sci., 43, 1, 67-80, 2018)	66
Tablo 2.2 : Kısa ve uzun ekili GLP1A etkisi (J.Meier, Nature Reviews Endocrinol, 2012)	71
Tablo 4.1 :Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.....	77
Tablo 4.2 : Tedavi yöntemlerine göre tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	79
Tablo 4.3 : Takipteki ölçümlerin değerlendirilmesi	79
Tablo 4.4 : Tedavi yöntemlerine göre HbA1c ölçümlerinin değerlendirilmesi	84
Tablo 4.5 : Tedavi yöntemlerine göre başlangıç HbA1c değerleri ≥ 7 olan hastaların glisemik kontrol ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	85
Tablo 4.6 : Tedavi yöntemlerine göre tüm hastaların glisemik kontrol ölçümlerinin değerlendirilmesi	87
Tablo 4.7 : Tedavi yöntemlerine göre BMI ölçümlerinin değerlendirilmesi..	91
Tablo 4.8 : Tedavi yöntemlerine göre kilo (kg) ölçümlerinin değerlendirilmesi	93
Tablo 4.9 : Tedavi yöntemlerine göre VYO (vücut yağ oranı) (%) ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	96
Tablo 4.10 : Tedavi yöntemlerine göre VY (vücut yağ miktarı) (kg) ölçümlerinin değerlendirilmesi	96
Tablo 4.11 : Tedavi yöntemlerine göre ABDY (abdominal yağ miktarı) (kg) ölçümlerinin değerlendirilmesi	97
Tablo 4.12 : Tedavi yöntemlerine göre açlık glukoz ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	99
Tablo 4.13 : Tedavi yöntemlerine göre insülin ölçümlerinin değerlendirilmesi	101
Tablo 4.14 : Tedavi yöntemlerine göre C peptid ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	102
Tablo 4.15 : Tedavi yöntemlerine göre total kolesterol ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	105
Tablo 4.16 : Tedavi yöntemlerine göre trigliserid ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	106

Tablo 4.17 : Tedavi yöntemlerine göre LDL-K ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	106
Tablo 4.18 : Tedavi yöntemlerine göre HDL-K ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	107
Tablo 4.19 : Tedavi yöntemlerine göre TSH ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	108
Tablo 4.20 : Tedavi yöntemlerine göre sT4 ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	109

Şekil Listesi

Şekil 1.1 : TEMD 2018 erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama.....	14
Şekil 1.2 : TEMD 2018 iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı	15
Şekil 1.3 : Türkiye Diyetisyenler Derneği diyabet beslenmesinde 4 yapraklı yonca modeli	34
Şekil 1.4 : Türkiye Diyetisyenler Derneği diyabet beslenmesinde tabak modeli	35
Şekil 1.5 : Türkiye Diyetisyenler Derneği diyabet beslenmesinde beslenme piramidi	35
Şekil 1.6 : ADA ve EASD Tip 2 Diyabet Hastalarında Hiperglisemi Yönetimi 2018 Konsensus dökümanı, Tip 2 diyabette hasta odaklı glisemik yönetime yönelik karara döngüsü	54
Şekil 1.7 : ADA ve EASD Tip 2 Diyabet Hastalarında Hiperglisemi Yönetimi 2018 Konsensus dökümanı, Hipoglisemiyi en aza indirmeye yönelik zorunlu ihtiyaç söz konusu olduğunda glukoz düşürücü ilaç tedavisi tercihi.....	55
Şekil 1.8 : ADA ve EASD Tip 2 Diyabet Hastalarında Hiperglisemi Yönetimi 2018 Konsensus dökümanı, Bilinen ASKVH veya KBH olan hastalarda glukoz düşürücü ilaç tedavisi tercihi.....	57
Şekil 1.9 : ADA ve EASD Tip 2 Diyabet Hastalarında Hiperglisemi Yönetimi 2018 Konsensus dökümanı, Enjektabl tedavilere yoğunlaştırma	61
Şekil 1.10 : ADA ve EASD Tip 2 Diyabet Hastalarında Hiperglisemi Yönetimi 2018 Konsensus dökümanı, Kilo alımını en aza indirmeye veya kilo kaybını desteklemeye yönelik zorunlu ihtiyaç söz konusu olduğunda glukoz düşürücü ilaç tedavisi tercihi.....	64
Şekil 4.1 : Cinsiyet dağılımı.....	77
Şekil 4.2 : Yaş dağılımı.....	78
Şekil 4.3 : Diyabet süresi dağılımı	78
Şekil 4.4 : Başlangıç-6.ay HbA1c değerlerinin karşılaştırılması	82
Şekil 4.5 : HbA1c ölçümleri dağılımı	83

Şekil 4.6 : Hastaların başlangıç ve 6.ay glisemik kontrol ölçümlerinin dağılımı	86
Şekil 4.7 : Tedavi değişikliği yapılan toplam hastaların (HbA1c değerlerinin) 6 ay sonraki değişimi	87
Şekil 4.8 : Başlangıç HbA1c ≥ 7 olan hastaların tedavi değişikliği sonrası tedavi başarı oranları.....	88
Şekil 4.9 : Başlangıç-6.ay BMI değerlerinin karşılaştırılması.....	89
Şekil 4.10 : BMI ölçümleri dağılımı	90
Şekil 4.11 : Başlangıç-6.ay kilo(kg) ölçümlerinin karşılaştırılması.....	92
Şekil 4.12 : Başlangıç-6.ay VYO(%), VY(kg), ABDY(kg) ölçümlerinin karşılaştırılması.....	94
Şekil 4.13 : Tedavi değişikliği yapılmış bütün hastaların başlangıç -6.ay VYO(%), VY(kg), ABDY(kg) değişimi	95
Şekil 4.14 : Başlangıç-6.ay açlık glukoz değerlerinin karşılaştırılması.....	98
Şekil 4.15 : Açlık glukoz ölçümleri dağılımı	99
Şekil 4.16 : Başlangıç-6.ay insülin ve c-peptid değerlerinin karşılaştırılması.....	100
Şekil 4.17 : İnsülin ölçümleri dağılımı.....	101
Şekil 4.18 : Başlangıç-6.ay hastalarda c-peptid değişiminin değerlendirilmesi.....	102
Şekil 4.19 : Başlangıç-6.ay total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K değerlerinin karşılaştırılması.....	103
Şekil 4.20 : HDL-K ölçümlerinin dağılımı	105
Şekil 4.21 : Başlangıç-6.ay TSH, sT4 değerlerinin karşılaştırılması	107

Kısaltmalar

1.st PG	1. saat plazma glukozu
2.st PG	2. saat plazma glukozu
3.st PG	3. saat plazma glukozu
ABY	Akut böbrek yetmezliği
ABDY (kg)	Abdominal yağ miktarı (kg)
A1C	Glikozile hemoglobin A1c (HbA1c)
ACC/AHA	American College of Cardiology (Amerikan Kardiyoloji Koleji) / Amerikan Kalp Cemiyeti
ACE/AACE	Amerikan Endokrinoloji Birliği ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists)
ACE-İ.....	Anjiyotensini dönüştürücü enzim inhibitörü (angiotensin converting enzyme inhibitor)
ACOG	Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists)
AD	Alzheimer hastalığı
ADA	Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
AGİ	Alfa glukozidaz inhibitörleri
AKS	Akut koroner sendrom
ALT	Alanin amino transferaz
Anti-GAD	Anti-glutamik asit dekarboksilaz antikoru
Anti-Tg	Anti-tiroglobulin antikoru
Anti-TPO	Anti-tiroid peroksidaz antikoru
APG	Açlık plazma glukozu
ARB	Anjiyotensin reseptör blokeri
ASH	Amerikan Hipertansiyon Cemiyeti (American Society of Hypertension)
ASKVH.....	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
ATP	Adenozin trifosfat
AUC	Konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki glukoz oranı, konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki insülin oranı
BAG	Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)
BKİ	Beden kütle indeksi (BMI)
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
DA	Diyabetik Ayak
DAİ	Diyabetik Ayak İnfeksiyonu
DCCT	Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events
Deg.	Deglüdec insülin
DIDMOAD sendromu	Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)
DKA	Diyabetik ketoasidoz
DM	Diabetes mellitus
DMH.....	Dinlenme metabolik hızı
DPP	Diabetes Prevention Program

Kısaltmalar

DPP-4	Dipeptidil peptidaz-4
DPP4-İ	Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri
DSMES	Diyabette Öz Yönetim Eğitimi Ve Desteği
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiyografi
EKGT.....	Evde kan glukozu takibi
EMA	Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency)
EMDAC	Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee
EMG	Elektromiyografi
EMPA-REG	Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi (Food and Drug Administration)
FINDRISK	Finnish Diabetes Risk (Fin Diyabet Riski)
GADA	Glutamik asid dekarboksilaza karşı otoantikor (anti-GAD)
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GIP	Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid
GLN	Glinid grubu ilaçlar
GLP-1	Glukagona benzer peptid-1 (glucagon like peptid-1)
GLP-1A	Glukagona benzer peptid-1 reseptör agonistleri (glucagon-like peptide-1 receptor agonists)
GLUT	Glucose transporter
HDL-kolesterol	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HHD	Hiperozmolar hiperglisemik durum
HLA	Human leukocyte antigen
HT	Hipertansiyon
IA2A	Anti-tirozin fosfataz antikoru (insülinoma ile ilişkili 2A otoantikor, ICA-512)
IA2B	Anti-fogrin otoantikor (insülinoma ile ilişkili 2B otoantikor)
IAA	İnsülin otoantikoru (insulin autoantibody)
IADPSG	Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği (International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group)
ICA	Adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody)
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
IGI	İnsülinojenik indeks
IRMA	İntraretinal mikrovasküler anormallikler
İKH	İskemik kalp hastalığı
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
KBH.....	Kronik böbrek hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetersizliği
KGİ	Kombine glukoz intoleransı (bozulmuş açlık glukozu + bozulmuş glukoz toleransı)
KH	Karbonhidrat
KH/İ	Karbonhidrat /İnsülin oranı

Kısaltmalar

Kkal	Kilokalori
KKB	Kalsiyum kanal blokeri
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KY.....	Kalp yetmezliği
LA	Laktik asidoz
LADA	Latent autoimmüne diabetes of adult (Latent otoimmün diyabet)
LDL-kolesterol	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
Lis.	Lispro insülin
MACE	Majör adevers kardiyovasküler olaylar
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MEN Tip 2	Tip 2 multipl endokrin neoplazi sendromu
Mİ	Miyokard infarktüsü
MODY	Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları (maturity onset diabetes of the young)
NASH	Nonalkolik steatohepatit
NCSS	Number Cruncher Statistical System
NHANES	Amerika Birleşik Devletleri 3. Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması
NICE	İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence)
NIH	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health)
NPA	Nötral protamin aspart
NPH	Nötral protamin Hagedorn
NPL	Nötral protamin lispro
NTS	Nucleus traktus solitarius
OAD	Oral antidiyabetik ilaçlar (oral antidiabetic drugs)
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PAH	Periferik arter hastalığı
PAI1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PD	Parkinson hastalığı
PG	Plazma glukoz
PGDM	Pregestasyonel diabetes mellitus
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PİO	Pioglitazon
PKOS	Polikistik over sendromu
PPAR	Peroxisone proliferator-activated receptor
PPG	Postprandiyal glukoz
PROCAM.....	Prospektif Kardiyovasküler Munster Çalışması
RAS	Renin-anjiyotensin sistemi
Reg.	Regüler insülin
s.c.	Cilt altı (subcutaneous)
SCIİ	Subkütan (cilt altı) insülin infüzyonu
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SGLT	Sodyum glukoz ko-transporter
SGLT2-İ	Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri
SKB	Sistolik kan basıncı
SMBG	Self monitoring of blood glucose (Evde kan glukoz izlemi)
SU	Sulfonilüre grubu ilaçlar

Kısaltmalar

SVH	Serebrovasküler hastalık
TBT	Tıbbi beslenme tedavisi
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TSH	Tiroid stimulan hormon
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TZD	Tiazolidindion
UAE	Üriner albumin ekskresyonu
UGT1A9	Uridin difosfatglukuronoziltransferaz
UKPDS	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study)
VY (kg)	Vücut yağ miktarı (kg)
VYO (kg).....	Vücut yağ oranı (kg)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) (DSÖ)
YRG	Yüksek risk grubu (HbA1c %5,7-6,4)

GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus; insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin rezistansı ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Tüm dünyada ve ülkemizde alınan tüm önlemlere rağmen, halen büyüyen, toplum sağlığını tehdit eden ciddi bir salgındır.

Tip 2 diyabet tanısı alanlarda ilk yapılması gereken tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve egzersiz programı oluşturmak ve hastaya diyabet hastalığı hakkında bilgi ve eğitim vermektir. Ayrıca diyabet tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için farmakolojik tedavi zorunludur (1).

Bu amaçla; Tip 2 diyabette glisemik kontrolü sağlamak üzere antidiyabetik ilaçlardan bir tanesi SGLT2 (Sodyum Glukoz Transporter) inhibitörleridir. 'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), renal proksimal tubulusda SGLT2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltan ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artıran antidiyabetik ilaçlardan birisidir. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler.

Hiperglisemi üzerindeki etkilerinin yanı sıra SGLT2 inhibitörleri ile ilgili yapılan çalışmalar, hastalarda 1-5kg arasında kilo kaybı olduğunu da göstermiştir. Bu kaybın 2/3'ü yağ dokusu kaybı iken 1/3'ü sıvı kaybı olarak bildirilmiştir. Başlangıçta kilo kaybı diürece bağlı olmakta ancak, glukozüri ile günde 200-300 kalori kaybedilmektedir (164-170).

Bu grup ilaçlardan canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin FDA ve EMA tarafından onay alanlardır. Dapagliflozin dünyada onaylanan ilk SGLT2 inhibitörüdür. 2014 yılında, Tip 2 diyabetli yetişkinlerde glisemik kontrol için FDA tarafından 'Farxiga/ Forxiga' markası altında onaylanmıştır. 5mg ve 10mg tabletler halinde bulunmaktadır. Önerilen başlangıç dozu, günde bir kez, aç veya tok alınan 5mg'dır. Eğer 5mg doz yetersiz olursa, doz 10mg'a yükseltilmektedir (258-268).

Diğer bir seçenek tedavi, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri'dir. GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β -hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, α -hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür. Ek olarak bu ilaçlar, sistolik KB'yi birkaç mm Hg düşürmesi ve aynı zamanda bir miktar kilo kaybı (ortalama 2-4kg) da sağlamaları nedeniyle injektabl olmalarına rağmen, kullanım alanı bulmaktadır; s.c. injekte edilirler. Özellikle obez ($VKİ \geq 30 \text{kg/m}^2$) olan tip 2 diyabetli hastalarda 2. ve 3. basamak tedavide tercih edilirler.

Obez hastalarda eksenatid, liraglutid ve liksisenatidin bazal insülin ile birlikte kullanıldığı çalışmalardaki sonuçlar, hem daha düşük insülin dozlarında glisemik kontrol sağlandığını hem de insüline bağlı kilo artışının olmadığını ya da minimal olduğunu göstermektedir (164-174).

Ülkemizde eksenatid Byetta ismiyle piyasadadır. Günde iki kez enjeksiyon gerektiren ve tokluk glisemisini düşürmede daha etkili olan bu ilaç, diğer antihiperglisemik ilaçlar ve insülinin aksine, ortalama 2-4kg kilo kaybı sağlamaktadır. Halen geçerli Sağlık Uygulama Tebliği kurallarına göre, GLP-1 agonistlerinden eksenatid, VKİ >35kg/m² olan ve pankreatit öyküsü bulunmayan, metformin ve/veya sülfanilürelerin maksimum tolere edilebilir dozlarında ya da metformin ve/veya pioglitazon ile kombine ya da tek başına bazal insülin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamamış tip 2 diyabetli hastalarda kullanılabilir (340).

Biz de İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'ne başvurmuş VKİ'i ≥30kg/m² ya da bel çevresi erkekte ≥102cm ve kadında ≥88cm'nin olan önceden tip 2 diyabet tanısı almış hastaların tedavilerini inceleyip monoterapi/çoklu ilaç tedavisi alıp almadığına bakmaksızın başvurusu anında tedavisine SGLT2 inhibitörlerinden dapagliflozin 10mg/gün eklenenleri ve tedavisine dapagliflozin ile birlikte GLP-1 agonistlerinden eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg olacak şekilde) eklenenleri ve enaz 6 ay bu tedavileri kullananları çalışmamıza dahil ettik.

Hastaların 6 ay sonundaki HbA1c değerlerini kontrol ederek 6 aylık tedaviden sonra tek başına dapagliflozinin ve dapagliflozin ile birlikte ekzenatidin hastaların glisemik kontrollerindeki başarılarında ne kadar katkısı olduğunu, aynı zamanda bu hastaların başvuru ve 6. ay sonundaki tanita cihazı ile aldığımız vücut kompozisyon değerleri dapagliflozinin ve dapagliflozin ile birlikte ekzenatidin 6 aylık bir tedavi sonrasında VKİ değerlerinde beklenen düşüşü sağlayıp sağlamadığını saptamayı amaçladık.

Aynı zamanda çalışmamızda hastaların AKŞ, insülin, c-peptid, total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K gibi diğer metabolik değerleri ve vücut ağırlığı, vücut yağ miktarı, vücut yağ oranı ve abdominal yağ miktarı gibi diğer metabolik ölçülerini de değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanım

Diyabet, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun mutlak veya kısmi eksikliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklar, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların geliştiği, akut komplikasyonları önlemek ve kronik komplikasyonları azaltmak için sürekli destek, tıbbi bakım ve diyabetlinin öz bakım eğitimlerini gerektiren, sağlık bakım harcamaları içinde en az %10'luk yer tutan kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır (446).

Diyabet açlık hiperglisemisi ile karakterizedir, fakat bu hastalık klinik olarak belirgin olmayan devrelerde, en yaygın olarakta glukoz intoleransının olduğu dönemde teşhis edilebilir.

Diyabet susama, sık idarara çıkma, görmede bulanıklık, kilo kaybı, çok yemek yeme gibi bu hastalık için karakteristik olan semptomlar ile ortaya çıkabilir. Hatta bu hastalığın en ciddi formları olan ve tedavi edilmediğinde stupor, koma ve ölüm ile sonuçlanabilen ketoasidoz ve non-ketotik hiperozmolarite ile teşhis edilebilir. Sıklıkla, görülen semptomlar ciddi değildir ve hatta hissettirmeyebilirler. Patolojik fonksiyonel değişikliklere yol açabilen hiperglisemi hastalığın teşhisinden uzun yıllar öncesinde var olabilir. Bu nedenle, diyabet rutin kan ve idrar testlerindeki anormallikler ve komplikasyonların görülmesiyle kolaylıkla teşhis edilebilen bir hastalıktır.

Bazı durumlarda diyabet sadece geçici olarak görülebilir. Örneğin gebelikteki glukoz intoleransı veya gestasyonel diyabet doğumdan sonra iyileşebilir. Bazı bireylerde diyabet gelişimi glukoz toleransındaki herhangi bir anormallik görülmeden de tanınabilir.

Tip 1 diyabetin oluşumunda, örneğin, adacık hücrelerine karşı antikor mevcudiyeti gibi immunolojik anormallikler görülebilir. Bu durum aylar ve yıllar içerisinde klinik olarak belirgin hale gelebilir (1).

Bazı ailelerde gençlerde ve ergenlikte başlayan diyabet gelişiminden sorumlu glikokinaz veya hepatik nükleer faktör genlerindeki mutasyonlar diyabetin bu formları ile kuvvetli bir assosiyasyon göstermekedirler ve tanı konulmayı mümkün kılarlar. Bu genetik anormallikler herhangi bir zaman içerisinde tespit edilebilir (2).

2.1.2 Diyabetin Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde diyabetli insanların çoğu 65 yaş ve üzerindedir. Tip II diyabet tanısı konmuş hastaların yaklaşık üçte ikisi 60 yaşın üzerindedir. Gelişmekte olan ülkelerde DM en çok 45-64 yaşlarda, diyabetik olanları en verimli oldukları yıllarda etkiler. DM çocukluk döneminin de en sık görülen endokrin bozukluğudur.

Toplulukların büyümesi, yaşlılık, kentleşme ve obezite prevalansının ve fiziksel inaktivitenin artışı nedenleriyle diyabetli kişi sayısı hergeçen gün artmaktadır. Wild ve arkadaşlarının 2004 yılında Diabetes Care dergisinde yayımlanan makalesine göre bütün yaş gruplarında diyabetli kişi sayısı 2000 yılında 171 milyondur ve 2030 yılında 366 milyona yükselecektir. Ancak Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2015 Diyabet Atlası'na göre 20-79 yaş arasında, 2015 yılında diyabetli kişi sayısı 415 milyon olduğu tahmin edilmiş ve 2040 yılında 642 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.

Yine Wild ve arkadaşlarına göre bütün yaş grupları için diyabet prevalansı bütün dünyada 2000 yılında %2,8 olarak gerçekleşmiş ve 2030 yılında %4,4 olacağı tahmin edilmektedir. IDF 2015 Diyabet Atlası'na göre ise 2015 yılında 20-79 yaş aralığında küresel diyabet prevalansı %8,8 olarak gerçekleşmiş olup 2040 yılında %10,4'e ulaşacağı tahmin edilmektedir.

Diyabet prevalansı erkek cinsiyette ve ilerleyen yaşlarda daha yüksektir. Dünya çapında diyabet prevalansı artışı, 65 yaş ve üstü nüfusun ve kentsel nüfusun artışı ile de paralel gözükmektedir.

2015 yılında tahminen 318 milyon kişi bozulmuş glukoz toleransına sahip olup diyabet gelişimi için yüksek risk taşımaktadır. Bu rakam 2040 yılında tahminen 481 milyondur. Bozulmuş glukoz toleransı prevalansı da yaşla artış göstermektedir, ancak kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir.

2015 yılında 542 bin çocukta Tip-1 diyabet bulunmakta olup bunlara her yıl 86 bin çocuk eklenmekte ve insidans yıllık olarak %3 artış göstermektedir.

Gebelikte hiperglisemi de gebeliğin önemli risk faktörleri arasındadır ve 100 canlı doğumdan 16,2'si bu riske sahiptir (341).

Tablo 1.1: IDF Diyabet Atlası küresel tahminleri, 2015 – 2040

	2015	2040
Toplam dünya nüfusu	7,3 milyar	9,0 milyar
Yetişkin nüfus (20-79 aralığı)	4,72 milyar	6,16 milyar
Çocuk nüfusu (0-14 aralığı)	1,92 milyar	-
Şeker hastalığı (20-79 aralığı)		
Küresel prevalans	%8,8 (%7,2-11,4")	%10,4 (%8,5-13,5")
Diyabetli birey sayısı	415 milyon (340-536 milyon arası")	642 milyon (521-829 milyon arası")
Diyabete bağlı hayatını kaybedenlerin sayısı	5.0 milyon	-
Diyabete bağlı sağlık harcamaları (20-79 arası)		
Toplam sağlık harcamaları, R=2* 2015 ABD Doları	673 milyar	802 milyar
Gebelikte hiperglisemi (20-49 aralığı)		
Etkilenen canlı doğumların oranı	%16,2	-
Etkilenen canlı doğumların sayısı	20,9 milyon	-
Bozulmuş Glukoz Toleransı (20-79 arası)		
Küresel prevalans	%6,7	%7,8
Bozulmuş glukoz toleransı olan kişi sayısı	318 milyon	481 milyon
Tip1 Diyabetliler (0-14 aralığı)		
Tip1 diyabetli çocuk sayısı	542,000	-
Her yıl yeni teşhis konulanların sayısı	86,000	-

Tablo 1.2 : IDF bölgelerinin, 2015 ve 2040 yılları ve 20-79 yaş aralığı için standardize edilmiş tahmini diyabetli prevalans oranları

		2015 Yaşa göre standardize edilmiş karşılaştırmalı diyabet prevalansı	2015 ham diyabet prevalansı	2040 Yaşa göre standardize edilmiş karşılaştırmalı diyabet prevalansı	2040 ham diyabet prevalansı
1	Kuzey Amerika ve Karayipler	%11.5 (%9.5-13.00)	%12.9 (%10.8-14.5)	%12.0 (%9.5-13.7)	%14.7 (%11.8-16.7)
2	Orta Doğu ve Kuzey Afrika	%10.7 (%7.4-14.2)	%9.1 (%6.3-12.2)	%11.1 (%7.7-14.9)	%11.4 (%7.8-15.1)
3	Güney ve Orta Amerika	%9.6 (%8.2-11.5)	%9.4 (%8.0-11.3)	%9.7 (%8.2-11.7)	%11.9 (%10.1-14.3)
4	Pasifik Batı	%8.8 (%7.7-10.8)	%9.3 (%8.2-11.4)	%9.0 (%8.0-11.2)	%11.9 (%10.6-14.3)
5	Güneydoğu Asya	%8.8 (%7.3-10.8)	%8.5 (%6.8-10.8)	%9.9 (%7.9-12.8)	%10.7 (%8.5-13.7)
6	Avrupa	%7.3 (%5.5-10.9)	%9.1 (%6.8-12.9)	%7.6 (%5.7-11.2)	%10.7 (%8.2-14.9)
7	Afrika	%3.8 (%2.6-7.9)	%3.2 (%2.1-6.7)	%4.2 (%2.9-8.4)	%3.7 (%2.6-7.3)

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization [WHO])'nın 2006'da yayınladığı kronik hastalıklar raporunda diyabet en fazla görülen kronik hastalıkların başında gelmektedir. Önümüzdeki 20 yıl içinde dünyada hızlı bir şekilde artış göstererek bir milyar insanı etkilemesi beklenmektedir. Dünyada sıklığı hızla artan diyabet, dünyanın taşımak zorunda kaldığı küresel bir yük ve en önemli halk sağlığı sorunları arasındadır. Bu nedenle diyabet pandemi olarak tanımlanmaktadır (447,448).

Dünya Sağlık Örgütü'nden sonra Birleşmiş Milletler 20 Aralık 2006 tarihli oturumunda diyabeti "pandemi" olarak kabul ederek, dünyayı uyarı kararı almış, "Küresel Farkındalık için Diyabet Çözümü Kampanyası"nı başlatmıştır. Birleşmiş Milletlerin (A/61/L39/ Rev.1 ve Add.1 61/225) sayılı bu kararı, bulaşıcı olmayan bir hastalık için alınan ilk karar olmuştur. Bu kararda "Üye Devletlerin, diyabetin önlenmesi, tedavisi ve bakımına yönelik ulusal politika geliştirmeleri için desteklenmesi gerektiği" belirtilmektedir. Ayrıca Birleşmiş Milletler "Tüm üye ülkeleri, hem Birleşmiş Milletler sistemindeki tüm ilgili organizasyonları, hem de gönüllü organizasyonları ve özel sektör dahil, sivil örgütleri, kitlesel iletişim yoluyla diyabet ve ilişkili komplikasyonlar hakkında halkın farkındalığını arttırmak için Dünya Diyabet Günü'nün önemli bir gün olduğunu belirtmiştir." ve "2007'den başlayarak her yıl 14 Kasım tarihinin "Birleşmiş Milletler Dünya Diyabet Günü olarak adlandırılması" kararlaştırılmış ve diyabetin bugüne kadar yapılan istatistiksel tahminlerin çok ötesinde dünyada bir salgın olarak yayılmakta olduğunu bildirmiştir (449).

Diyabet dünya genelinde 4. ölüm nedenidir. Her yıl diyabete bağlı olarak 3 milyon kişi ölmektedir. Gelişmiş toplumlarda körlük, son dönem böbrek yetmezliği ve travma dışı amputasyonların en önemli nedeni diyabettir (450).

Aynı zamanda diyabet, prediyabet dönemleri (bozulmuş açlık glukozu-BAG; ve bozulmuş glukoz toleransı-BGT) dünyadaki bir numaralı ölüm nedeni olan koroner kalp hastalıklarının, hipertansiyonun ve obezitenin başta gelen nedeni olarak kabul edilmektedir. Avrupa'da 20 yaş üstü körlük nedenleri arasında birincil nedendir. Hemodiyalize giren her iki hastadan birisi diyabetlidir. Diyabete bağlı bacak amputasyonları Amerika'da trafik kazalarının önündedir. Bu nedenle diyabet, günümüzde insan sağlığı için en global tehlikelerden birisidir (447-448).

Diyabet ve diyabete bağlı hastalıkların, hasta ve yakınlarına, ülkelerinin sağlık sistemlerine ve ekonomilerine önemli bir mali yük getirdiği de belirtilmiştir. WHO, yıllık sağlık bütçesinin %15'inin diyabete ilişkin harcamalardan oluştuğunu bildirmiş, Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF), dünya genelinde diyabetle ilişkili maliyetlerin 286 milyar dolara ulaştığını, 2025 yılı itibariyle diyabetin global maliyetinin 396 milyar dolara ulaşacağı tahminini yapmıştır (449).

Ülkemizde ise, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)'nın saha araştırması Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezde tamamlanmıştır. Çalışmaya bölgenin nüfus yapısına uygun olarak rastgele seçilip davet edilen 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişi katılmış ve çalışma %92 katılım oranı ile TURDEP-II çalışması, 1997-98 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasının tekrarı niteliğinde planlanmış olup aynı yöntem kullanılarak aynı merkezlerde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya

katılan kişilere ayrıntılı bir yaşam tarzı anketi uygulanmış ve açlık venöz kan örnekleri alındıktan sonra uygun kişilere OGTT yapılmıştır.

TURDEP-II'deki 540 merkezde yapılan ve çalışmaya davet edilen 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişinin incelendiği bu çalışmada, diyabet sıklığının %16.5'e ulaştığı görülmüştür. Bu rakam 2009 resmi Türk popülasyon araştırmasındaki yaş dağılımına göre standardize edildiğinde %13.7 olarak belirlenmiştir.

Genel olarak, toplumun %7.5'inde bilinen diyabet varken, %6.2'si diyabet hastası olduğunu bilmemektedir. Bir başka ifadeyle diyabetli bireylerin yaklaşık yarısı diyabetli olduğunun farkında değildir. Buna göre TURDEP-I ile karşılaştırıldığında, diğer başka toplum çalışmalarında olduğu gibi diyabet farkındalığı yıllar içinde azalmıştır.

TURDEP-II sonuçlarına göre diyabet sıklığı kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %17.2, erkeklerde %16.0). Kentsel kesimde diyabet oranı %17.0 iken kırsal kesimde %15.5 olarak saptanmıştır.

Ayrıca, bu çalışmaya göre ülkemizde yaşayan 20 yaş üstü popülasyonun %28.7'si prediyabet olarak kabul edilmektedir. Yani, diyabet ve prediyabetli birey oranı toplamda %42.4'ü bulmaktadır.

TURDEP-II çalışmasında ortaya çıkan çarpıcı sonuçlardan birisi de obezite ve fazla kilolu hasta sayılarıdır. Buna göre ülkemiz nüfusunun %68.7'si obez veya fazla kilolu olarak sınıflandırılmaktadır.

Tablo 1.3 : TURDEP-II çalışması genel sonuçları

Türkiye Genel Görünüm	Oran %	Kişi Sayısı
Türkiye'de 20 yaş üzeri nüfus	65,4	47.467.350
Diyabet	13,7	6.503.027
Bilinen diyabet	7,5	3.547.401
Yeni diyabet	6,2	2.955.626
Prediyabet	28,7	13.812.899
Prediyabet + Diyabet	42,4	20.315.926
Obezite	31,23	15.237.019
Fazla kilolu	37,5	17.088.246
Obezite + fazla kilolu	68,7	32.325.265
Hipertansiyon	25,6	12.578.848

Diyabete paralel şekilde TURDEP-II çalışmasında belirlenen prediyabet prevalansı TURDEP-I'e oranla oldukça artmıştır. Buna göre izole BAG prevalansı %14.7, izole BGT prevalansı %7.9 ve bunların kombine olarak bulunma prevalansı %8.2 olarak saptanmış, toplamda çalışılan grupta %30.8 oranında prediyabet olduğu ortaya konmuştur. Bu veriler, 2009 TÜİK adrese dayalı nüfus kayıt sistemindeki yaş dağılımına göre standardize edildiğinde ise Türk toplumunda prediyabet prevalansının

%28.7, obezite prevalansının %31.2, hipertansiyon prevalansının %25.6 olduğu ve hipertansif hastaların yalnızca %58.1'inin hipertansiyonlarının farkında olduğu saptanmıştır.

TURDEP-II çalışmasında diyabet riskinin, yaş, yaşanılan bölge, bel çevresinde artış, BKİ'inde artış, 8 yılın altında öğrenim görmüş olmak ve hipertansiyon varlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bütün bu sonuçlara göre, TURDEP-I ile karşılaştırıldığında, Türkiye'de 12 yıllık bir süreçte diyabet, prediyabet ve obezite prevalanslarında sırasıyla %90 (diyabetin yıllık artış hızı %6.5), %106 ve %40 oranında bir artış olmuştur. TURDEP-I ile TURDEP-II arasında –süreç içinde diyabet tanı kriterlerinin değişmesinden kaynaklanan- yöntem farkı olsa da, aynı tanı kriterleri kullanılmış olsaydı, diyabetin %60 oranında artmış olacağı ve yıllık diyabet artış hızının %3.9 olacağı hesaplanmıştır.

Son olarak, SGK tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarına göre 2008 ve 2012 yılları arasında diyabete yönelik doğrudan ve komplikasyon ilişkili tedavi ve ilaç maliyetleri 2012 yılı için yaklaşık olarak 10 milyar TL'dir. Yıllar itibariyle diyabetin toplam maliyeti her yıl bir önceki yıla göre ortalama yaklaşık olarak %18 artmaktadır. SGK tarafından yapılan toplam sağlık harcamaları arasında diyabet 2008 yılında %16.4 gibi bir orana sahipken 2012 yılında bu oran %23'e çıkmıştır (342).

2.1.3 Prediyabet

Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, 'Prediyabet' olarak adlandırılır. 'İzole BAG' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole BGT' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gereklidir.'Kombine BAG + BGT' olarak bilinen durumda ise hem APG 100-125 mg/dl, hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasındadır. Bu kategori, glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder.

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, HbA1c %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında HbA1c ile yüksek riskli grup kategorisinde olduğu belirlenen bireylerde, glukoz metabolizması bozukluğunun, izole BAG ve izole BGT'den daha ileri ve KGİ (BAG + BGT)'ye yakın ciddiyette olduğunu ortaya koymuştur.

Prediyabet ve diyabet açısından riskli bireylerin kolay, pratik ve düşük maliyetli bir şekilde belirlenmesi amacıyla (Ör: FINDRISK ya da ADA Risk Anketi) kullanılabilir (6,7).

Tablo 1.4 : TEMD 2018 tip 2 diyabet risk anketi (FINDRISK)

<p>1.Yaş</p> <ul style="list-style-type: none">▲ 0 puan: <45 yaş▲ 2 puan: 45-54 yaş▲ 3 puan:55-64 yaş▲ 4 puan:>64 yaş
<p>2.Beden kitle indeksi</p> <ul style="list-style-type: none">▲ 0 puan: <25kg/m²▲ 1 puan: 25-30kg/m²▲ 3 puan: >30kg/m²
<p>3. Bel çevresi</p> <ul style="list-style-type: none">▲ 0 puan: E<94cm , K<80cm▲ 3 puan: E 94-102cm , K 80-88cm▲ 4 puan: E>102cm , K>88cm
<p>4. Ekseri günlerde, işte ve boş zamanlarınızda çoğunlukla günde enaz 30dk egzersiz yapıyor musunuz?</p> <ul style="list-style-type: none">▲ 0 puan: Evet▲ 2 puan: Hayır
<p>5. Hangi sıklıkta sebze-meyve yiyorsunuz?</p> <ul style="list-style-type: none">▲ 0 puan: Hergün▲ 1 puan: Hergün değil
<p>6.Kan basıncı yüksekliği için hiç ilaç kullandınız mı veya sizde yüksek tansiyon bulundu mu?</p> <ul style="list-style-type: none">▲ 0 puan: Evet▲ 2 puan: Hayır
<p>7.Daha önce (check-up, hastalık veya gebelik sırasında) kan şekerinizin yüksek veya sınırda olduğu söylendi mi?</p> <ul style="list-style-type: none">▲ 0 puan: Evet▲ 5 puan: Hayır
<p>8.Aile bireylerinden herhangi birisine diyabet tanısı konulmuş muydu?</p> <ul style="list-style-type: none">▲ 0 puan: Hayır▲ 3 puan: Evet; hala,dayı,amca,teyze,kuzen ya da yeğen (ikinci derece yakınlarda)▲ 5 puan: Evet; biyolojik anne,baba,kardeş ya da çocuk (birinci derece yakınlarda)

Tablo 1.4 : önceki sayfanın devamı

Toplam Skor	Risk Derecesi	10 yıllık risk
<7 skor	düşük	%1 (1/100)
7-11 skor	hafif	%4 (1/25)
12-14 skor	orta	%16 (1/6)
15-20 skor	yüksek	%33 (1/3)
>20 skor	çok yüksek	%50 (1/2)

2.1.4 Tanı

2.1.4.1 Diabetes Mellitus Semptomları

Klasik semptomlar :

- ▲ Poliüri
- ▲ Polidipsi
- ▲ Polifaji veya iştahsızlık
- ▲ Halsizlik, çabuk yorulma
- ▲ Ağız kuruluğu
- ▲ Noktüri

Daha az görülen semptomlar :

- ▲ Bulanık görme
- ▲ Açıklanamayan kilo kaybı
- ▲ İnatçı infeksiyonlar
- ▲ Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- ▲ Kaşıntı (8)

2.1.4.2 Diabetes Mellitus Tanı Testleri

Buna göre, diyabet tanısı dört yöntemden (APG, OGTT, rastgele PG, HbA1c) herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değer üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle, tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez (9,10).

Tablo 1.5 : TEMD 2018 diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM Riski Yüksek
APG	≥126mg/dl	100-125mg/dl	<100mg/dl	100-125mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75g glukoz)	≥200mg/dl	<140mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl	-
Rastgele PG	≥200mg/dl + diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1C	≥6,5 (48mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşliğindeki belirsizlik nedeniyle, glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c: A1C)'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda, A1C'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, A1C'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir. Ulusal (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: TURDEP-II) ve uluslararası toplumsal temelli çalışmalar, A1C'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre, metabolik açıdan [kilo, bel çevresi, lipid ve kan basıncı (KB) yönünden] daha olumsuz durumda olduklarını göstermektedir. TURDEP-II çalışmasında, A1C'ye göre 'Yüksek Risk Grubu' (YRG: %5.7-6.4; 39-47 mmol/ mol) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz İntoleransı (KGI = BAG + BGT)' saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır (11).

2.1.4.3 Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri

Tablo 1.6 : TEMD 2018 gestasyonel diyabet tanı kriterleri

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50gr glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama test	100gr glukozlu OGTT (enaz 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test					
IADPSG	75gr glukozlu OGTT (enaz 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

GDM tespiti için test daha önce diyabeti olmadığı bilinen gebelere gebeliğin 24 ila 28. haftaları arasında yapılır. GDM'nin değerlendirilmesi için iki yaklaşım vardır. Birincisi tek aşamalı 75gr glukozlu OGTT testidir. Gecelik açlıktan sonra 75gr standart glukoz 200-300ml su ile alınmalı, IASPSG ve ADA'ya göre açlık plazma glukozu ve 2.saat kan şekeri ile GDM tanısı konması önerilmektedir. WHO'nun önerisi ise 2 saat sonunda venöz plazma glukozu 140mg/dl (≥ 7.8 mmol/L) veya daha yüksek veya açlık plazma glukozu 126mg/dl (≥ 7 mmol/L) veya daha yüksek ise GDM tanısı konulmalıdır şeklindedir. Her iki tek aşamalı testte de enaz 1 patolojik değer tanı koydurmaktadır.

İkinci yöntem 2 aşamalı testtir. Önce 50gr oral glukoz yüklemesi yapılır ve 1 saat sonra kan şekeri ölçülür. Eğer venöz plazma glukozu 140mg/dl'dan daha düşük ise GDM tanısından uzaklaşılır. Değer 140mg/dl veya daha yüksek ise 75gr 2 saatlik ya da 100mg 3 saatlik OGTT uygulanır. Genel olarak, 50gr glukozdan 1 saat sonraki PG >180 mg/dl ise OGTT yapılması gerekli görülmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir. 75mg ya da 100mg OGTT ile yapılan her iki iki aşamalı testte de enaz 2 patolojik değer tanı koydurmaktadır.

Günümüzde hala gebelik diyabeti tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği (ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists) ve Amerikan NIH (National Institutes of Health) uzmanları ise 2013'te toplanan 'GDM Tanısı için Uzlaşım Konferansı'ndan sonra, IADPSG kriterlerini kullanmanın anne ve bebek sonuçlarını düzelterek ilişkin somut kanıtların olmadığını, ayrıca GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek tek aşamalı tanı yaklaşımına karşı çıkmaktadır.

ADA 2015 yılından beri 'Diyabette Tıbbi Bakım Standartları' raporlarında, GDM tanısında tek aşamalı ya da iki aşamalı tanı yaklaşımlarından birinin, seçilmiş toplumun özelliklerine göre kullanılabilmesini bildirmektedir.

2013 yılında yayımlanan WHO raporunda, GDM tanısı için APG: 92-125 mg/dl veya OGTT 2.st PG: 153-199 mg/dl kriterlerinden birinin bulunmasının GDM tanısı için yeterli olduğu vurgulanmıştır.

İngiltere'de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), Şubat 2015'te yayımlanan raporda APG ≥ 100 mg/dl veya OGTT 2.st PG değeri ≥ 140 mg/dl bulunmasını GDM tanısı için yeterli görmektedir.

Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, IADPSG kriterleri ile GDM tanısı koymak çok kolaylaşacağından, GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceğine işaret ederek iki aşamalı (50gr glukozlu ön tarama testi ve ardından 100gr glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler.

TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, jinekoloji camiası tarafından da benimsenen iki aşamalı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önermekle birlikte, kolay uygulanması, GDM tanısına standardizasyon getirmesi ve glukoz kesim noktalarının doğrudan fetusun komplikasyonlarına dayanarak belirlenmesi nedeniyle, alternatif olarak, 75 gr glukozlu OGTT'nin de GDM tanısında kullanılabilmesini önermektedir (12-17).

2.1.5 Tarama Endikasyonları Ve Tarama

2.1.5.1 Tip 1 Diyabet Taraması

Rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli topluluklarda araştırma amaçlı genel toplum veya aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır. Klasik diyabet semptom ve bulguları mevcut ise tanı için ve diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde tip 1 diyabet olan kişiler erişkin yaşta da olsalar tip 1 diyabet bakımından araştırılmalıdır.

2.1.5.2 Tip 2 Diyabet Taraması

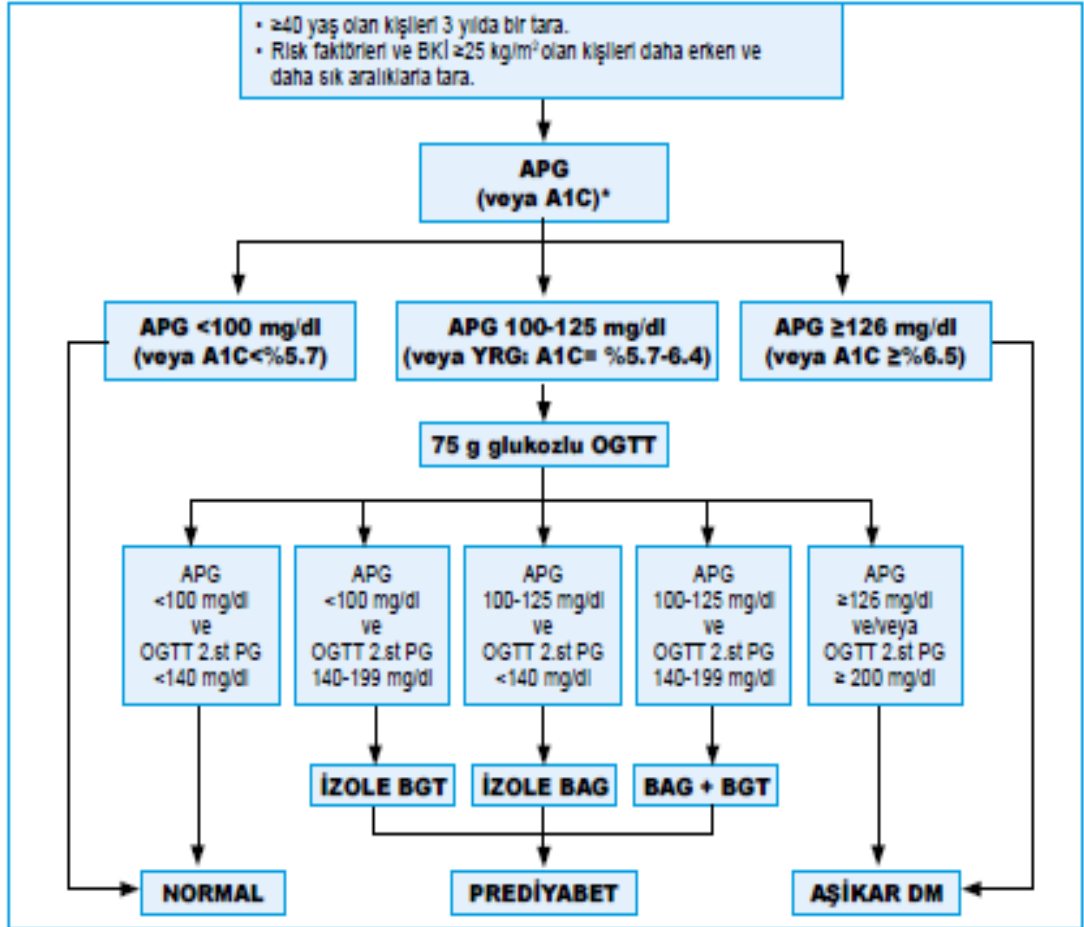
Tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.

Diyabet riski yüksek bireyler :

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
2. BKİ ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.
 - ▲ Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
 - ▲ Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler

- ▲ Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
 - ▲ Hipertansif bireyler (KB $\geq 140/90$ mmHg)
 - ▲ Dislipidemikler (HDL-kolesterol < 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
 - ▲ Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
 - ▲ İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
 - ▲ Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
 - ▲ Düşük doğum tartılı doğan kişiler
 - ▲ Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
 - ▲ Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
 - ▲ Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
 - ▲ Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
 - ▲ Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar
3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.
 4. Daha önce GDM tanısı almış 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 (18-22).



Şekil 1.1: TEMD 2018 erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama

2.1.5.3 Gestasyonel Diyabet Taraması

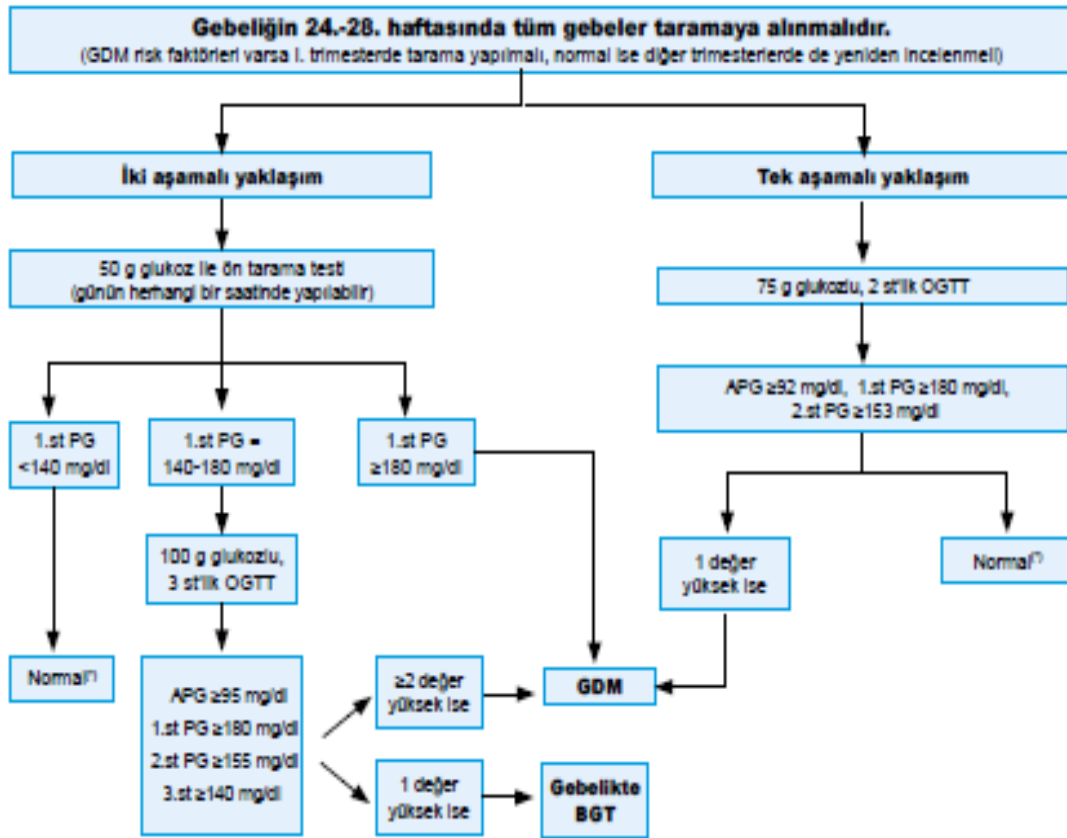
İlk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG'ye göre diyabet tanısı alan (APG ≥ 126 mg/dl olan) gebelerde A1C bakılmalıdır. Eğer A1C de yüksek ise daha önceden mevcut ancak tanı almamış diyabet (pregestasyonel DM) olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir.

Gebeliğin başlangıcında APG prediyabetik sınırlarda (APG 100-125 mg/dl) bulunduğu anda, OGTT yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalı ve test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır.

Türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır (23,24).

GDM risk faktörleri :

- ▲ Obezite
- ▲ Daha önce GDM öyküsü
- ▲ Anne yaşının 40'tan büyük olması
- ▲ Glukozüri
- ▲ Daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü
- ▲ Birinci derece akrabalarda diyabet
- ▲ Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmak
- ▲ PKOS
- ▲ Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak (25)



Şekil 1.2 : TEMD 2018 iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı

2.1.6 Etyolojik Tipleri

Diabetes Mellitus'un birçok sebebinin bilinmesine rağmen, en sık görülen tiplerinin etyoloji ve patogezi hala iyi anlaşılmış değildir. Spesifik etyolojiye sahip diyabetin çeşitli formları, 1997 yılında, Amerikan Diyabet Derneğince (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterleri yayımlanmış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılında yayımlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir.

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (26).

Tablo 1.7 : TEMD 2018 diabetes mellitusun etyolojik sınıflaması

1. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı var.)
2. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)
3. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur.)
4. Diğer spesifik diyabet tipleri A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenetik diyabet formları) \blacktriangle 20. kromozom, HNF-4 α (MODY1) \blacktriangle 7. kromozom, Glukokinaz (MODY2) \blacktriangle 12. kromozom, HNF-1 α (MODY3) \blacktriangle 13. kromozom, IPF-1 (MODY4) \blacktriangle 17. kromozom, HNF-1 β (MODY5) \blacktriangle 2. kromozom, NeuroD1 (MODY6) \blacktriangle 2. kromozom, KLF11 (MODY7) \blacktriangle 9. kromozom, CEL (MODY8) \blacktriangle 7. kromozom PAX4 (MODY9) \blacktriangle 11. kromozom, INS (MODY10) \blacktriangle 8. kromozom, BLK (MODY11) \blacktriangle Mitokondriyal DNA \blacktriangle 11. kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ACCB, KCNJ11 mutasyonu) \blacktriangle 11. kromozom, KJN11 (MODY13) \blacktriangle 3. kromozom, APLL1 (MODY14) Ve Diğerleri B. İnsülin etkisindeki genetik defektler \blacktriangle Leprechaunizm \blacktriangle Lipoatrofik diyabet \blacktriangle Rabson-Mendenhall sendromu \blacktriangle Tip A insülin direnci Ve Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları \blacktriangle Fibroakalkülöz pankreatopati

Tablo 1.7 : önceki sayfanın devamı

- ▲ Hemakromatoz
- ▲ Kistik fibroz
- ▲ Neoplazi
- ▲ Pankreatit
- ▲ Travma/pankreatektomi Ve Diğerleri

D.Endokrinopatiler

- ▲ Akromegali
- ▲ Aldosteronoma
- ▲ Cushing sendromu
- ▲ Feokromositoma
- ▲ Glukagonoma
- ▲ Hipertiroidi
- ▲ Somatostatinoma Ve Diğerleri

E.İlaç veya kimyasal ajanlar

- ▲ Atipik anti-psikotikler
- ▲ Anti-viral ilaçlar
- ▲ β -adrenerjik agonistler
- ▲ Diazoksid
- ▲ Fenitoin
- ▲ Glukokortikoidler
- ▲ α -İnterferon
- ▲ Nikotinic asit
- ▲ Pentamidin
- ▲ Proteaz inhibitörleri
- ▲ Tiyazid grubu diüretikler
- ▲ Tiroid hormonları
- ▲ Vacor
- ▲ Statinler Ve Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F.İmmün aracılıklı nadir diyabet formları

- ▲ Anti insülin-reseptör antikorları
- ▲ Stiff-man sendromu Ve Diğerleri

G.Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- ▲ Alström sendromu
- ▲ Down sendromu
- ▲ Friedreich tipi ataksi
- ▲ Hungtington korea
- ▲ Klinefelter sendromu
- ▲ Laurence-Moon-Biedel sendromu
- ▲ Miyotonik distrofi
- ▲ Porfiria
- ▲ Prader-Willi sendromu
- ▲ Wolfram (DIDMOAD) sendromu Ve Diğerleri

H.İnfeksiyonlar

- ▲ Konjenital rubella
- ▲ Sitomegalovirüs
- ▲ Koksaki B Ve Diğerleri (adenovirüs,kabakulak)

2.1.6.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diabetes Mellitus özellikle β -hücre yıkımına bağlı olan bir formdur. Mutlak insülin eksikliği vardır. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir.

Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Diyabetik ketoasidoza yatkındır.

Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise nonotoimmün β -hücre yıkımı söz konusudur. β -hücre yıkımına yol açan süreci gösteren anti-GAD, anti adacık antikor ve anti-insülin antikorları mevcuttur.

Bu antikorlardan bir veya birden fazlasına sahip kişiler tip 1A, immün-aracılı tip 1 diyabet olarak alt gruplara ayrılabilirler. Tip 1A diyabet lökosit antijen kompleksinin (HLA) DQ-A ve DQ-B lokusundaki alleller ve spesifik haplotipler ile kuvvetli asosiyasyon göstermektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda insülin ve C-peptid düzeyleri çok düşük ya da tespit edilemez düzeydedir. Ayrıca hastalarda Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir.

Tip 1B veya idiyopatik diyabet, tip 1A diyabette olduğu gibi düşük insülin ve C-peptid düzeyleriyle karakterizedir. Bu hastalar otoimmün antikorların klinik olarak belirtilerinin olmamasına rağmen ketoasidoza eğilimlidirler.

Tip 1 diyabet klinik olarak akut başladığı için, tanı esnasında A1C yüksek olmayabilir. Bu sebeple tip 1 diyabet tanısında A1C'den ziyade APG yüksekliği dikkate alınmalıdır (27-34).

2.1.6.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet diyabetin en yaygın formudur. Esas bozukluğun insülinin sekresyonunda ve etkinliğinde olmasıyla karakterizedir. β -hücre yıkımı tip 2 diyabette olmamaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle insülin eksikliğinden çok insülin fazlalığı ve insülin direnci mevcuttur. İnsülin direncinde, hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır. İnsülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir. İnsülin sekresyonunda azalamada, pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon

defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur.

Tip 2 Diabetes Mellitus genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.

Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur. Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β-hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir (27,28,35-40).

2.1.6.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) gebelik sırasında ilk olarak tespit edilen değişik düzeylerdeki hipergliseminin görüldüğü karbonhidrat intoleransıdır. Tekrarlayan gebeliklerde glukoz intoleransı ve diyabet gelişme olasılığı mevcuttur. Gestasyonel diyabet tanısı daha önce diyabetik olduğu bilinen kadınların hamileliğinde kullanılan bir terim olmamaktadır.

Daha önce glukoz intoleransı olan ileri yaştaki kadınlar, daha önceki gebelikte makrozomik bebek doğurmuş olmak, tip 2 diyabetin sık görüldüğü etnik gruptan olmak ve açlık glukoz düzeyinin herhangi bir dönemde yüksek bulunduğu kadınlar GDM açısından risk altındadır.

Gestasyonel diyabet fetus ve anne için kötü sonuçlar doğurabilir. Gebelik öncesinde veya gebelik sırasındaki yükselmiş açlık glukozu gestasyondan 4 ila 8 hafta içerisinde konjenital anomalilere ve intrauterin fetal ölüme yol açabilir. Ciddi düzeyde açlık hiperglisemisi olmayan GDM'de perinatal mortalite yüksek değildir fakat GDM fetal makrozomi riskini arttırmaktadır. Neonatal hipoglisemi, sarılık, polisitemi, hipokalsemi GDM'de görülen diğer fatal komplikasyonlardır.

Gebelere ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. Yüksek riskli gebelerde, gebe olmayanlardaki kriterlere göre diyabet araştırılmalı (APG, eğer gerekirse A1C veya 75gr glukozlu 2 saatlik OGTT) ve gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalıdır. Diyabet saptanmaz ise daha sonraki trimesterlerde GDM için tarama yapılmalıdır. Ülkemizde, gebeliğin erken döneminde diyabet saptanmayan gebe kadınların tümünde 24-28. gebelik haftalarında GDM araştırılması önerilmektedir. Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda BAG, BGT veya kalıcı diyabet riski yüksek olduğu için postpartum 4-12. haftalar arasında 75gr glukozlu standart OGTT ile tarama yapılması da önerilmektedir (41-69).

2.1.6.4 Diyabetin Diğer Spesifik Tiplerinden Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (MODY)

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet (maturityonset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla

kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikörler negatif bulunur.

Heterojen karakterde otozomal dominant paternde kalıtımla geçmektedir. Hepatik nükleer faktör 4 α (HNF4 α) (MODY1), glikokinaz (MODY2), HNF1 α (MODY3), insülin promoting faktör I (IPFI) (MODY4), ve HNF3 (MODY5) gibi genlerde çeşitli spesifik genetik bozukluklar saptanmıştır.

Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük doz insülinle regülasyon sağlanır. Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sulfonilüre (SU) grubu ilaçlara aşırı yanıtı hastalarda MODY akla gelmelidir.

MODY vakaları, adolesan çağından sonra ortaya çıkan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir. Tip 1 diyabet şüphesi varsa otoantikörlere bakılarak ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

MODY düşünülen hastalarda genetik tarama olanakları mevcut ise, diğer formlara göre nispeten daha sık görülen MODY3, MODY2 ve MODY1'in araştırılması uygundur (18-22).

2.1.7 Klinik Evrelendirme

2.1.7.1 Tip 1 Diyabetin Klinik Dönemleri

2.1.7.1.1 Preklinik dönem

Genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel faktörlerin β -hücrelerine karşı otoimmün aktivasyonu tetiklemesinden, klinik semptomlar ortaya çıkıncaya kadar geçen süre preklinik dönem olarak alınır. Bu dönem asemptomatiktir. Preklinik dönemde tanı kriterleri için en önemli üçlü triad;

1. genetik risk,
2. humoral otoimmünite belirteçleri ve
3. erken faz insülin salgısı bozukluğudur.

Humoral immün belirteçlerinden en önemlisi, β -hücresindeki otoimmün aktivasyon göstergesi olarak kabul edilen sensitive ve spesifitesi en yüksek testlerden birisi, adacık sitoplazmik antikorudur (ICA). ICA sensitivitesi %83, risk oranı %70, insülin otoantikörünün ise sırasıyla %57 ve %56'dır. GADA veya IA2Ab'den ikisinden herhangi birinin varlığı durumunda sensitive %88, risk ise %79'a çıkar. β -hücrelerine yönelik sirkülasyondaki antikorlar tip 1 diyabetin henüz asemptomatik olduğu preklinik dönemde saptanabilirler. Preklinik dönemde antikor pozitifliği (özellikle ICA veya GAD65 IA2) kişinin ciddi olarak tip 1 diyabet adayı olduğunu gösterir. ICA'nın 20 IDF ünitesinin üzerinde olması, birden fazla antikor pozitifliği (IAA, GAD65 ve IA2) birinci faz insülin sekresyon bozukluğu tip 1 için risk oranının %90'ın üzerinde olduğunu bir göstergesidir.

2.1.7.1.2 Erken klinik dönem

Klinik semptomların, hipergliseminin (açlık plazma glukozu ≥ 140 mg/dl) ve immun belirteçlerin ortaya çıkışından başlayarak hücre rezervinin tamamına yakın bölümünün tükenmesine (C peptid düzeylerinin 0,1 ng/ml'nin altına inmesi) kadar geçen klinik süre erken klinik dönem olarak tanımlanır. Tanı için klinik, metabolik ve immünopatolojik semptomların varlığı gerekmektedir.

Tip 1 diyabetin başlangıcında, en sık görülen major semptomları noktüri, susama, poliüri, zayıflama, yorgunluk, ağız kuruması ve polifajidir. Kramplar, görme azalması, huzursuzluk, sinirlilik, infeksiyon eğilimi, kandidiasis erken klinik dönemin minor semptomlarını oluşturur. Bulantı, kusma, aseton kokusu, şuur bulanıklığı, abdominal ağrı gibi semptomlar ancak ketoasidoz varlığında görülebilir.

Erken klinik döneme ait kesin tanı kriterleri; hiperglisemi ve glukozürinin varlığıdır. İdrarda glukoz varlığı tanıyı güçlendirir. Bu dönem de β -hücre rezervi azalmıştır. C peptid ve glukagon ile uyarılmış C peptid değerleri normale göre azalmıştır. Fakat tam anlamıyla tükenmemiştir. Tanı için açlık C peptid değeri 0,1 ng/ml'nin üzerinde fakat 0,8 ng/ml'nin altında olmalıdır.

2.1.7.1.3 Klinik dönem

Klinik semptomların tam olarak yerleştiği ve hücre rezervinin çok düşük (< 0.1 ng/ml) olduğu dönemdir. Bu dönemde otoantikör titreleri azalmıştır. Bununla birlikte hiperglisemiye bağlı glukozillenme ürünleri (HbA1C, Fruktozamin) artmıştır. Hastalar mutlak ekzojen insülin gereksinimi gösterirler ve glisemi ayarı güçtür. Bu dönemde ketoasidoz, hipoglisemi gibi akut komplikasyonlara daha sık rastlanır.

2.1.7.1.4 İleri klinik dönem

Endojen C peptid düzeylerinin azaldığı ve komplikasyonların sık görüldüğü dönemdir. Kronik tip 1 diyabetin ileri klinik dönemden itibaren en sık görülen akut komplikasyonları hipoglisemi ve ketoasidozdur. Kronik komplikasyonlar içinde ise mikroanjiopati komplikasyonlar ön plandadır. Çocukluk çağında başlayan tip 1 diyabette en sık görülen komplikasyon juvenil osteopeni ve gelişme geriliğidir. Diyabet süresi uzadıkça diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve juvenil katarakt, diyabetik nöropati ve dupuytren kontraktürü komplikasyonları ortaya çıkabilir (345-346).

2.1.8 Akut Ve Kronik Komplikasyonları

2.1.8.1 Diyabetin Akut Komplikasyonları

- Hipoglisemi
- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Laktik asidoz (LA)

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli

metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez.

Laktik asidoz, ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur.

Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve/veya OAD) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar (385-393).

2.1.8.2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları

2.1.8.2.1 Mikrovasküler komplikasyonlar

2.1.8.2.1.1 Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati özellikle batı ülkelerinde terminal böbrek yetmezliğinin esas nedenidir. Diyabetik nefropatinin insidansı Tip 1 DM ve Tip 2 DM'de birbirine yakındır. Toplumsal verilere dayanan çalışmalara göre Tip 2 DM'de nefropati prevalansı % 5-10'dur. Bunun nedeni bu hastaların uzun bir subklinik hiperglisemi yaşamış olmalarıdır. Benzer çalışmalar diyabetik nefropatinin insidansının Tip 2 DM hastalarında 20. yıldan sonra %25-60 olduğunu göstermiştir. Diyabetik nefropatinin klinik seyri Tip 1 DM'de, Tip 2 DM'ye göre daha iyi bir şekilde tanımlanmıştır.

Diabetik nefropati mikroalbuminüri ile başlayıp sürekli proteinüri ve kötüleşen azotemi ile giden karakteristik bir görünüm gösterir. Bu hastalar uygun şekilde tedavi edilmez ve izlenmezlerse proteinüri sıklıkla nefropatik düzeye ilerler ve böbrek fonksiyonları bozular, sıklıkla arteriyel hipertansiyon bu duruma eşlik eder. Dikkat edilmesi gereken ve gözden kaçırılmaması gereken husus, mikroalbuminürinin tip 2 diyabetiklerde tanı anında mevcut olabileceğidir (347).

2.1.8.2.1.1.1 Evreleri

Diyabetik nefropati gelişim süreci Mogense'nin tanımladığı beş evreden geçer (347,349,350):

Evre 1 (Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Devresi): Diyabet tanısının konduğu anda mevcuttur. Bu başlangıç devresinde, renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. GFR %20-40 artabilir (GFR>135ml/dk/1.73m²). Egzersiz esnasında belirgin üriner albumin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir. Böbreklerin hipertrofik olduğu (%20 oranında büyür) ultrason ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişme olmadığı ortaya

konulmuştur. Normoglisemi sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler.

Evre 2 (Sessiz Dönem): Klinik bulgu yoktur. 10-15 yıl kadar sürebilir. Başlangıçta glomerüler filtrasyon hızı hala yüksektir ve hiperfiltrasyon devam eder, ancak bunlar yavaşça azalarak normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyreder. Ancak egzersiz ile UAE devam eder. Yapılan sitomorfometrik çalışmalar, bazal membranda nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial volümde artma meydana geldiğini göstermiştir. Birçok hastanın bu evreden 3. evreye geçmediği gösterilmiştir. Bu evrede iyi glisemik kontrol GFR'yi azaltır.

Evre 3 Başlangıç Halindeki Nefropati Dönemi (Mikroalbuminürik Evre): Devamlı bir mikroalbuminüri vardır. Diyabetin başlangıcından itibaren 6-15 yıl sonra başlar. İdrarda albumin atılım hızı (İAAH) dakikada 20-200 µg veya 24 saatte 30-300 mg'dır. Önceleri aralıklı olan albuminüri daha sonraları devamlı olur. Hastanın mikroalbuminürik olduğunun kanıtlanması için, 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayin edilmeli, en az ikisi pozitif bulunmalıdır.

Mikroalbuminüri kan basıncında hafif, fakat farkedilebilir bir yükselme ile birlikte. Kan basıncında bu değişiklik, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı tayinleri sırasında, kan basıncında nokturnal olarak beklenen düşmenin sıklıkla diyabetik hastalarda gözlenmemesi ile birlikte. Bu devrede glomerüler bazal membran ve fraksiyonel mezengial volüm daha da artar. Sonuçta filtrasyon yüzeyinde azalma oluşur. Bir çok araştırmacı bu değişikliklerin saptanabilen renal disfonksiyonun erken bir fazı olduğuna inanırlar. GFR yüksek veya normal olabilir. Daha az sıklıkta düşme gözlenir. Bu devre 1-20 yıl sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (< 0.8 g/kg/gün) ve antihipertansifler (özellikle ACE-İ'leri ve ARB'ler) ile İAAH artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süreci geciktirilebilir.

Evre 4 Klinik (Aşıkır) Diabetik Nefropati Dönemi (Azotemik Devre): 3. devreden sonra değişmez bir şekilde 4. devre gelişir. Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 17. yılda bu devreye ulaşılır. Bu devre aşıkır veya yerleşik nefropati diye de anılır. Histolojik değişiklikler belirgindir ve hipertansiyon yerleşmiştir. Klasik olarak inatçı proteinüri (>0.5gr/gün) ile karakterizedir, proteinüri yılda %15-40 artar, GFR ayda ortalama 1 ml/dk azalır. GFR'daki azalma kan basıncı düzeyi ile koreledir. Antihipertansif tedavi ile GFR'daki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercihen ACE-İ ve ARB'ler kullanılır. Böbreklerde morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır. Terminal böbrek hastalığı devamlı proteinürinin yedinci yılında kendini gösterir.

Evre 5 Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Üremik Devre): Tabloya son dönem böbrek yetmezliği hakimdir. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Ağır hipertansiyon, üre, kreatinin yüksekliği vardır. Hipoalbuminemi ve yaygın ödem nefrotik sendrom ile birlikte bulunabilir. Yaşlı hastalarda kalp yetmezliği ile birlikte, otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hepsinde büyük damar kalsifikasyonları (mönckeberg sklerozu) gelişir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde hastalar renal replasman (peritoneal diyaliz, hemodiyaliz vb.) programına alınmalıdır.

2.1.8.2.1.1.2 Klinik değerlendirme, tarama ve takibi

Arteriyel hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olsun veya olmasın proteinürinin varlığı en az 5 yıldır diyabeti olan hastada başka bir nedene bağlı değilse, diabetik nefropati olarak değerlendirilir. (351) Tip 2 DM'da tanı anında nefropati olabilir. Klinik seyri Tip 1 DM'deki kadar iyi bilinmese de çalışmalar benzer seyri ortaya koymuştur (347).

Sağlıklı toplumda idrarda protein atılımı 1.5-20 µg/dk (ort: 6.5 µg/dk) arasındadır. Son 6 ay içindeki 3 idrar örneğinin en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi mikroalbuminüri varlığını kanıtlar (351).

Kalıcı mikroalbuminüri böbrek hastalığı oluşacak diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin en erken ve en basit tayin edilme yöntemi olarak kabul edilmektedir. İdrar albumin atılım hızının başlangıç düzeyi ve yıllık artım miktarı, kalıcı mikroalbuminüriden aşikar nefropatiye ilerleme için önemli risk faktörleridir. Yüksek normal İAAH (idrar albumin atılım hızı)'nın (>10µg/dk) mevcudiyeti ileride oluşacak başlangıç veya aşikar diyabetik nefropati için önemli risk faktörüdür. > 50 µg/dk olanlarda risk daha da artar. İAAH'nın yıllık artışının % 5 olması aşikar nefropatiye geçişin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Makroalbuminüri oluşması sırasında renal fonksiyon henüz normal olabilir, fakat bu sırada genellikle hipertansiyon vardır ve bir süre sonra (ortalama 3 yıl) serum kreatinin yükselmesi ile kendini belli eden GFR azalması olur. Bu evrede masif proteinüri ve nefrotik sendrom sık olarak görülür ve renal yetmezliğe bağlı ilerler. Serum kreatinin yükselmesi (GFR'nın % 40-50 azalması anlamına gelir) ile 10 yıl içinde terminal böbrek hastalığı gelişir (347).

Nefropati takibinde ADA önerileri:

Nefropati riskini ve nefropatiye gidişi yavaşlatmak için glukoz kontrolü ve kan basıncı kontrolü optimize edilmelidir. 5 yılı geçen tip 1 diyabetiklerde ve tüm tip 2 diyabetiklerde tanı anında idrar albumin atılımı ölçülmeli, albumin atılım hızından bağımsız olarak tüm erişkinlerde en az yılda bir kez serum kreatinin düzeyi ölçülmelidir. Serum kreatininini kullanılarak GFR hesaplanmalı, varsa böbrek yetmezliği evresi belirlenmelidir.

Mikro veya makroalbuminürisi olan ve gebelik olmayan vakalarda ACE-İ veya ARB kullanılmalıdır. Hipertansiyonu ve herhangi bir derecede albuminürisi olan tip 1 diyabetiklerde ACE-İ'nin nefropatiye gidişi geciktirdiği gösterilmiştir. Hipertansiyonu ve mikroalbuminürisi olan tip 2 diyabetiklerde hem ACE-İ hem ARB'nin makroalbuminüriye gidişi azalttığı; hipertansiyonu, makroalbuminürisi ve böbrek yetmezliği (serum kreatinin >1.5 mg/dl) olan tip 2 diyabetiklerde ARB nin nefropatiye gidişi yavaşlattığı gösterilmiştir. Bununla birlikte ACE-İ /ARB'nin biri tolere edilemediğinde diğeri tercih edilebilir. ACE-İ/ARB/diüretik kullanımında ABY gelişimi ve hiperkalemi gelişme ihtimali nedeniyle serum kreatinin ve potasyum takibi yapılmalıdır (348).

Diyabetiklerde ve erken evre böbrek yetmezliğinde 0.8-1.0 g/kg/gün protein kısıtlaması, ileri evre KBY'de 0.8g/kg/gün protein kısıtlaması böbrek fonksiyonlarını iyileştirir.

Diyabetik nefropati, diyabetik hastaların %20-40'ında saptanmakta olup son dönem böbrek yetmezliğinin nedenidir. 30-299 mg/24h düzeyinde persistan albuminüri (mikroalbuminüri) tip 1 diyabetiklerde diyabetik

nefropati erken evresinde ve tip 2 diyabetiklerde nefropatinin geliştiğini gösteren bir marker olarak saptanmıştır. Mikroalbuminürinin KVH riskini artırdığı da gösterilmiştir (352,353). Normoglisemiye yakın hedef değerlerle yapılan intensif tedavinin mikroalbuminüri oluşumunu ve mikroalbuminüriden makroalbuminüriye gidişi geciktirdiği tip 1 diyabetiklerde (354,355) ve tip 2 diyabetiklerde (356,357) gösterilmiştir.

UKPDS çalışması; kan basıncı kontrolünün nefropati gelişimini azalttığını göstermiştir (373). Ayrıca tip 1 diyabetiklerde sistolik kan basıncı ACE-İ bulunan tedavi rejimiyle makroalbuminüriye ilerlemesini ve makroalbuminüriklerde GFR düşüşünü azalttığını da gösterilmiştir (358,359,360). Normoalbuminürik hipertansif tip 2 diyabetiklerde ACE-İ'nün mikroalbuminüriye gidişi geciktirdiği gösterilmiştir (361). ACE-İ ayrıca diyabetiklerde major KVH sıklığını da azaltmıştır (365). ARB'nin tip 2 diyabetiklerde mikroalbuminüriden makroalbuminüriye gidişi azalttığı gösterilmiştir (362,363,364).

Optimal glukoz kontrolü, kan basıncı kontrolü ve RAS blokajına rağmen progresif nefropatide protein kısıtlandığında; albuminüri progresyonu , GFR'deki düşüşü, son dönem böbrek yetmezliğine gidişi azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (366-369).

Mikroalbuminüri taraması spot idrarda albumin/kreatinin oranı ölçümü ile, 24 saatlik idrar toplanarak veya mikroalbuminüri stickleri ile yapılabilir. Değişkenlik nedeniyle 3-6 aylık dönemde tekrarlanmalıdır. Egzersiz, infeksiyon, ateş, kalp yetmezliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon idrar albumin düzeyini artırabilir.

Bazı epidemiyolojik verilere göre kronik böbrek yetmezliği olan diyabetik hastaların önemli bir kısmında üriner albumin atılımının yüksek olmadığı gösterilmiştir (371). Bu yüzden albumin atılım hızına bakılmaksızın serum kreatininini en az yılda bir kez ölçülmelidir.

Tablo 1.8 : TEMD 2018 kronik böbrek yetmezlik evreleri

Evre	Tanımlama	GFR (ml/dk/1.73 m ²)
1	Böbrek hasarı-normal veya artmış GFR	90
2	Böbrek hasarı-hafif azalmış GFR	60-89
3	Belirgin azalmış GFR	30-59
4	Ciddi azalan GFR	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

GFR ise < 60ml/dk/1.73 m² olduğunda anemi, malnütrisyon, metabolik kemik hastalığı yönünden tarama gereklidir. Hepatit B aşısı son dönem böbrek yetmezliğine gidişte erken dönemde yapılmalıdır.

2.1.8.2.1.2 Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati; nonproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopati olarak başlıca ikiye ayrılır. Özellikle neovaskülarizasyonun geliştiği proliferatif evrede optik sinir/maküla rüptürü, vitröz hemoraji ve retina dekolmanına yol açabilir. Diyabetik retinopati dünyadaki en önemli körlük nedenlerinden biridir (150).

2.1.8.2.1.2.1 Klinik değerlendirme, tanı ve takibi

Klinik değerlendirmede dilate edilmiş pupillalarda, indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir.

1. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar
2. Pre-proliferatif: Eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)
3. Proliferatif retinopati: Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, frajil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.
4. Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glökom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir.

Retinopati riskini ve nefropatiye gidişi yavaşlatmak için glukoz kontrolü ve kan basıncı kontrolü optimize edilmelidir. 5 yılı geçen tip 1 diyabetiklerde ve tüm tip 2 diyabetiklerde tanı anında ayrıntılı göz muayenesi yapılmalı ve yılda bir tekrarlanmalıdır. Gebelik planlayan veya gebe olan diyabetikler ayrıntılı göz muayenesi yapılmalı ve diyabetik retinopati gelişebileceği veya olanlarda progresyon görülebileceği anlatılmalıdır. İlk trimester ve gebelik boyunca sık takip edilmeli, postpartum 1 yıl takibe devam edilmelidir.

Makül ödemi, nonproliferatif diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati evrelerinin herhangi birinde yakalandığında diyabetik retinopati konusunda deneyimli bir oftalmoloğa yönlendirilmelidir. Yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopati, belirgin makül ödemi ve nonproliferatif diyabetik retinopatide ciddi vizyon kaybını önlemede lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanmalıdır. Retinopati varlığı aspirin tedavisine kontrendikasyon teşkil etmez, retinal hemoraji riskini artırmamaktadır (348).

Diyabetin süresine ek olarak kronik hiperglisemi (375), nefropati varlığı (376) ve hipertansiyon varlığı (377) diyabetik retinopati riskini artırmaktadır. Normoglisemiye yakın hedef değerlerle yapılan intensif tedavinin, diyabetik retinopatiyi önlemede ve/veya geciktirmede etkili olduğu bulunmuştur (380-382). Kan basıncının düşürülmesinin de retinopatiye progresyonu azalttığı gösterilmiştir (373). Çalışmalar diyabetik gebelerde retinopatinin kötüleşebileceğini (378,379); lazer fotokoagülasyon tedavisinin riski azaltabileceğini (379) göstermiştir.

2.1.8.2.1.3 Diyabetik nöropati

2.1.8.2.1.3.1 Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması, tarama ve takibi

I. Tedaviyle hızla düzelebilen nöropati

a) Distal sensoryal semptomlar

b) Sinir ileti hızında yavaşlama

II. Tedaviye dirençli nöropati

a) Fokal ve multifokal nöropatiler

-Kranial nöropatiler

-Torakoadominal nöropatiler

-Fokal ekstremitte nöropatiler

-Diyabetik amyotrofi

b) Simetrik nöropatiler

-Sensoryel /otonom polinöropatiler

-Proksimal alt ekstremitte motor nöropatileri

-Mikst sendromlar (383)

Değişik klinik şekillerde bulunabilmesine karşın en sık kronik sensorimotor diyabetik polinöropati ve otonomik nöropati görülür (348).

Tüm hastalar tanı aşamasında distal simetrik polinöropati yönünden basit klinik testlerle taranmalı ve yıllık olarak tekrarlanmalıdır. Atipik klinik durumlar dışında elektrofizyolojik testlere nadiren ihtiyaç duyulur. Ayak bakımı konusunda hastalar eğitilmelidir. 5 yılı geçen tip 1 diyabetikler ve tanı anında tüm tip 2 diyabetiklerde otonomik nöropati semptom ve bulguları yılda bir değerlendirilmelidir (19).

2.1.8.2.1.3.1.1 Diyabetik polinöropatiler

2.1.8.2.1.3.1.1.1 Distal polinöropatiler

En yaygın görülen, ilerleyici tablodur. Dengesiz ve ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür. Proprioepsiyon (vücudun pozisyon) ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir. Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır. Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı), sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. El ve ayaklarda distalden proksimale 'eldiven-çorap' tarzı tutulum tipiktir. Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde hissedilen derin ağrı ve yırtıcı tarzda ağrılar, özellikle geceleri oldukça sıkıntılı ve huzursuz edici bir hal alır. Ayak ülserleri, infeksiyonlar ve nöro-osteo-artropati (Charcot ayağı: eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterizedir) gelişebilir. Uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir. Bazen asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda kendi kendini sınırlayıcı veya ilerleyici bir klinik tablo gösterebilir.

2.1.8.2.1.3.1.1.2 Fokal polinöropatiler

Birden başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilen özelliktedir.

Kraniyal mononöropatiler: Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur.

Radikülopati: Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.

Pleksopati: Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur.

2.1.8.2.1.3.1.2 Diyabetik otonom nöropatiler

İstirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, gastroparezi, erektil disfonksiyon, sudomotor disfonksiyon, nörovasküler fonksiyon bozukluğu, "brittle diyabet," ve hipoglisemik otonomik yetersizlik gibi özetlenebilir. Tedavide gastroparezi için diyet ve metoklopromid, eritromisin gibi prokinetik ajanlar kullanılabilir, erektil disfonksiyonda fosfodiesteraz inhibitörleri, intraüretral-intrakorporeal prostoglandinler, penil protezler kullanılabilir. Böylece hastalığın seyrin değiştirmemekle birlikte hastaların yaşam kalitesi düzelmektedir. (384)

2.1.8.2.2 Makrovasküler komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar büyük damarlarda meydana gelen değişiklikler sonucunda ortaya çıkar. Kalpte koroner arter hastalığı (KAH) veya iskemik kalp hastalığı (İKH) ve miyokard infarktüsü (MI), periferik arterlerde periferik arter hastalığı (PAH), serebrovasküler sistemde serebrovasküler hastalık (SVH-inme) olarak görülür. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar tip 2 diyabette önde gelen ölüm sebepleridir. Tip 2 diyabetlilerde aynı yaşlardaki diyabeti olmayan bireylere göre kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski 2-3 kat fazladır. Diğer yandan diyabetlilerde 2-6 kez daha sık geçici iskemik atak, 2-3 kez daha sık SVH görülür.

2.1.8.2.2.1 Risk faktörleri ve tanı

Makrovasküler değişikliklerin ilk adımında ateroskleroz vardır. Ateroskleroz tüm toplumda bazı risk faktörlerinin de etkisiyle yaşla birlikte artan bir sorundur. Fakat diyabetlilerde hiperglisemi, lipid artışı, insülin direnci, obezite ve hipertansiyona bağlı olarak daha sık ortaya çıkar ve daha hızlı ilerler. Yaşlanmayla birlikte artan aterosklerozun da etkisiyle makrovasküler komplikasyonlar tip 2 diyabette daha sık oluşur.

Yıllık değerlendirmeler sırasında ağrı, nefes darlığı, yürüyüş sırasında ortaya çıkan topallama gibi belirtiler sorgulanmalıdır. Muayenede kardiyovasküler sistem, periferik nabızlar ve duyuusal değerlendirme dikkatlice yapılmalıdır. Gerekirse anjiyografi, egzersiz testi, ekokardiyografi ile ayrıntılı inceleme tamamlanmalıdır.

Diyabetlilerde kronik komplikasyonları erken tanılamak için;

Tanı sırasında; aile öyküsü, kişisel öykü, sigara içimi

Her kontrolde; kan basıncı, vücut ağırlığı, glisemik kontrol

6 ayda bir; HbA1c

Yılda 1 kez; total kolesterol, HDL kolesterol, trigliseridler, idrarda albümin (negatif ise mikroalbüminüri ölçümü), kardiyovasküler riskler (EKG ve gerekirse diğer incelemeler), monofilament ile ayakta duyu testi değerlendirilmelidir.

2.1.8.2.2.2 Koruma ve tedavi

Tedavide ilk adım risklerin azaltılmasıdır. Kan basıncının kontrol altına alınması ve mutlaka hedeflenen değerlerde tutulması gereklidir. Diğer önemli risk faktörü hiperlipidemidir ve öncelikle uygun beslenme tedavisi ve egzersiz programının sürdürülmesi ile kontrol altına alınmaya çalışılır.

İlaç dışı yöntemler en az 3 ay uygulanmasına rağmen LDL kolesterol 130 mg/dl'nin üzerinde ise ilaç tedavisi uygulanır.

Tedavi sırasında 3-6 aylık aralıklarla lipid düzeyleri değerlendirilir. Diyabetlilerde dislipidemi tedavisinde LDL kolesterolün 100 mg/dl, trigliseridlerin 150 mg/dl'nin altında tutulması hedeflenir.

Kardiyovasküler riskler arasında diğer önemli faktör obezitedir, özellikle abdominal obezite (android veya santral obezite) kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. En önemli ölçütü bel/kalça oranındaki artıştır. Abdominal şişmanlığın azaltılmasında bel ölçüsünün kalça ölçüsüne bölünmesi sonucunda elde edilen oranın 0.85'in altında olması istenir. Bel çevresi ölçümü klinikte daha sık kullanılır. Bel çevresinin kadınlarda 88 cm, erkeklerde ise 102 cm üzerinde olması abdominal obeziteyi gösterir.

Son yıllarda kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması için koruyucu tedavi olarak aspirin tedavisi uygulanmaktadır. Mide ülseri veya benzeri engelleyici faktör yoksa günde 80-100 mg'lık küçük dozlarla verilmesi önerilmektedir.

Sigara içmenin diyabetli olsun ya da olmasın tüm bireylerde kalp damar problemlerini arttırdığı bilinmektedir. Diyabete bağlı oluşan metabolik değişikliklerle birlikte sigara içmenin getirdiği ilave yük kardiyovasküler sorunların artmasına sebep olur. Bu nedenle diyabetlilerin sigarayı bırakma konusunda cesaretlendirilmesi ve varsa sigara bırakma polikliniklerine yönlendirilerek uzman yardımı alması sağlanmalıdır (394-396).

2.1.8.2.2.2.1 Diyabette hipertansiyon ve tedavisi

Tip 2 diyabette HT, metabolik sendromun komponentleri ile beraberdir. Tip 1 diyabette ise HT, genellikle nefropatinin göstergesidir ve renal patolojinin ilerlemesine neden olur.

ACC/AHA-2017 kılavuzunda TEMD tarafından da kabul gören genel eğilim diyabetli bireylerde KB hedefinin 140/90 mmHg'nın altında olması gerektiği yönündedir. 'Normal KB' <120/80 mmHg olması gerektiği belirtilmiş, KB <120-129/80 mmHg kategorisine 'Yüksek KB' adı verilmiştir. HT, 'Evre 1 HT' (KB 130-139/80-89 mmHg) ve 'Evre 2 HT' (KB ≥140/90 mmHg) olmak üzere iki evreye ayrılmıştır.

Diyabetli bir hastada HT tanısı konulduğunda; HT derecesi, sekonder HT nedenleri (renal, endokrin veya ilaca bağlı), HT'nin doku hasarı (sol ventrikül hipertrofisi, KVH, kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı, böbrek yetersizliği, göz dibi değişiklikleri) araştırılmalıdır. Ayrıca KVH'ye ilişkin sigara, hiperlipidemi, kötü glisemik kontrol, ailede koroner arter hastalığı öyküsü gibi diğer risk faktörleri sorgulanmalıdır.

Muayenede ayakta ve yatarak KB ölçümü, sol ventrikül hipertrofisi bulguları, kalp yetersizliği, periferik nabızlar (renal sufl ve radio-femoral gecikme) ve altta yatan endokrin veya renal hastalık bulguları özellikle aranmalıdır.

Laboratuvar incelemeleri; EKG (sol ventrikül hipertrofisi, iskemik değişiklikler, aritmi), teleradyografi (kalp gölgesi boyutu, sol ventrikül genişlemesi), göz dibi incelemesi, tam idrar tahlili, biyokimyasal analizler (üre, kreatinin, elektrolitler, açlık lipid profili, A1C, ürik asit), mikroalbuminüri, ekokardiyografi (sol ventrikül hipertrofisi, iskemiye bağlı diskinezi)'dir. Gerekirse ileri tetkikler (glomerüler filtrasyon hızı, batın ultrasonografisi, üriner katekolaminler ve vanil mandelik asit, aldosteron, plazma renin aktivitesi, kortizol vb.) de yapılabilir.

Hedef KB (<140/90mmHg) değerine ise gerekirse başlangıçtan itibaren ACE-İ veya ARB ile birlikte tiazid grubu diüretik veya KKB verilebilir. Bu durumda sabit doz kombinasyonlu hazır preparatlar tercih edilebilir. ACE-İ ve ARB'nin kombine edilmesi ilave yarar sağlamaz ve kullanılmamalıdır. Başlangıçta persistan albuminüri veya kronik böbrek yetersizliği varsa tedaviye ACE-İ ya da ARB ile başlanması, renal fonksiyonun korunmasına yardımcı olur. Hedef değere ulaşamamış ise ikinci bir anti-hipertansif ajan eklenmeli ve hedef değere ulaşılan dek ilaç dozları artırılarak ya da üçüncü bir ajan eklenerek tedaviye devam edilmelidir. Üç ilaç ile kontrol altına alınamayan veya kuşkulu klinik semptomları olan hastalara aldosteron antagonistleri grubundan bir ilaç eklenmeli ve sekonder HT nedenleri araştırılmak üzere ilgili uzmanlıklara (endokrinoloji, kardiyoloji, nefroloji) sevk edilmelidir.

Fonksiyonel ve mental kapasitesi iyi yaşlılarda KB hedefi ve tedavi yaklaşımı genç erişkinlerdeki gibi olmalı, kırılğan, fonksiyonel/bilişsel kapasitesi kısıtlı yaşlılarda ise KB hedefi <150/90 mmHg olmalı ve risk/yarar dengesine göre tedavi kararı verilmelidir.

Kronik HT ve diyabeti olan gebelerde KB hedefinin 120-160/80-105 mmHg olması, anne adayını uzun dönemde yaşayabileceği sağlık sorunlarından korumak ve fetusta büyüme gelişme geriliği riskini azaltmak için optimal kabul edilmelidir. Fetal hasara neden olabilecekleri için ACE-İ ve ARB kontrendikedir. Kronik diüretik kullanımı maternal plazma volümünü azaltarak utero-plasental perfüzyonu bozabilir. Metildopa, labetolol, diltiazem, klonidin ve prazosin gebelikte kullanımları güvenli ve etkili ilaçlardır (397-412).

2.1.8.2.2.2 Diyabette dislipidemi ve tedavisi

Dislipidemi, lipoproteinlerin fazla üretimi veya eksikliğinden kaynaklanan bir lipoprotein metabolizması bozukluğudur. Diyabetik dislipideminin karakteristik özelliği plazma trigliserid düzeyinin yüksek, HDL konsantrasyonunun düşük ve küçük-yoğun LDL partikülleri seviyesinin artmış olmasından oluşmaktadır. Diyabetlilerde daha yüksek oranda bulunan küçük- yoğun LDL partikülleri koroner arter hastalığı (KAH) gelişimi açısından daha yüksek riske sahiptir. Dislipidemi, diyabetli kişilerdeki kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynayan majör nedenlerden biridir. Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada DM "koroner arter hastalığı" eşdeğeri olarak tanımlanmıştır.

Tip 2 diyabette en sık rastlanan dislipidemi paterni trigliserid yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğüdür. LDL-K düzeyleri diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında belirgin farklılık göstermemektedir. Tip 2 DM'ta modifiye LDL aterogeneze artışa neden olmaktadır. Yüksek glukoz düzeyleri aynı zamanda aterogenezin ilk basamağında rol oynayan okside LDL-K oluşumunu arttırmaktadır. Bu hastalarda tipik olarak LDL-K düzeyi belirgin olarak yüksek olmasa bile aterogenez riskini daha çok arttıran küçük-yoğun LDL partikülü daha yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır.

Lipid düşürücü ilaç kullanmayan diyabetli erişkin hastalarda tanı sırasında ve sonra da 40 yaşından genç hastalarda 5 yılda bir, daha büyük hastalarda ise daha sık aralıklarda lipid profiline bakılması önerilmektedir. Lipid düşürücü ilaç kullanan diyabetli hastalarda, ilaca başlandığında ve tedaviye başladıktan veya doz değişikliği yapıldıktan 4-12 hafta sonra lipid profilinin ölçülmesi; daha sonrasında ise yılda bir kez lipid düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir. Özellikle LDL-kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda hipotiroidi gibi diğer sekonder hiperlipidemi nedenleri de araştırılmalıdır.

Diyabette geleneksel olarak ulaşılması gereken optimal lipid düzeyleri;

- LDL-kolesterol <100 mg/dl (primer KV olay geçiren diyabetlide <70 mg/dl)
- Trigliserid <150 mg/dl
- HDL-kolesterol erkekte ≥ 40 mg/dl (kadında ≥ 50 mg/dl)
- Non-HDL-kolesterol <130 mg/dl (düşük riskli hastalarda), < 100 mg/dl (yüksek riskli hastalarda) hedeflenmelidir.

Ancak son kılavuzlarda lipid düzeylerinden ziyade risk değerlendirmesi (Framingham risk hesaplama sistemi) daha öne çıkmıştır (423-424).

Lipid düşürücü tedavinin diyabetik subgrupları olan büyük çalışmalarda (426-430) ve diyabetiklere özel çalışmalarda (430,431) KVH ölümlerinde etkin primer ve sekonder koruma sağladığı gösterilmiştir. Düşük HDL kolesterol seviyeleri genellikle yüksek trigliserit seviyeleriyle birlikte tip 2 diyabetiklerde en sık görülen dislipidemi paternidir. Bu lipid fraksiyonlarını hedef alan tedaviler statin tedavisi kadar güçlü saptanmamıştır (432). Gemfibrozilin nondiyabetiklerde (433,434) ve büyük çalışmalardan birinin diyabetik sub grubunda (433) KVH olay hızını azalttığı gösterilmekle birlikte, fenofibratin diyabetik hastalarda kardiyovasküler hasarı azaltmada başarısız olduğu gösterilmiştir (435). Diyabetik hastalarda aşırı trigliserit yüksekliği yoksa dislipidemi tedavisinde amaç LDL kolesterol <100 mg/dl (2.60 mmol/l) düzeyine indirmektir (436). Akut koroner sendrom olan veya kardiyovasküler hastalık olay anamnezi olan yüksek riskli hastalarda (437,438,439) yüksek doz statin kullanılan agresif tedaviyle LDL kolesterolün <70 mg/dl düzeyine indirilmesinin yeni olayların gelişimini azaltacağı gösterilmiştir. Bu yüzden KVH olan yüksek riskli hastalarda LDL kolesterol hedefi <70 mg/dl olmalıdır (440). Gebelikte statin tedavisi kontrendikedir.

2.1.8.2.3 Diyabetik ayak

Diyabetik ayak (DA) yaraları, hem hasta hem de sağlık bakım sistemleri için ciddi sonuçları olan önemli bir sorundur. Diyabetin ayak komplikasyonu, dünyada her 30 saniyede bir ayak kaybına neden olmaktadır. Diyabetik ayak infeksiyonu (DAİ), diyabeti olan hastalarda önemli ve tedavisi güç bir hastalıktır; ayrıca diyabetin en çok hastanede kalışa neden olan

komplikeyonudur. İş gücü kaybına, sakatlıklara, psikososyal travmaya ve sağlık bakım maliyetinin artmasına yol açar.

Ayak lezyonlarının görülmesi, bölgeden bölgeye, sosyoekonomik farklılıklara, ayak bakımı standartlarına ve kaliteli ayakkabı giyme gibi çok çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. Gelişmiş ülkelerde diyabeti olan her altı hastadan birinde yaşamı süresince ayak yarası gelişebilecekken, gelişmekte olan ülkelerdeki ayak sorunları bundan çok daha fazladır. Enfeksiyon, DA yaralarının yarısından fazlasında karşılaşılan bir sorundur; orta derece enfeksiyonların %20'sinde, şiddetli enfeksiyonların %50-60'ında osteomyelit de gelişebilir. DA yarasının enfekte olması ve bu enfeksiyonun kemiğe kadar ilerlemesi amputasyon oranlarını artırır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde yapılan amputasyon sayısı yılda 12.000 dolayındadır. Bunun önemli bir kısmını diyabete bağlı amputasyonlar oluşturmaktadır (441-444).

Bu nedenlerle, hastaların multidisipliner bir anlayış içinde yakın takip ve tedavisi şarttır. Ayrıca, yeni ülser gelişiminin önlenmesi için hasta, hasta yakınları ve tıbbi ekibin düzenli olarak eğitimi gereklidir. Koruyucu hekimlik, diyabetik ayak tedavisinin merkezinde yer almalıdır.

2.1.9 Diyabette Glisemik Kontrol Hedefleri

Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikeyonları veya eşlik eden diğer hastalıkları var ise ya da diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir.

Tablo 1.9 : TEMD 2018 glisemik kontrol hedefleri

	Hedef	Gebelikte
HbA1C	≤%7 (53mmol/mol)	%6-6,5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130mg/dl	70-100mg/dl
Öğün sonrası 1.st PPG	-	<140mg/dl (tercihen <120mg/dl)
Öğün sonrası 2.st PPG	<160mg/dl	<120mg/dl

Okul öncesi çocuklarda (0-6 yaş) açlık ve öğün öncesi PG 100-180 mg/dl, gece PG 110-200 mg/dl ve A1C %7.5-8.5 (58-69 mmol/mol), ilköğretim çağındaki çocuklarda (8-12 yaş) açlık ve öğün öncesi PG 90-180 mg/dl, gece PG 100-180 mg/dl ve A1C <%8.0 (<64 mmol/mol), adolesanlarda (13-18 yaş) erişkinlerdekine yakın glisemik hedeflere ulaşılmalıdır (açlık ve öğün öncesi PG 80-120 mg/dl, gece 90-130 mg/dl, öğün sonrası 2.st PG <150 mg/dl ve A1C %6.5-7.0; 48-53 mmol/mol).

Yaşlı diyabetli hastalarda kısa yaşam beklentisi dışında, komplikasyonlar ve komorbid hastalıklar diğer riskler de dikkate alındığında, hipoglisemi riski düşük diyet hastalarda A1C hedefinin gençlerdeki gibi %7 (53 mmol/mol) olması; buna karşılık özellikle hipoglisemi ve diğer riskleri yüksek, bakıma ihtiyaç duyan hastalarda A1C'nin %7.1-8.5 (54-69 mmol/mol) aralığında hedeflenmesi önerilmektedir.

Pre-konsepsiyon döneminde non-diyabetik normal üst sınırın maksimum 2 standart sapma üstünü aşmamalı %6.0-6.5 (42-48 mmol/mol) olmalıdır (89-97).

2.1.10 Tedavi

2.1.10.1 Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi

Diyabetli bir bireyde tıbbi beslenme tedavisinin amacı; diyabet komplikasyonlarını önlemek veya risk azaltmak için kan glukozunu mümkün olduğunca normale yakın düzeyde tutmak, makrovasküler hastalık riskini azaltmak için serum lipid profilini optimal düzeyde tutmak ve kan basıncı düzeyini azaltmaktır. Ayrıca obezite, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve nefropatinin önlenmesi ve tedavisi için besin öğeleri alımı ve yaşam tarzı modifikasyonu, sağlıklı besin seçimi ve fiziksel aktivite ile sağlığı geliştirmek de amaçlar arasındadır. Gereksinimlerin bireye özgü olmasına dikkat edilmesi gerekir.

Beslenmede enerjinin KH, protein ve yağdan sağlanacak oranları metabolik hedeflere ve diyabetli bireyin tercihlerine göre değişebilir. Enerji gereksiniminin %45-60'ı KH'lerden, %10-20'si proteinlerden, %20-35'i yağlardan karşılanabilir. Enerjinin <%30'unun yağlardan, <%7'sinin doymuş yağlardan sağlanması ve trans yağ alımının <%1 olması kalp damar hastalıklarının önlenmesinde etkilidir.

Sağlıklı olmak için gerekli beslenme modeli, tam taneli tahıllar, meyveler, sebzeler ve düşük yağlı süt gibi KH'lı besinleri içermelidir. Diyabet tedavisinde, günlük KH alımını 130 gr'ın altında tutan düşük KH'lı diyetler önerilmez. KH alımı gebelerde de minimum 170 gr/gün, emzikelilerde ise 210 gr/gün olmalıdır.

İnsülin kullanan bireylerde KH alımı öğün ve ara öğünlere dağıtılmalı, günden güne değişmemeli ve benzer miktarlarda olmalıdır. KH sayımı, değişim listeleri veya deneyime dayalı hesaplama yolu ile KH alımının izlenmesi glisemik kontrolün sağlanmasında kilit noktadır. Öğün zamanı insülinini kendisi ayarlayan veya insülin pompası kullanan tip 1 ve tip 2 diyabetliler, insülin doz ayarını KH alımına (karbonhidrat/insülin: KH/İ oranı) göre yapmalıdır. Bunun için, bireye KH sayımı ve KH/İ oranının ve insülin duyarlılık faktör (İDF)'nin hesaplanması için ayrıntılı beslenme eğitimi verilmeli, bireye özgü kan glukoz ölçüm sonuçları ve besin tüketim kayıtları ilişkilendirilerek KH'lerin kan glukozu üzerine etkisi açıklanmalıdır.

Posa tüketimi desteklenmelidir, ancak diyabetli bireylere genel popülasyona önerilen miktarlardan (14 gr/1000 kkal/gün, 7-13 gr çözünür posa) daha fazla miktarlarda posa tüketimi önermek gerekmez.

Doymuş yağ alımı toplam kalorinin %7'sinden az olacak şekilde sınırlandırılmalıdır. LDL-kolesterol düzeyini artırıcı ve HDL-kolesterol düzeyini azaltıcı etkisi nedeni ile 'trans yağ' alımı çok azaltılmalıdır (günlük enerji alımının <%1'i). Diyabetli bireylerde kolesterol alımı günde 200 mg'ın altında olmalıdır. Haftada iki veya daha fazla porsiyon balık, omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağ asitlerini sağlar ve bu miktarda tüketim önerilmektedir.

Genel toplumda günlük enerjinin %15-20'sinin (0.8-1 gr/kg/gün) proteinlerden karşılanması önerilmektedir. Renal fonksiyonlar normal ise diyabetli bireylerde bu öneriyi modifiye etmeye gerek yoktur.

Diyetisyen, öğün planı ile diyetle alınması önerilen vitamin ve minerallerin düzeylerinin karşılanmasını sağlamalıdır.

Diyabetli bireylerin alkol kullanması tercih edilmez. Alkol alımı glisemik kontrolü kötü, hipoglisemi riski yüksek veya kontrolsüz hiperlipidemisi olan diyabetli hastalarda çeşitli (ağır hipoglisemi, ketoz, akut KV olaylar, pankreatit, karaciğer yağlanması vb.) sağlık sorunlarına yol açabilir. Bahsedilen riskleri olmayan diyabetli bir yetişkin alkol kullanmayı tercih ediyor ise, haftada 2 günü geçmemesi koşulu ile, önerilen günlük alım miktarı kadınlar için 1 birim, erkekler için 2 birimdir (97-115).

Diyabetli bireylere, beslenme eğitiminde öğün planlamasının nasıl yapılacağı öğretilir. Bunun için diyetisyen, bireyin yaşam tarzını, eğitim düzeyini, uygulama becerilerini göz önüne alarak tabak modeli, değişim listeleri, beslenme piramidi, KH sayımının 1. düzeyi gibi farklı öğün planlama yöntemlerini ve eğitim araçlarını kullanabilir. Öğün planlamasında belirlenecek öğün sayısı diyabetin tipine, alınan medikal tedaviye (insülin tipine), fiziksel aktivite düzeyine, o andaki kan glukoz düzeyine ve her şeyden önemlisi yaşam tarzına bağlı olarak değişir.



Şekil 1.3 : Türkiye

Diyetisyenler Derneği diyabet beslenmesinde 4 yapraklı yonca modeli

Tabak yöntemi, sağlıklı beslenme prensiplerinin anlatılmasında, KH alımının sınırlandırılmasında görsel olarak kullanılan ve kısa sürede bilgi vermeyi sağlayan bir yöntemdir. Ev dışında yemek yeme sıklığı fazla olan, diğer yöntemleri uygulamada zorluk yaşayan, eğitim düzeyi düşük olan,

besin tüketiminde protein ve KH alımının fazla olduğu saptanan veya yeni tanı alan diyabetli bireylerde tabak modelinin kullanılması tercih edilebilir.



Şekil 1.4 : Türkiye Diyetisyenler Derneği diyabet beslenmesinde tabak modeli

Beslenme piramidi ise besin gruplarının tanıtılmasını sağlayan görsel bir araçtır.



Şekil 1.5 : Türkiye Diyetisyenler Derneği diyabet beslenmesinde beslenme piramidi

Besin değişim listelerinde besinler ekmek (un ve unlu besinler), kuru baklagiller, süt, et, sebze, meyve, yağ ve Şeker olmak üzere 8 ana grupta toplanmıştır. Her bir grupta enerji ve makrobesin ögesi değerleri, yaklaşık olarak aynı olan, birbirinin yerine yenebilecek besinlerin adı, pratik ls ve gram olarak miktarları belirlenmiŐtır. Örneğin; ekmek değişiminde yer alan 1 ince dilim (25 gr) ekmek yerine yine aynı grupta yer alan 3 yemek kaŐıęı pilav (40-45 gr) veya 1 kepçe çorba (150 gr) tktlebilir. Bu grupta yer alan her bir besin 15 gr KH, 2 gr protein ve 68 kkal enerji alımı sağlar. Et değişiminde 30 g et, 30 g peynir, 1 yumurta gibi 6 gr protein, 5 gr yağ ve 69 kkal enerji sağlayan besin miktarları yer alır. Meyve değişiminde yer alan meyveler 15 gr KH, 60 kkal enerji sağlar. Değişim listeleri, diyabetli bireylere seçenekler sunarak, enerji ve makrobesin ögesi alımı aynı kalmak koşulu ile, kendi seçimlerine göre menü planlaması yapmalarına olanak sağlar. Değişim, aynı grup içinde bir başka besin ile yapılır (343,344).

2.1.10.2 Diyabette Egzersiz Ve Fizik Aktivite

Mevcut komplikasyonlara adapte edilerek planlanmış düzenli fizik aktivite tüm diyabetli hastalara önerilir. Düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltır ve yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabeti önler. Diyabette fiziksel aktivite/egzersizin kan glukoz regülasyonu, kan basıncı kontrolü, dislipidemi, kilo kaybı üzerine olumlu etkileri vardır. Kaybedilen kilonun korunmasına yardımcı olur ve yaşam kalitesini artırır.

Erişkin diyabetlilerin, 48 saatten fazla ara verilmeyecek biçimde, en azından haftada 3 gün ve toplam 150 dk olacak Şekilde, orta yoğunlukta (maksimum kalp hızının %60-75'i, yaşlılarda %50-70'i kadar) egzersiz yapmaları sağlanmalıdır. Egzersize hafif Őiddette başlanmalı, orta Őiddete doğru yavaş yavaş artırılmalıdır. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa, diyabetli hastaların haftada 2-3 gün rezistans egzersizleri yapmaları sağlanmalıdır. Esneklik ve denge egzersizleri ileri yaştaki hastalar başta olmak üzere diyabetli hastalarda eklem mobilitesini artırır. Diyabeti veya prediyabeti olan bireyler gün içinde 30 dk'dan fazla hareketsiz oturmamalı, kısa süreli de olsa ayağa kalkmalı veya dolaŐmalıdır (116-122).

2.1.10.3 Diyabette Oral Antidiyabetikler

2.1.10.3.1 İnsülin sekretogogları

İnsülin sekretogogları insülin sekresyonunu β -hücresinin plazma membranında adenozin trifosfat (ATP)- bağımlı potasyum kanallarını (K-ATP) kapatarak uyarır. K-ATP kapandığında, K^+ plazma membranında toplanır ve kapanmıŐ olan kanallara yakın membranın depolarizasyonuna yol açar. Membran depolarizasyonu çevredeki voltaj-bağımlı L-tipi Ca^{2+} kanallarının açılmasına ve Ca^{2+} 'un ekstrasellüler kompartmandan intrasellüler kompartmana giriŐine ve β -hücresi içerisinde sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonunun artışına yol açar. Ca^{2+} 'daki artış insülin granülünün gn ve egzozitozunu uyarır.

İnsülin sekresyonunun normal düzenlenmesi sıkı bir Şekilde plazma glukoz seviyesi ile ilişkilidir. Yemek alımını takiben olduğu gibi, artan plazma glukoz seviyeleri, hemen aniden insülin sekresyonunda artış ile sonuçlanır. Azalan plazma glukoz seviyeleri plazma insülin seviyeleri ve

sekresyonunda azalma ile birlikte dir. Açlığa glukoz hemeostazını idame ettirmek için glukozun hepatik üretimini arttırmak amacı ile insülin sekresyonunda yeterince azalma eşlik eder.

Diyabetli bireylerde erken postprandiyal hiperglisemi gecikmiş ve yetersiz erken insülin sekresyonunun bir sonucudur. Açlık ya da nokturnal hipoglisemi düşük glukoz seviyesi varlığında insülin sekresyonunu uyaran ve uzun yarımrl olan insülin sekretogoglarının uygulandığı tip 2 diyabetli hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha fazladır (123-135).

Tablo 1.10 : TEMD 2018 insülin salgılatıcı ilaçlar

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

İnsülin salgılatıcı ilaçların yan etkileri :

- ▲ Hipoglisemi
- ▲ Kilo artışı
- ▲ Alerji
- ▲ Deri döküntüleri
- ▲ Alkol flushing (özellikle uzun etki süresi nedeniyle, günümüzde artık pek kullanılmayan klorpropamid ile görülmektedir.)
- ▲ Hepatotoksisite
- ▲ Hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi)

İnsülin salgılatıcı ilaçların kontrendikasyonları :

- ▲ Tip 1 diabetes mellitus (özellikle LADA ile ayırıcı tanının iyi yapılması gerekir)
- ▲ Sekonder diyabet (pankreas hastalıkları vb. nedenler)

- △ Hiperglisemik acil durumlar (DKA, HHD)
- △ Gebelik
- △ Travma, stres, cerrahi müdahale
- △ Ağır infeksiyon
- △ SU grubu ilaçlara alerji
- △ Ağır hipoglisemiye yatkınlık
- △ Dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliği (139-141)

2.1.10.3.1.1 Sülfanilüreler

Tip 2 diyabetin tedavisinde erken 1950'li yıllardan beri kullanılmıştır. Sülfanilüre ilaçları tip 2 diyabete özgü erken insülin sekresyonundaki defekti düzeltiyor gibi gözükmemektedir. Öncelikli etkileri insülin sekresyonunun geç evresini arttırmaktır. Bu durum geç postprandiyal ve açlık hipoglisemi olasılığını arttırmaktadır. Sülfanilüre ilaçları insülin biyosentesini arttırmamaktadır (136-138).

2.1.10.3.1.2 Meglitinidler

2.1.10.3.1.2.1 Repaglinid

Repaglinid non-sülfanilüre insülin sekretogodur. Repaglinidin farmakokinetik ve K-ATP kanalı ile etkileşme özellikleri insülinin sülfanilürelere göre daha hızlı ve daha kısa süreli salgılanması ile sonuçlanır. Repaglinidin insülin salgılama etkisi 30dk içinde başlar ve erken yemek aracılı insülin sekresyonunu kolaylaştırır. Bu nedenle her yemeğin ilk 30dk'sı içerisinde alınmalıdır.

Karaciğer tarafından metabolize edilir ve %90'ı safra yollarından atıldığı için renal fonksiyonu bozulmuş tip 2 diyabetlilerde kontrendike değildir. Karaciğer hastalığı olanlarda dozu azaltılmalıdır (138,142-147).

2.1.10.3.1.2.2 Nateglinid

Yemektan 10dk önce alınmalıdır. Eğer yemek sonrası alınırsa emilim oranı azalır, maksimum plazma seviyelerine ulaşmak için gerekli zamanda %22 artış olur (134,148,149).

2.1.10.3.2 İnsüline duyarlılaştırıcılar

Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda insülin direnci ve metabolik hastalık sendromu mevcuttur. İnsülin direncine verilecek normal kompensatuvar yanıt insülin direncini aşabilecek ve normal glukoz metabolizmasını idame ettirebilecek insülin sekresyonunda yeterli artışı sağlamaktadır. Glukoz intoleransı bireyin β -hücresinin insülin direncini uygun şekilde aşabilecek yeterli insülin salgılamadığının bir göstergesidir. Bu gibi bireylerde glukoz intoleransının gelişimi insülin direnci ile birlikte normal glukoz toleransı ve kompensatuvar hiperinsülinemi ile birlikte BGT'na, insülin direnci ve açıkça yetersiz insülin sekresyonu ile birlikte tip 2 diyabete doğru ilerler. Bu gibi bireylerde tip 2 diyabet gelişiminin her evresinde insülin direncinde azalma endojen insülinlerinin daha etkin olmasına izin vererek glukoz metabolizmalarını düzelterek (150-155).

Tablo 1.11: TEMD 2018 insülin duyarlılaştırıcı ve insülin direncini azaltmaya yönelik ilaçlar

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	500, 850, 1000mg tb	500-2500mg	Günde 1-3 kez, aç karnına, yemekle veya tok karnına (günde 1 kez 500mg'dan başlanıp doz tedricen arttırılır.)
Metformin uzun salınımlı	500, 1000mg tb	500-2000mg	Günde 1 kez, aç karnına, yemekte veya tok, tercihen akşam
B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	15, 30, 45mg tb	15-45mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Rosiglitazon (Türkiye'de kullanımda değil)	4-8mg tb	2-8mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız

2.1.10.3.2.1 Biguanid - metformin

Metformin tip 2 diyabet tedavisinde 1960'lı yıllardan beri kullanılan bir biguaniddir. Tip 2 diyabetli hastalara metformin uygulanması hepatik insülin direncinde azalma ile sonuçlanır. Sonuç endojen portal ven insülininin etkinliğinde artış ve sonuçta oluşan hepatik glukoz üretimi ve açlık hiperglisemisinde azalmaz. Açlık plazma insülin seviyeleri ya değişmemiş veya ılımlı olarak azalmıştır. Kasın insülin direncinde azalma metforminin minör etkisidir.

Metformin insülin direnci sendromunun (metabolik hastalık sendromu) birçok özellikleri üzerinde faydalı etkileri vardır : obeziteyi ve özellikle santral obeziteyi azaltır, serum trigliserid ve LDL kolesterolü azaltmada az faydalı etkisi vardır, plazminojen aktivatör inhibitör1 (PAI1) azaltarak fibrinolizi düzeltir, ve sıklıkla plazma insülin seviyelerini azaltır. Makrovasküler hastalıkları da azaltacağı beklenebilir (155-160).

Metforminin yan etkileri :

- ^ Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir.)
- ^ Kramplar
- ^ Diyare
- ^ Ağızda metalik tad

- ▲ B-12 vitamin eksikliği (vakaların %16'sında görülür). Periyodik olarak B-12 vitamin düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Düzeyin düşük olduğu, özellikle nöropati gelişmiş vakalarda B-12 vitamin replasmanı gerekir.
- ▲ Laktik asidoz (insidans <10/100.000 hasta yılı)
- ▲ Ayrıca bol miktarda iyotlu kontrast madde kullanılarak anjiyografik inceleme yapılacak diyabet hastalarında, metformin, işlemden 24 saat önce kesilmeli, hasta hidrate edilmeli ve 24 saat sonra serum kreatinin düzeyinin ölçülmesini takiben, sorun yok ise tekrar başlanmalıdır.

Metforminin kontrendikasyonları :

- ▲ Renal fonksiyon bozukluğu FDA ve EMA'ya göre eGFR <30 ml/dk ise kullanılmamalı, eGFR 30-45 ml/dk ise doz azaltılmalıdır. TEMD ise eGFR <45 ml/dk olan vakalarda mümkünse metformin başlanmamasını, eGFR 45-60 ml/dk ise yarı dozda metformin verilmesini önermektedir.
- ▲ Karaciğer yetersizliği
- ▲ Laktik asidoz öyküsü
- ▲ Ağır hipoksi, dehidratasyon
- ▲ Kronik alkolizm
- ▲ KV kollaps, akut miyokard infarktüsü
- ▲ Ketonemi ve ketonüri
- ▲ Tedaviye dirençli (sınıf 4) konjestif kalp yetersizliği
- ▲ Kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- ▲ Periferik damar hastalığı
- ▲ Major cerrahi girişim
- ▲ Gebelik ve emzirme dönemi
- ▲ İleri yaş (bazı otörlere göre >80 yaş) (139-141)

2.1.10.3.2.2 Tiazolidindionlar

Tiazolidindionların "peroxisome proliferator-activated receptor" (PPAR) olarak bilinen bir reseptör için ligand oldukları bulunmuştur. PPAR'ların üç alt tipi vardır. Bu etkilerini, hücresele düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ)'yı aktive etmek suretiyle gösterirler (PPAR- γ agonisti). Böylece periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı artırır. Yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu artırmak suretiyle etkili olmaktadır. A1C'yi düşürücü etkileri yüksektir. Ayrıca bazı çalışmalarda birkaç mmHg'lık KB azalması sağladıkları gösterilmiştir.

Ülkemiz piyasasında yalnızca pioglitazon (PİO) mevcuttur. Hipoglisemi yapmaması, HDL-kolesterolü yükseltmesi ve trigliserid düzeylerini düşürmesi ile avantaj sağlar; ancak, klasik OAD'lere göre (SU, metformin) biraz daha maliyetlidir. PİO'nun sekonder KV olay ve inme riskini azalttığı gösterilmiştir (161-166).

Tiazolidindionların yan etkileri :

- ▲ Ödem
- ▲ Anemi
- ▲ Konjestif kalp yetersizliği (özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında)
- ▲ Sıvı retansiyonu
- ▲ Kilo artışı

- ▲ LDL-kolesterol artışı (rosiglitazonda daha fazla)
- ▲ Transaminazlarda yükselme
- ▲ KV olay (fatal ve nonfatal Mİ) riskinde artış yönünden bu grup ilaçlar halen sorgulanmaktadır. Rosiglitazon'un bazı meta-analizlerde Mİ riskini artırdığı belirlenmiştir. Bu kuşkular nedeniyle rosiglitazon, Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde 2010 yılında kullanımdan kaldırılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bazı ülkelerde ise, seçilmiş vakalarda rosiglitazon kullanımına kontrollü olarak devam edilmektedir.
- ▲ Graves oftalmopatisi olan hastalarda, TZD grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir.
- ▲ Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artışa ve kemik kitlesinde azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir.
- ▲ Gözlemsel çalışmalarda, PİO'nun erkeklerde mesane kanseri riskinde minimal bir artışa neden olduğu ileri sürülmüşse de daha sonra açıklanan çalışmalar bu kaygıları büyük ölçüde gidermiştir. Ancak yine de, aktif mesane kanseri bulunan hastalarda PİO kullanılmaması; mesane kanseri öyküsü bulunan veya kronik hematürisi olan hastalarda ise PİO kullanımına, risk-yarar oranına bakılarak karar verilmesi, mümkünse kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir.

Tiazolidindionların kontrendikasyonları :

- ▲ Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2.5 x normal üst sınır) olan vakalar
- ▲ New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre konjestif kalp yetersizliği açısından sınıf I-IV'te olan vakalar
- ▲ Kronik ileri böbrek yetersizliğinde kontrendike değildir fakat ödem riski nedeniyle tercih edilmemelidir.
- ▲ Gebelik
- ▲ Tip 1 diyabetliler
- ▲ Maküla ödemi riski bulunan kişiler
- ▲ Adolesanlar ve çocuklar (139-141)

2.1.10.3.3 Alfa glukozidaz inhibitörleri

Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ), intestinal α -glukozidazı kompetitif olarak inhibe etmek suretiyle polisakkaridlerin enzimatik ayrışmasını azaltarak karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. Esas olarak postprandiyal seviyelerini hedef alan ajanlardır. Hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin bulunmaması avantajlarıdır. AGİ grubunda yer alan ilaçlardan, ülkemiz piyasasında yalnızca akarboz bulunmaktadır. Akarboz'un KV olay riskini azalttığı gösterilmiştir (164-166).

Tablo 1.12 : TEMD 2018 alfa glukozidaz inhibitörleri

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Akarboz	50,100mg tb	150-300mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol	25,50,100mg tb	150-300mg	Günde 3 kez, yemeğin başlangıcında

Alfa glukozidaz inhibitörlerinin yan etkileri :

- ▲ Şişkinlik, hazımsızlık, diyare
- ▲ Karaciğer enzimlerinde reversibl artış
- ▲ Nadiren, demir eksikliği anemisi

Alfa glukozidaz inhibitörlerinin kontrendikasyonları :

- ▲ İnflamatuvar barsak hastalığı
- ▲ Kronik ülserasyon
- ▲ Malabsorpsiyon
- ▲ Parsiyel barsak obstrüksiyonu
- ▲ Siroz
- ▲ Gebelik
- ▲ Laktasyon
- ▲ 18 yaş altı diyabetliler (139-141)

2.1.10.3.4 İnsülinomimetikler

Tablo 1.13 : TEMD 2018 insülinomimetik ilaçlar

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
İnkretin mimetikler (GLP-1A)	Eksenatid	5,10µg kartuş	Başlangıç dozu 10µg, idame doz 20µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60dk önce, SC. injeksiyon
	Eksenatid XR (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	2mg flakon, kartuş	2mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız SC. injeksiyon
	Liraglutid	6mg/dl kartuş	Başlangıç dozu 0.6mg, idame doz 1.2-1.8mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız SC. injeksiyon
	Liksisenatid	150µg3 hazır kalem	10-20µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce SC. injeksiyon
	Albiglutid (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	30-50mg kartuş	30-50mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda yemekten bağımsız SC. injeksiyon
	Dulaglutid	0.75mg/0.5ml, 1.5mg/0.5ml tek doz hazır kalem	0.75-1.5mg	Haftada 1 kez SC. injeksiyon

Tablo 1.13 : önceki sayfanın devamı

	Semaglutid (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	(1.34mg/dl) 0.25-0.5mg ve 1mg dozlu kalem	Başlangıç dozu 0.25mg, idame doz 0.5-1mg	Haftada 1 kez SC. injeksiyon
Amilin mimetikler	Pramlintid (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	1000µg/ml 1.5 ve 2.7ml kalem kartuş	Tip 1 DM'de 45- 180µg Tip 2 DM'de 180- 360µg	Günde 3 kez, ana yemektelerden önce, SC. injeksiyon
İnkretin artırıcı (DPP4-I)	Sitagliptin	25,50,100mg tb	100mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	50mg tb	100mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5,5mg tb	5mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin	5mg tb	5mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin (Türkiye'de bazı formları mevcut.)	6.25,12.5, 25mg	25mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

2.1.10.3.4.1 Amilin analogları

Bir β-hücre hormonu olan amilin'in sentetik analogu olan pramlintid, insülin tedavisine destek amacıyla, Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaktadır. Pramlintid, glukagon sekresyonunu azaltır, mide boşalmasını yavaşlatır ve doyumluk hissini artırır ve bir miktar kilo kaybı sağlar. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir.

2.1.10.3.4.2 İnkretin bazlı ilaçlar

Vücutta insülin salınımı, glukoz düzeyiyle alakalıdır. Bazı çalışmalarda intravenöz verilen glukoz ile oral verilen glukozun insülin salınımını eşit oranda uyarmadığı, oral verilen glukozun pankreastan insülin sekresyonunu ve salınımını daha fazla uyardığı tespit edilmiştir. Bu farkı oluşturan ise oral glukoz alımından sonra gastrointestinal sistemden sentezlenip salınan ve pankreastan insülin sekresyonunu uyaran inkretin hormonlarıdır.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP- 1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) en önemli iki inkretin hormonlarıdır. Inkretin aktivitesinin yaklaşık %90'ından sorumludurlar. Tip 2 DM'li hastalarda inkretinlerin etkisi bozulduğu ve bu etkinin düzeltilmesinin kan glukoz düzeyinin regülasyonunda önemli olduğu çalışmalarda tespit edilmiştir.

2.1.10.3.4.2.1 İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, GLP-analogları, GLP-1A)

Bu grup ilaçlar, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β -hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, α -hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür. Ek olarak bu ilaçlar, sistolik KB'yi birkaç mm Hg düşürmesi ve aynı zamanda bir miktar kilo kaybı (ortalama 2-4 kg) da sağlamaları nedeniyle enjekteabl olmalarına rağmen, kullanım alanı bulmaktadır; s.c. enjekte edilirler.

Eksenatid ve liksisenatid gibi kısa etkili olanları PPG üzerine daha etkili olup günde iki doz gerektirirken; günde bir kez (liraglutid) veya haftada bir kez uygulanan ilaçlar (eksenatid XR, dulaglutid, semaglutid) etkinlik bakımından daha güçlüdür. Özellikle obez ($VKİ \geq 30$ kg/ m²) olan tip 2 diyabetli hastalarda 2. ve 3. basamak tedavide tercih edilirler.

Ülkemizde, GLP-1 agonistlerinden eksinatid, $VKİ \geq 35$ kg/m² olan ve pankreatit öyküsü bulunmayan, metformin ve/veya SU'lerin maksimum tolere edilebilir dozlarında ya da metformin ve/veya PİO ile kombine ya da tek başına bazal insülin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamamış tip 2 diyabetli hastalarda kullanılabilir.

2.1.10.3.4.2.2 İnkretin artırıcı ilaçlar (Dipeptil peptidaz 4 inhibitörleri, DPP4-İ; Gliptinler)

DPP-4 inhibitörleri; DPP-4 enzmini inhibe ederek dolaşımda inkretin hormonların metabolize olmasına engel olurlar. GLP-1'in etki süresini uzatırlar. Pankreas alfa ve beta hücrelerinin glukoz cevabını düzeltirler. DPP-4'ün inhibe edilmesi prandial insülin sekresyonunu artırırken, glukagon sekresyonunu baskılar. Bu etkileriyle hepatik glukoz üretimi baskılayıp periferik glukoz kullanımını artırarak; T2DM'li hastalarda postprandial glukoz düzeylerini azaltırlar. DPP-4 inhibitörlerinin etkisini gösterebilmesi için azda olsa insülin salınımının olması gerekir.

Bu grupta yer alan DPP4-İ (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Ülkemizde DPP4-İ'leri, metformin ve/veya SU'lerin maksimum tolere edilebilir dozlarında yeterli glisemik kontrol sağlanamamış hastalarda kullanılmaktadır. Genellikle günde bir kez (vildagliptin iki kez) kullanılırlar; kilo açısından nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır.

Klinik çalışmalarda bu grup ilaçların önemli bir yan etkisi bildirilmemiştir. Ancak, pazara sunulduktan sonra, akut pankreatit vakalarının bildirilmesi nedeniyle FDA tarafından ilaç prospektüsüne uyarı konulmuş ve pankreatit kuşkusu olan hastalarda ilacın hemen kesilmesi istenmiştir. Ayrıca, FDA, çalışmaların sonuçlarına dayanarak, kalp yetersizliği olan hastalarda bu ilaçların kullanılmaması yönünde de uyarı yapmıştır.

2.1.10.3.5 Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler)

'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), renal proksimal tubulusda SGLT2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artırır. Bu grup ilaçlardan canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır. Ülkemizde SGLT2-İ'leri, metformin ve/veya SU'lerin maksimum tolere edilebilir dozlarında yeterli glisemik kontrol sağlanamamış hastalarda kullanılabilir. SGLT2-İ'leri, metformin ve/veya SU'lerin maksimum tolere edilebilir dozlarında yeterli glisemik kontrol sağlanamamış hastalarda kullanılabilir.

Tablo 1.14 : TEMD 2018 sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ)

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Canagliflozin (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	100-300mg tb	100-300mg	Günde 1 kez kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	10mg tb	5-10mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin	10-25mg tb	10-25mg	Günde 1 kez sabah, yemekten bağımsız

Başlıca avantajları; bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesidir.

SGLT2-İ grubu ilaçların uzun süreli KV güvenliği ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu grupta sonuçları ilk açıklanan EMPA-REG çalışmasında daha önceden geçirilmiş KV olay öyküsü olan tip 2 diyabet hastalarında standart tedaviye ilave olarak verilen empagliflozin ile birincil birleşik KV sonlanım (KV ölüm, Mİ veya inme) riskinin azaldığı saptanmış; tek tek bakıldığında ise nonfatal Mİ ve inme risklerinin azalmadığı; buna karşılık KV ölüm, herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış risklerinin plaseboya göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Canagliflozin ile yapılan CANVAS ve CANVAS-R çalışmalarında ise birleşik sonlanım (KV ölüm, Mİ veya inme) riskinde azalma gösterilmiş olmakla birlikte, tek tek bakıldığında; nonfatal Mİ ya da inme riskinde anlamlı bir azalma saptanmamış; buna karşılık KV ölüm, herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış risklerinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür.

Dapagliflozin'in KV güvenliliği ile ilgili DECLARETİMİ 58 çalışması sonuçları da 2018 yılı sonunda açıklanmıştır.

Bu grup ilaçların başlıca dezavantajları; genitoüriner (özellikle kadınlarda genital mikotik) infeksiyon riskini artırması, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL-kolesterol ve serum kreatinin düzeylerini bir miktar (başlangıçta geçici olarak) yükseltmesidir. Riskli vakalarda ürosepsis ve piyelonefrit bakımından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca etki

mekanizması nedeniyle, empagliflozin ve canagliflozin'in, eGFR <45 ml/dk, dapagliflozin'in ise eGFR <60 ml/ dk olan tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir.

Postmarketing döneminde daha çok tip 1 ve az sayıda tip 2 diyabetlide bildirilen DKA vakaları nedeniyle, FDA tarafından Mayıs 2015'te, sıvı kaybına bağlı olarak atipik (öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) DKA gelişebileceği yönünde uyarıda bulunulmuştur. Aslında SGLT2-İ grubu ilaçlar tip 1 diyabette endike değildir.

Ek olarak major cerrahi, ciddi hastalık veya enfeksiyon durumlarında bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir (164-170).

DECLARETİMİ 58 çalışmasına göre KV güvenlilik ve diğer advers olaylarla ilgili 2018 sonuçlarına bakacak olursak;

Dapagliflozin, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış veya KV ölüm primer birleşik sonucunda plaseboya kıyasla anlamlı azalma sağlamıştır. Göreli risk azalması, başlangıçta bilinen KV hastalığı olan veya olmayan hastalarda yaklaşık %17 olarak belirlenmiştir. Etki, KV risk faktörü yönetimine yönelik standart tedaviye ek olarak gözlemlenmiş ve bilinen KV hastalık veya kalp yetmezliği öyküsünden bağımsız olarak tutarlı bulunmuştur. Birleşik sonuçtaki azalma, hastaların büyük kısmında kalp yetmezliği öyküsü olmayan bir popülasyonda kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış gözlemlenen yaklaşık %27 göreli risk azalmasından kaynaklanmıştır.

Dapagliflozin alan hastalarda plasebo alan hastalara göre daha az MACE olayı (majör adevers kardiyovasküler olaylar) gözlemlense de, istatistiksel anlam düzeyine ulaşılamamıştır.

Dapagliflozin grubundaki renal sonuçlar, hastaların büyük kısmında eGFR düzeyinin ≥ 60 mL/dak./1.73 m² olduğu bir popülasyonda nominal anlamlı azalmıştır.

Dapagliflozin grubunda plasebo grubuna göre daha az sayıda hasta ciddi advers olay bildirmiştir (%34.1 ve %36.2).

DKA (kesin veya olası olarak karar alınmıştır.) ve genital enfeksiyonlar (çalışma rejiminin bırakılmasına yol açan veya ciddi adevers olay olarak kabul edilen) dapagliflozin tedavisiyle daha yaygın görülmüştür.

Gruplar arasında amputasyon, kırık veya Fournier gangreni riski açısından dengesizlik gözlenmemiştir (514).

Tablo 1.15 : TEMD 2018 monoterapide anti-hiperglisemik ilaçlara yanıt

	APG'de azalma	HbA1C'de azalma
Yaşam tarzı değişimi	40-60mg/dl	%1-2
Metformin	50mg/dl	%1.5
İnsülinler	50-80mg/dl	%1.5-2.5
Sülfonilüreler	40-60mg/dl	%1-2
Glinidler	30mg/dl	%1-1.5
Tiazolidindionlar	25-55mg/dl	%0.5-1.4
α-glukozidaz inhibitörleri	20-30mg/dl	%0.5-0.7
GLP-1 agonistleri	20-30mg/dl	%1-1.5
DPP-4 inhibitörleri	20-30mg/dl	%0.5-1
SGLT-2 inhibitörleri	20-30mg/dl	%0.5-1

2.1.10.3.6 Hazır oral antidiyabetik kombinasyonları

Tip 2 diyabette, doğal sürecin sonucu olarak, monoterapiler zamanla yerlerini kombinasyon tedavilerine bırakır. Hastalığın fizyopatolojik temeline uygun olarak, insülin duyarlılaştırıcı ve insülin salgılatıcı ilaçlar kombine edilir.

Maliyet ve deneyim süresi göz önüne alındığında en çok metforminli kombinasyonlar tercih edilmelidir. Hastanın özelliklerine göre, metformin genellikle SU, GLN, DPP4-İ, PİO veya SGLT2-İ ile kombine edilebilir. Hastanın tedaviye uyumunu artırmak amacı ile, farklı OAD grubundan ilaçların hazır kombinasyonları üretilmiştir (171).

Tablo 1.16 : TEMD 2018 bazı hazır oral antidiyabetik kombinasyon preparatları

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Glibenklamid/ Metformin (Türkiye'de bazı formları bulunmaktadır.)	1.2/250,2.5/400, 2.5/500, 5/500mg tb	2.5/500- 10/2000mg	Günde 1-2 kez yemekte
Glipizid/ Metformin (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	2.5/250,5/250, 5/500mg tb	2.5/250- 10/2000mg	Günde 1-2 kez yemekte
Pioglitazon/ Metformin	15/500,15/850, 15/1000,30500, 30/1000mg tb, 15/1000mg XR tb	15/500- 30/2000mg	Günde 1-2 kez yemekte
Pioglitazon/ Glimepirid	30/2,30/4mg tb	15/2- 30/4mg	Günde 1 kez yemekte
Repaglinid/ Metformin	1/500,2/500, 1/1000,2/1000 mg tb	2/1000- 6/2000mg	Günde 2-3 kez yemekten önce veya yemekte
Sitagliptin/ Metformin	50/500,50/850, 50/1000mg tb	100/1000- 100/2000mg	Günde 2 kez yemekte

Tablo 1.16 : önceki sayfanın devamı

Vildagliptin/ Metformin (Türkiye'de bazı formları bulunmaktadır.)	50/500,50/850, 50/1000mg tb	100/1000- 100/2000 mg	Günde 2 kez yemekte veya yemekten hemen sonra
Saksagliptin/ Metformin (Türkiye'de bazı formları bulunmaktadır.)	2.5/500,2.5/850, 2.5/1000mg tb, 2.5/1000,5/500, 5/1000mg XR tb	2.5/1000- 5/2000mg	Günde 2 kez, yemekten bağımsız (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Linagliptin/ Metformin (Türkiye'de bazı formları bulunmaktadır.)	2.5/500,2.5/850, 2.5/1000mg tb, 2.5/1000,5/1000mg XR tb	5/1000- 5/2000mg	Günde 2 kez, yemekten bağımsız (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Dapagliflozin/ Metformin (Türkiye'de bazı formları bulunmaktadır.)	5/850,5/1000, 10/1000mg tb, 5/500,10/500, 2.5/1000,5/100, 10/1000mg XR tb	5/1000- 10/2000mg	Günde 2 kez, yemekte (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Empagliflozin/ Metformin (Türkiye'de bazı formları bulunmaktadır.)	5/500,5/1000, 12.5/500, 12.5/1000mg tb, 5/1000,10/1000, 12.5/1000, 25/1000,10/1000mg XR tb	10/1000- 25/2000mg	Günde 2 kez, yemekte (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Empagliflozin/ Metformin (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	10/5,25/5mg tb	10/5- 25/5mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

2.1.10.4 Diyabette İnsülin Tedavisi

İnsülin tedavisi tip 1 diyabette vücudun normal bazal-bolus insülin sekresyonunu taklit etmek (insülin replasmanı) üzere tasarlanır. Tip 2 diyabette ise genel olarak bazal insülin desteği ile tedaviye başlanır, bazı durumlarda zamanla insülin replasmanına ihtiyaç duyulabilir.

Başlıca etki mekanizmaları; glukozun hücre içine girişini sağlamak, glikojen depolanmasını arttırmak, hepatik glukoz çıkışını baskılamak, periferik ve hepatik insülin duyarlılığını arttırmak, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe etmektedir.

2.1.10.4.1 İnsülin kullanım endikasyonları

- ▲ Klasik tip 1 diabetes mellitus ve LADA olguları
- ▲ Aşağıdaki bazı durumlarda tip 2 diabetes mellitus tanısı olan hastalarda;
 - İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlar ile metabolik kontrol sağlanamaması
 - Aşırı kilo kaybı
 - Ağır hiperglisemik semptomlar
 - Hiperglisemik aciller (DKA, HHD)
 - Akut Mİ
 - Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar
 - Major cerrahi operasyonlar
 - Gebelik ve laktasyon
 - Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
 - İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
 - Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
 - Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı
- ▲ Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM

2.1.10.4.2 İnsülin tipleri

- Bazal İnsülinler: Açlık plazma glukozunu kontrol eder. Günlük ihtiyacın yaklaşık %50'sini oluşturur.
 1. Orta Etkili (NPH) İnsülinler
 2. Uzun Etkili (Analog) İnsülinler: İnsülin Glargine, İnsülin Detemir
- Bolus İnsülinler: Postprandial glisemiye kontrol eder. Her öğünde günlük insülin ihtiyacının %10-20'sini oluşturur.
 1. Kısa Etkili İnsülin (Regüler Human İnsülin)
 2. Hızlı Kısa Etkili (Analog) İnsülinler (Lispro İnsülin, Aspart İnsülin, Glulisin İnsülin)
- Hazır Karışım İnsülinler:
 - Regüler ve NPH İnsülin
 - 1. Regüler İnsülin %30, NPH İnsülin %70
- Analog Karışım İnsülinler
 1. Bifazik İnsülin Aspart 30: İnsülin Aspart %30, İnsülin Protamin Aspart %70
 2. Bifazik İnsülin Lispro 25: İnsülin Lispro %25, İnsülin Protamin Lispro %75
 3. Bifazik İnsülin Lispro 50: İnsülin Lispro %50, İnsülin Protamin Lispro %50
 4. Bifazik İnsülin Aspart 50: İnsülin Aspart %50, İnsülin Protamin Aspart %50
 5. Bifazik İnsülin Aspart 70: İnsülin Aspart %70, İnsülin Protamin Aspart %30

Tablo 1.17 : TEMD 2018 insülin tipleri ve profilleri

İnsülin Tipi	Etki Başlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi	Görünüm
Kısa/Hızlı Etkili				
Regüler U100	30-60dk	2-4st	5-8st	berrak
Lispro U100,U200	<15dk	30-90dk	3-5st	berrak
Lispro U200	<15dk	30-90dk	3-5st	berrak
Biyobenzer İnsülin Lispro U100 (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	<15dk	30-90dk	3-5st	berrak
Aspart	<15dk	1-3st	3-5st	berrak
Glulisin	15-30dk	30-60dk	4st	berrak
Regüler İnhaler (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	<5dk	20-40dk	3st	toz
Çok Hızlı Etkili Aspart (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	4dk	30-90dk	3-5st	berrak
Orta Etkili				
Regüler U500 (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	30dk	2-4st	<24st	berrak
NPH	1-2st	4-10st	>14st	bulanık
Uzun Etkili				
Detemir	3-4st	3-4st	20-24st	berrak
Glargin U100	90dk	90dk	24st	berrak
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90dk	90dk	24st	berrak
Glargin U300	90dk	90dk	26st	berrak
Degludec U100, U200	30-60dk	30-60dk	>30st	berrak
Karışım				
NPH/Reg 70/30	30dk	2-4st	14-24st	bulanık
NPA/Asp 70/30	6-12dk	1-4st	18-24st	bulanık
NPL/Lis 75/25	15-30dk	30-150dk	14-24sr	bulanık
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15-30dk	30-180dk	14-24st	bulanık
NPA/Asp 30/70	10-20dk	1.6-3.2st	14-24st	bulanık
Deg/Asp 70/30	14-72dk	2-3st	>24st	berrak

2.1.10.4.3 İnsülin dozunun hesaplanması

Günlük insülin gereksinimi, başlangıçta vücut ağırlığına göre kg başına hesaplanır. Ayrıca, diyabetli bireyin fenotipi ve fiziksel aktivite durumu, diyabet komplikasyonları ve daha önce insülin kullanıp kullanmadığı da göz önüne alınmalıdır. Tip 1 diyabette 0.4-1.0 IU/kg/gün, tip 2 diyabette 0.3-1.2 IU/kg/gün'dür. Bazal-bolus insülin rejimlerinde, günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır (172-183).

Tablo 1.18 : TEMD 2018 insülin dozunun hesaplanması

Fenotip	İnsülin Dozu (IU/kg/gün)
Normal Kilolu	
▲ Fizik aktivitesi yoğun	0.3
▲ Fizik aktivitesi orta derecede	0.4
▲ Fizik aktivitesi hafif	0.4
Obez	
▲ Fizik aktivitesi yoğun	0.5
▲ Fizik aktivitesi orta derecede	0.6
▲ Fizik aktivitesi hafif	0.8
Böbrek Yetersizliği	- 0.2
Hipoglisemi Riskini Arttıran Durumlar	- 0.2
Fazla Yemek Yiyenler	+ 0.1
Yeni Başlayıp Tip 1 Diyabet (<30yaş)	0.3

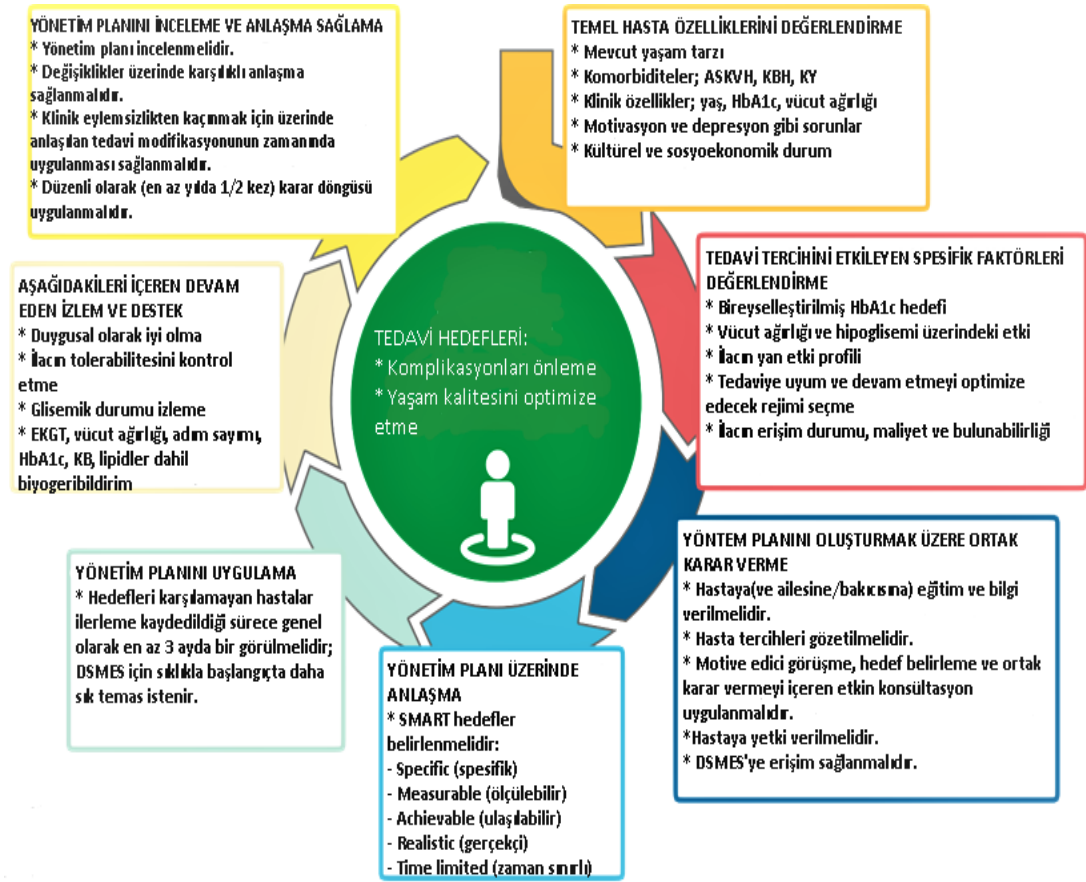
2.1.10.4.4 Tip 1 diyabet tedavisi

Bazal insülinler açlık; bolus insülinler tokluk kan glukozunu kontrol eder. Bu nedenle öğün öncesi (açlık) kan glukozu yüksekse bazal; öğün sonrası (tokluk) kan glukozu yüksekse, bolus insülin dozu ayarlanmalıdır. Bir öğünde bolus insülin değişimi genellikle 2 ünitenin üstünde olmamalıdır. Özel durumlarda (akut hiperglisemi vb.) gereken değişiklikler yapılabilir. Kan glukoz değerlerine göre insülin titrasyon değişimi en az üç günlük izlemden sonra yapılmalıdır.

Her hiperglisemik ölçümün öncesinde hipoglisemi olup olmadığı araştırılmalıdır. Kan glukozu 70 mg/dL altında ise önce hipoglisemik atak düzeltilir, sonra bolus insülin dozu azaltılır. Doz atlanması önerilmez.

Glukoz regülasyonunun sağlanmasını izleyen haftalar içerisinde insülin dozunda azalma olabileceği dikkate alınmalıdır. Yeni tanı almış tip 1 diyabetlilerde bu dönem balayı dönemi olarak adlandırılır. Bu dönemde insülin dozu progressif olarak azaltılmalıdır. Ancak insülin dozu ne kadar azaltılırsa azaltılsın, doz kesilmemelidir (184-188).

2.1.10.4.5 Tip 2 diyabet tedavisi



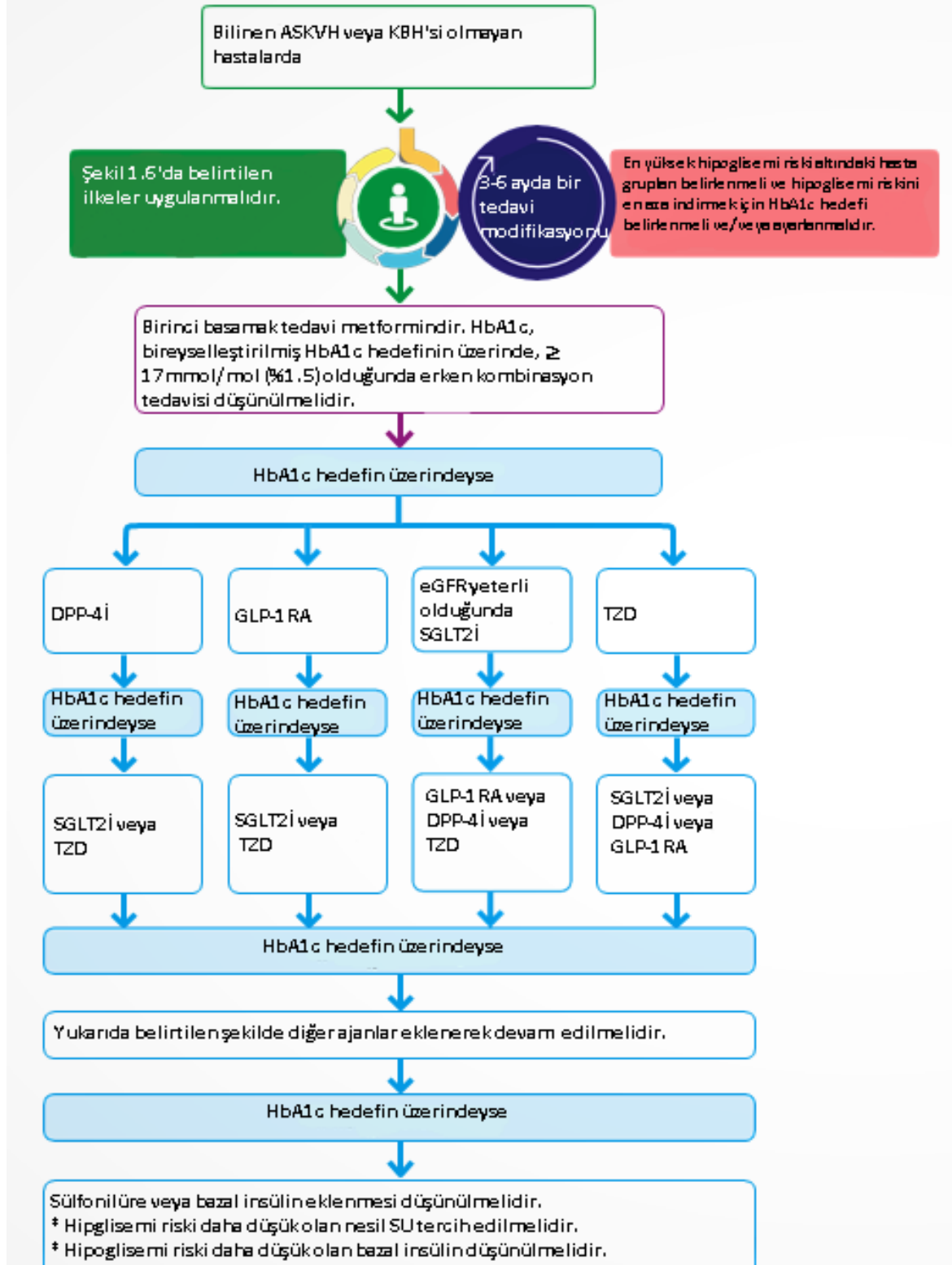
Şekil 1.6 : ADA ve EASD Tip 2 Diyabet Hastalarında Hiperglisemi Yönetimi 2018 Konsensus dökümanı, Tip 2 diyabette hasta odaklı glisemik yönetime yönelik karar döngüsü

2.1.10.4.5.1 Yeni tanı alan tip 2 diyabetlilerde tedavi

Yeni tip 2 diyabet tanısı alan ve başlangıçtaki HbA1c $< 8.5\%$; (< 69 mmol/mol) olan hastalarda yaşam tarzı düzenlemeleri ile eş zamanlı olarak herhangi bir kontrendikasyon veya ciddi intolerans durumu mevcut değilse metformine başlanmalıdır. Metformine 2x500mg veya gastrointestinal hassasiyeti olan hastalarda 1x500mg olarak başlanmalı ve 1-2 haftada bir 500mg artırılarak 1-2 ay içinde etkili doz olan 2x1000mg'a çıkılmalıdır. Metformin, öğünün ilk 10 dakikası içinde alınmalıdır. Bu şekilde alındığında biyoyararlanımın, tok karına alınmasına göre, daha yüksek olduğu bilinmektedir. Metformin tedavisi sırasında B-12 vitamini düzeyi kontrol edilmeli, gerekiyorsa replasman yapılmalıdır. Metformini tolere edemeyen veya metforminin kontrendike olduğu durumlarda, zayıf diyabetlilerde veya özellikle hızlı yanıt istenen durumlarda, diğer bir anti-hiperglisemik ilaç grubu ile de tedaviye başlanabilir. Metformin yerine insülin sekretoğu verilecekse, glibenklamid gibi görece uzun etki süreli bir SU tercih edilmemelidir.

Başlangıçta haftada 3 gün APG ölçülmeli, daha sonra da seçilen ilaçların gerektirdiği şekilde SMBG uygulanmalıdır. Tedavi değişikliği yapıldığında,

insüline başlandığında ve doz titrasyonu sırasında SMBG sıklığı artırılmalıdır.



Şekil 1.7 : ADA ve EASD Tip 2 Diyabet Hastalarında Hiperglisemi Yönetimi 2018 Konsensus dökümanı, Hipoglisemiyi en aza indirmeye yönelik zorunlu ihtiyaç söz konusu olduğunda glukoz düşürücü ilaç tedavisi tercihi

Diyabet başlangıcında HbA1c %8.5-10 (69-86 mmol/mol) olan hastalarda tedaviye metformin ile birlikte ikinci bir OAD ya da bazal insülin kombinasyonu ile başlanması önerilmektedir. Metformin ile birlikte verilecek 2. ilacın seçiminde hastaya ve hastalığa özgü faktörler dikkate alınmalıdır. Özellikle insülinli kombinasyon ya da metformin ile birlikte sekretogog (SU/GLN) verilen durumlarda hasta, yakın takip edilmeli ve glukoz düzeyleri düştüğünde dozlar azaltılmalıdır. Böylece, hastanın hipoglisemilere maruz kalması ve aşırı kilo alması önlenebilir.

Başlangıçtaki HbA1c \geq %10 (86 mmol/mol), APG >250 mg/dl veya random PG >300 mg/dl olan ya da hiperglisemik semptomları bulunan, kilo kaybı olan veya klinik tablosu katastrofik (DKA, HHD) olan hastalarda, tedaviye insülin ile başlanmalıdır. Bu hastalarda insülin tedavisi tercihen bazal-bolus (veya karışım) insülin ile yapılmalı ve beraberinde mümkünse metformin de verilmelidir.

2.1.10.4.5.2 HbA1c hedefine ulaşamayan tip 2 diyabetlilerde tedavi

Daha önceden tanı almış tip 2 diyabetli hastada, yaşam tarzı değişikliği ve 2000 mg/gün dozunda metformin ile 3ay sonra HbA1c %7-7.5 (53-58 mmol/mol) ise yaşam tarzı yeniden gözden geçirilmeli, HbA1c >%7.5 (58 mmol/mol) ise veya bireysel glisemik hedeflere ulaşamazsa tedaviye ikinci bir ilaç eklenmelidir. Özellikle HbA1c \geq %8.5 (69mmol/mol) ise tercihen bazal insüline (uzun etkili analog veya NPH) başlanmalıdır. Uygun vakalarda hazır karışım (bifazik) insülin de verilebilir.

Bilinen KVH olan, eGFR >30 ml/dk/1.73 m² hastalarda, KV riski azaltmak için tedaviye, KV yararı kanıtlanmış bir ilaç (SGLT2-İ veya GLP-1A) eklenmelidir.

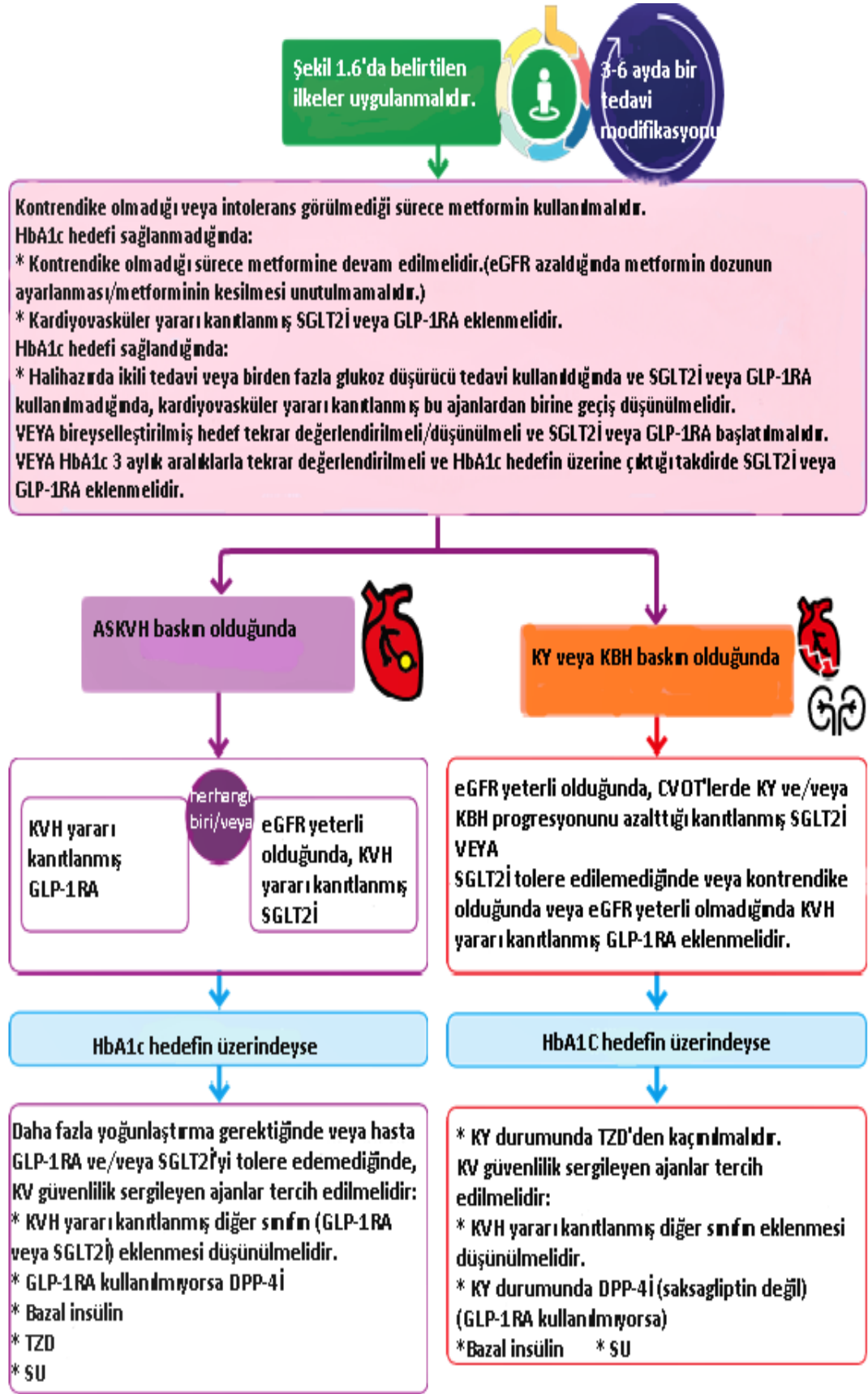
Özellikle tokluk glisemi kontrolü hedefleniyorsa GLN, DPP4-İ ilaçlar, AGİ veya GLP-1A seçilebilir. Ancak maliyet ve AGİ ya da GLP-1A tercihinde gastrointestinal yan etkiler dikkate alınmalıdır.

Özellikle kilo kaybının yararlı olacağı düşünülen hastalarda GLP-1A veya SGLT2-İ kullanılabilir. Eksenatid ile 6 aylık tedavide yeterli (en az %3) kilo kaybı sağlanamamış ise bu tedavi sürdürülmemelidir. Ayrıca, hastalar pankreatit riski ve pankreas kanseri yönünden izlenmelidir. SGLT2-İ tercih edilmiş ise genitoüriner infeksiyonlar ve DKA yönünden dikkatli olunmalıdır.

TZD grubu ilaçların ödem, konjestif kalp yetersizliği ve kırık riskini arttırma gibi yan etkileri sebebiyle eğer ikinci ilaç olarak eklenecekse, hastaların ilacın dozu ve yan etkileri açısından dikkatle takip edilmeleri gereklidir.

SU/GLN'i HbA1c'yi düşürme gücü birçok anti-diyabetik grubuna göre daha yüksek ise de etkinliği metformin ve PİO'ya göre daha kısa sürelidir. Hipoglisemi ve kilo artışı riski dikkate alınmalıdır.

Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı da tedavide dikkate alınmalıdır. Bu durumda PİO kullanılabileceği bildirilmektedir. Preliminer çalışmalarda GLP-1A ve SGLT2-İ grubu ilaçların da tip 2 diyabete eşlik eden NASH'de bir miktar iyileşme sağladığı görülmüş.



Şekil 1.8 : ADA ve EASD Tip 2 Diyabet Hastalarında Hiperglisemi Yönetimi 2018 Konsensus dökümanı, Bilinen ASKVH veya KBH olan hastalarda glukoz düşürücü ilaç tedavisi tercihi

Metformine ikinci ilaç eklenmesinden sonra HbA1c %7.1-8.5 (54-69 mmol/mol) ise tedaviye üçüncü bir OAD eklenebilir.

Metformine ikinci bir OAD (veya GLP-1A) eklendikten 3 ay sonra A1C >%8.5 (69 mmol/mol) ise veya hastaya özgü glisemik hedeflere ulaşamıyorsa zaman kaybetmeden insülin tedavisine geçilmelidir. Önceki aşamalarda insülin kullanmamış hastalarda, tedaviye bazal insülin (alternatif olarak hazır karışım insülin) eklenmelidir.

Genel olarak insülin ile birlikte ikili veya insülinatsız üçlü anti-diyabetik ilaç kombinasyon tedavilerine rağmen 3 ay sonra HbA1c >%8.5 (69 mmol/mol) ise veya hastaya özgü glisemik hedeflere ulaşamazsa ya da sürdürülemez ise, yoğun insülin tedavisine geçilmelidir. İntensif (yoğun) insülin tedavisi, bazal-bolus (kademeli veya çoklu doz) insülin tedavisi şeklinde düzenlenmelidir. Bazı obez hastalar metformin + bazal insülin + GLP-1A (veya SGLT2-İ) kombinasyonundan yararlanabilir.

Bazal-bolus insülin ile glisemik kontrol sağlanamayan, fleksibl yaşantısı olan, entellektüel seviyesi yüksek ve istekli tip 2 diyabetli hastalarda insülin pompa (SCIİ) tedavisi uygulanabilir.

2.1.10.4.5.3 Tip 2 diyabette insülin tedavisi

Günümüzde çok sayıda insülin dışı anti-hiperglisemik ilaç mevcut olmakla birlikte, en fazla üç çeşit anti-hiperglisemik ilacın kombine olarak kullanılması önerilmektedir. En fazla üç anti-hiperglisemik ilaç kullanılmasına rağmen glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda insülin tedavisi geciktirilmemelidir. Tip 2 diyabetli hastalarda araya giren ve insülin ihtiyacını artıran; diğer hastalıklar, ağır insülin direnci, akut metabolik dekompanasyon (DKA, HHD), cerrahi, gebelik veya diyabet komplikasyonlarının ilerlemesi gibi durumlarda hiç vakit kaybedilmeden bazal-bolus insülin tedavisine başlanmalıdır. Bu durumlar dışında, tip 2 diyabette insülin tedavisine başlarken öncelikle bazal insülin tercih edilir. Bazal insülinlere erişimin kısıtlı olduğu durumlarda, gece tek doz NPH insülin 0.1-0.2 IU/kg verilebilir.

Bazal insülin olarak; gece, akşam ya da sabah uzun etkili analog (glargin veya detemir) insüline 0.2 (obez hastalarda 0.3-0.4) IU/kg dozunda başlanır. Hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda, NPH yerine, uzun etkili insülin analogları (glargin, detemir) tercih edilmelidir. İnsülin ihtiyacı yüksek bazı hastalarda, ikinci bir doz bazal insülin kullanılması (veya günde 2 doz hazır karışım insan veya analog bifazik insülin) uygulanması gerekebilir.

Bazal insülin, APG \leq 120mg/dl olana kadar 3 günde bir 2 IU artırılır (APG >180 mg/dl ise 4 IU artırılır). Hipoglisemi olursa veya gece insülin kullanan hastalarda APG <80 mg/dl ise, insülin dozu 4 IU azaltılır. Ayrıca koroner sorunu olan, demanslı veya yaşlı hastalarda APG <100mg/dl ise gece veya akşam insülin dozları azatılmalıdır.

Bazal insülin gereksinimi yüksek (>0.5 IU/kg) olan hastalarda, insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır. Tedaviyi yoğunlaştırmak için bazal plus, bifazik insülin tedavisi veya özellikle kilolu ya da obez hastalarda GLP-1A eklenmesi düşünülebilir. Hiperglisemi semptomları bulunan hastalarda ise bazal-bolus insülin rejimine geçilmesi tercih edilmelidir.

Bazal insülin tedavisine başlandıktan 3 ay sonra HbA1c >%7.5 (58 mmol/mol) ise; öğle, akşam ya da gece PG ölçümüne göre 4 IU hızlı/kısa etkili insüline başlanır, akşam PG \leq 120mg/dl (ya da gece PG \leq 140 mg/dl) olana kadar 3 günde bir 2 IU artırılır. 3 ay sonra HbA1c >%7.5 (58 mmol/mol) veya bireysel hedeflere ulaşılamamış ise 2. doz bolus insülin eklenebilir. Böylece, kademeli olarak 2.st PPG düzeyine göre hızlı/kısa etkili (aspart, glulisin, lispro veya regüler) insülin enjeksiyonlarının sayısı artırılarak bazal-bolus insülin tedavisi yoğunlaştırılabilir. HbA1c değeri yükselmiş ya da hiperglisemik ciddi semptomları olan hastalarda doğrudan bazal-bolus insülin tedavisine geçilmelidir. Bu durumda toplam dozun yarısı günde üç kez bolus insülin olarak verilmelidir. Bazal-bolus insülin tedavisini uygulamada zorluk yaşayacak olan hastalarda, alternatif olarak günde 3 kez bifazik insülin verilebilir.

Özellikle hızlı/kısa etkili insülinler kullanıldığında, insülin salgılatıcı ilaçlar SU/GLN kesilmelidir. İntensif insülin tedavisi ile birlikte PİO kullanılması, ödem ve konjestif kalp yetersizliği riskini artırır. Ancak çok yüksek doz insülin gerektiren hastalarda, insülin direnci kırılana kadar, kısa bir dönem (6-12 ay) için, insülin tedavisine PİO eklenebilir (189-212).

2.1.10.4.5.4 SCİİ (Sürekli cilt altı insülin infüzyonu)

Tip 1 diyabetli bireyler için insülin pompası (SCİİ) tedavisinin başlıca endikasyonları aşağıda özetlenmiştir :

1. Tekrarlayan ve üçüncü kişilerin yardımını gerektiren hipoglisemi öyküsü olan,
2. Çoklu doz (bazal-bolus) insülin enjeksiyon rejimleri ve günde 4 defadan fazla SMBG uygulamasına rağmen sıkı glisemik kontrol (A1C \leq %6.5; 48 mmol/mol) hedefi sağlanamayan,
3. Şafak olayı (Dawn fenomeni; sabah APG düzeyleri > 140-160mg/dl) aşan,
4. Kan glukoz düzeyleri günden güne belirgin değişkenlik gösteren (Brittle diyabet, tekrarlayan ciddi hipoglisemiler),
5. Gebe olan (fetal anomalileri ve spontan abortusları önlemek için sıkı glisemi kontrolünün konsepsiyondan önce sağlanması zorunluluktur. Dolayısıyla SCİİ'ye gebelikten birkaç ay önce başlanması önerilmektedir),
6. Yaşam düzeni esneklik gerektiren (vardiya sisteminde çalışan, sık seyahat etmek zorunda olan veya güvenliğinin önemli olduğu işlerde çalışan,
7. Düşük insülin gereksinimi olan (insülin gereksinimi günde 20 IU'nin altında olan)

Bu koşullardan herhangi birini taşıyan tip 1 diyabetli hastalar ile tip 2 diyabetli seçilmiş (2.-6. şıklara uyan durumu olan ya da ciddi insülin rezistansı nedeniyle günlük insülin gereksinimi 500 IU'nin üzerinde olan) hastalar, pompa tedavisi için uygun adaylardır.

İnsülin pompası (SCİİ) tedavisinin başlıca kontrendikasyonları aşağıda özetlenmiştir :

Günde 4-6 kez glisemi ölçümü yapmaya hazır olmayan hastalar: SMBG konusunda eğitilmemiş, KH sayımı tekniğini öğrenememiş ve bu teknikleri kullanmaya niyetli değilse hastaya pompa takılmamalıdır. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine uyumu yeterli olmayan hastalar, hastanın izleme isteksizliği, düzenli olarak destekleyici bir çevrede yaşamayan hastalar, düşük sosyoekonomik düzeyi olanlar , eğitim düzeyi ve motivasyonu düşük olan hastalar, entellektüel kapasitesi yeterli olmayan hastalar, psikoz ve ağır depresyonda olan hastalar, pompa kullanımının yaşam düzenini

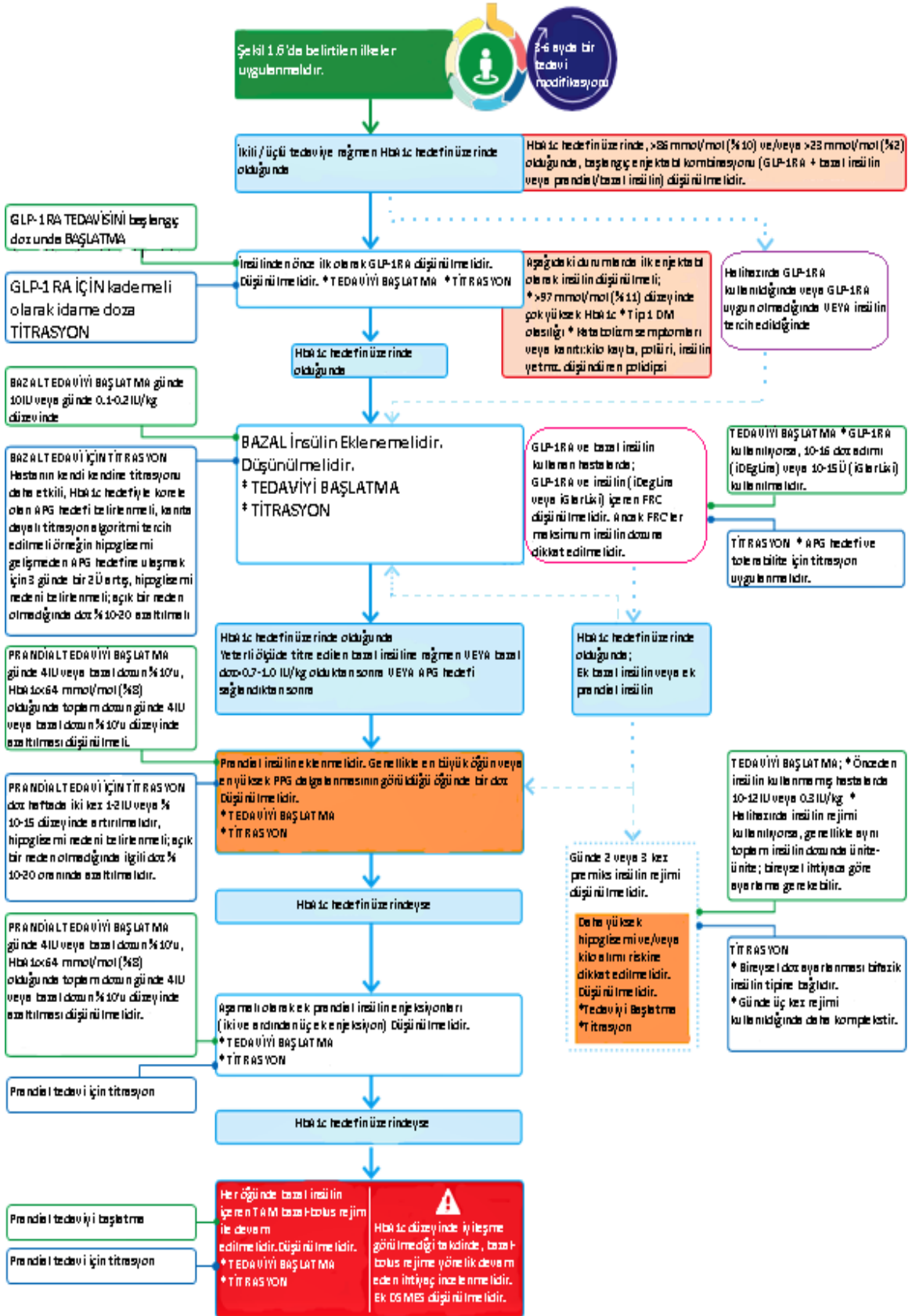
olumsuz etkileyeceği yönünde ciddi endişeleri olan hastalar (temas sporları ile uğraşan sporcular, cinsel aktivite; pompa kullanımının cinsel yaşam üzerine olumsuz etkisi yoktur), insülin pompasını kullanmaktan fiziksel veya duygusal rahatsızlık duyan hastalar, insülin pompası tedavisinden gerçekçi olmayan beklentileri olan hastalar pompa tedavisine uygun aday değildir.

Tablo 1.19 : Antihiperглиsemik ilaçların klinik özellikleri ve özel hasta gruplarında tercih edilme durumları

(↑: Arttırır, ↓: Azaltır, ↔: Nötral, ✓: Tercih edilebilir, !..: Dikkatle kullanılmalı, X: Kontrendike, ?: Bilinmiyor, !../X:

ÖZELLİKLER	MET	SU/GLN	PİO	DPP4-i	GLP-1RA	SGLT2-i	AGİ	İNS
Glisemiği düşürme gücü	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑	↑↑↑
Maliyet	↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑-↑↑↑
Kilo değişimi	↓/↔	↑↑	↑↑	↔	↓↓	↓	↔	↑↑↑
Hipoglisemi riski	↔/	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑↑
Ödem riski	↔	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↑
Kırık riski	↔	↔!..	↑↑	↔	↔	↔/	↔	↔!..
Diyabet süresi >15 yıl	✓✓	X	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓✓
Uzun süreli hiperglisemi	✓✓	✓	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓✓
İleri yaş (>75 yaş)	✓	✓ GLN	✓ !..	✓✓	✓ !..	✓ !../X	✓	✓ Bazal
KVH/yüksek KV risk	✓	✓ !..	✓-✓✓	✓	✓✓	✓✓	✓	✓
Kalp yetersizliği	✓ !..	✓ !..	X	✓ !../X	✓	✓✓	✓	✓✓
Hiper/dislipidemi	✓✓	✓	✓ !..	✓	✓	✓ !..	✓	✓✓
İleri DM komplikasyonları	✓	✓ !..	✓ !..	✓	✓ !..	✓	✓ !..	✓✓
Yağlı karaciğer hast.	✓	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓	✓✓
Kronik böbrek hast.	✓ !../X	✓ !../X	✓ !../X	✓ !../X	✓ !../X	X	✓ !../X	✓✓
Nörokognitif disfonksiyon	✓	✓ !../X	✓ !../?	✓ !../?	✓	?	?	✓✓
Yaşam beklentisi <5 yıl	✓	✓ !../X	✓ !../X	✓	✓	✓ !..	✓ !..	✓✓
Akut hast./Eşlik eden ciddi sistemik hast.	✓ !../X	✓ !../X	✓ !../X	✓ !..	✓ !..	✓ !../X	✓ !..	✓✓

Genelde kontrendike olmakla birlikte, bazı durumlarda dikkatle kullanılabilir; vaka bazında karar verilmelidir.)



Şekil 1.9 : ADA ve EASD Tip 2 Diyabet Hastalarında Hiperglisemi Yönetimi 2018 Konsensus dökümanı, Enjektabl tedavilere yoğunlaştırma

2.1.11 Obezite Ve Tip 2 Diyabet

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen ve alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanarak vücutta aşırı miktarda yağ birikmesi ile ifade edilebilecek olan ciddi ve kronik bir hastalıktır.

Tip 2 diyabetin obezite ile çok yakın ilişkisi vardır ve araştırmalar tip 2 diyabet olgularının %80'inden fazlasında etyolojide obezitenin rol oynadığını bildirmiştir. Obezitenin insülin direnci ve tip 2 diyabete nasıl katkı yaptığının kesin mekanizması henüz tanımlanamasa da; yağ dokusu, karaciğer ya da kas üzerine etki ederek insülin etkisini bozan adipositten köken alan değişik ürünlerle ilişkili olduğu muhtemeldir.

Adipoz dokunun üç tane temel fonksiyonu vardır. İlk ikisi enerjiden zengin yağ asitlerinin trigliserid biçiminde depolanma yeri olarak görev yapması ve uç dokularda metabolizma için nöral, endokrin ve lokal sinyallere yanıt olarak gliserol ve yağ asitleri içeriğinin kontrollü salınmasına etki etmesidir. Adipoz dokunun üçüncü rolü de onun metabolizmayı düzenleyen bir dizi faktör salgılayan bir endokrin organ olarak işlev görmesidir.

Obezitenin kendisi hiperinsülinemi ile birlikte dir. Artmış serbest yağ asidi düzeyleri insülin etkisini engelleme yeteneğine sahiptir. Yağ tarafından üretilen, insülin direncine yol açabilen potansiyel aday maddeler; tümör nekrozis faktör, IL-6, rezistin ve adiponektin gibi diğer sitokinlerdir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada yüksek doz salisilat tedavisinin insülin direncini belirgin olarak düzelttiği bulunmuştur, bu da obezitenin insülin direncine katkıda bulunan enflamatuvar bir durumu indüklediğini düşündürmektedir.

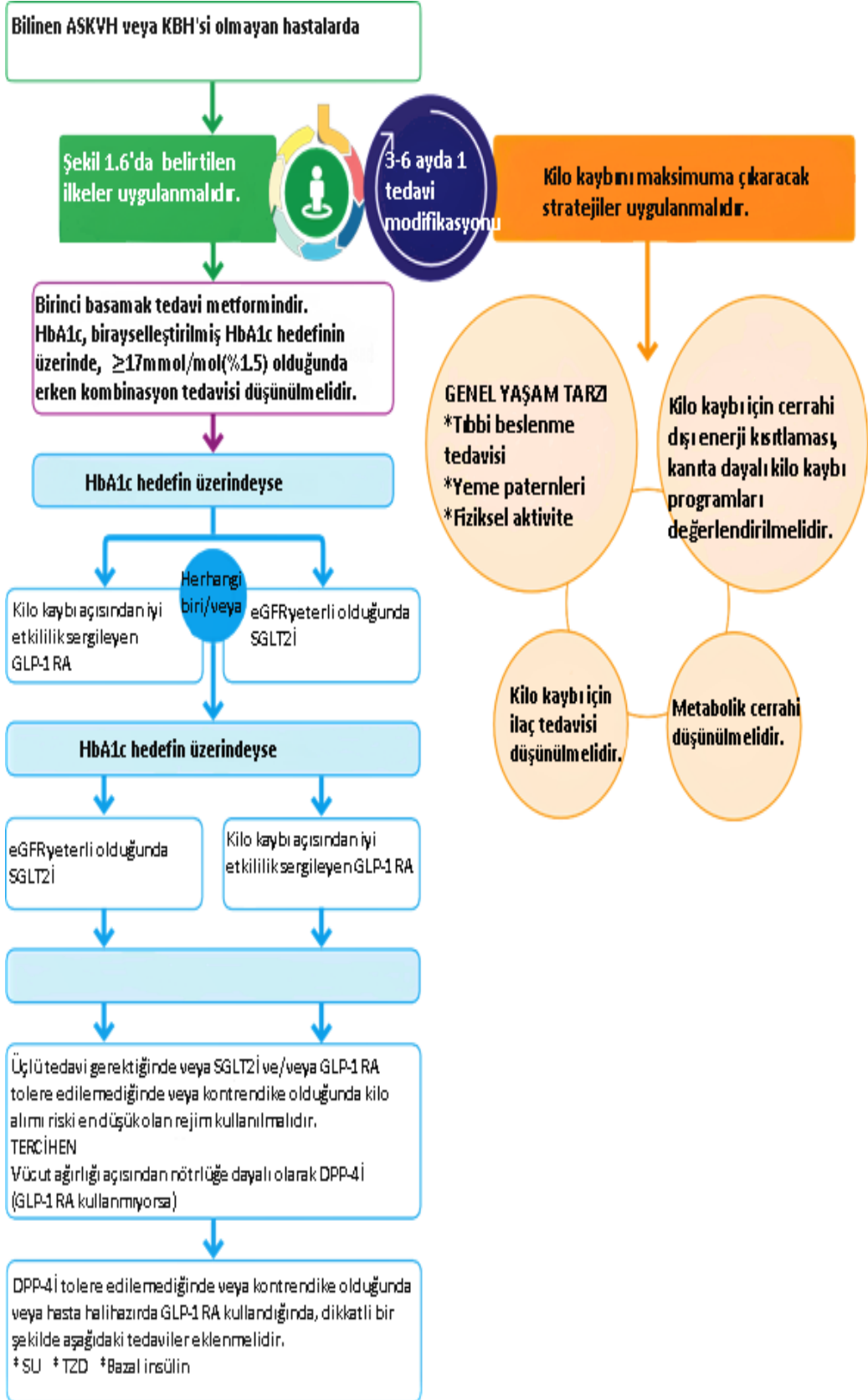
Obezite, 20-44 yaşları arasındaki bireylerde diyabetin göreceli riskinde dört kat artış ile birlikte dir. Bir kohort çalışmasında 50000'den fazla erkek hastada diyabet riski VKİ ile çok güçlü bir korelasyon göstermiştir. VKİ 35kg/m² ve üzeri olan erkeklerde diyabetin çok göreceli değişken riski, 23kg/m²'den düşük VKİ'li erkeklere bakışla 42.1'dir. VKİ tip 2 diyabet için dominat risk faktörü olarak görülmektedir. Hemşire Sağlık Çalışması'nda tip 2 diyabet gelişimiyle VKİ arasında ilişki olduğu saptanmıştır. VKİ 22kg/m²'nin altında olanlarda diyabet gelişim riski en düşükken VKİ 35kg/m²'nin üstünde olanlarda ise yaşa bağlı diyabet gelişim riski 61 kata kadar artmıştır (425,426). Sedanter yaşamla risk daha da artmaktadır (425).

VKİ'ne ek olarak vücuttaki yağ dağılımı da diyabet gelişimi için önemli bir faktördür (427). 732 obez bireyin ortalama 7 yıl takip edildiği prospektif bir çalışmada bel çevresinin, bel-kalça oranının, visseral aşırı yağlanmanın diyabet gelişimini artırdığı gösterilmiştir (428). Benzer olarak yine Amerika Birleşik Devletleri 3. Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması'nda (NHANES) bel çevresinin erkeklerde 120cm, kadınlarda 88cm'den fazla olmasının diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gelişimini artırdığı gösterilmiştir (429).

Kadınlarda 18 yaşından erkeklerde ise 20 yaşından sonra kilo alımı tip 2 diyabet gelişim riskini artırmaktadır. Hemşire Sağlık Çalışması'nda 18 yaşından sonraki kadınlarda 5 ila 7.9kg alımının diyabet gelişimini 1.9 kat artırdığı, 8 ila 10.9kg alımının ise riski 2.7 kat artırdığı gösterilmiştir (26). Obez olgularda da kilo kaybının ise diyabet riskini azalttığı bilinmektedir.

Obez olgularda eşlik ediyorsa Tip 2 DM'nin tedavisi de ayrıca özellikli ve önemlidir. Kullanılan anti-diyabetik ajanların vücut ağırlığı artışına neden olmaması istenir ve mümkünse ağırlık kaybı da sağlaması tercih edilir. Zira ağırlık kaybı insülin direnci üzerine olumlu etkilerinden dolayı glisemik kontrolü iyileştirdiği gibi, tersine kilo artışı ile de glisemik kontrol zorlaştırır. Diyabeti olan obez olgularda %5-15 ağırlık kaybı ile glisemik parametrelerde belirgin iyileşme görülür. Çoklu anti-diyabetik ajan kullanan olgularda ise kilo kaybı ile bu ajanların sayısını azaltmak da mümkün olabilmektedir. Ve hatta bu ölçüde kilo kaybı ile kısa süreli diyabet öyküsü olan olgularda diyabetin remisyona girme olasılığı da vardır. Bu nedenle tip 2 diyabeti olan olgularda kilo kontrolü son derece önemlidir ve mümkünse %10 kilo kaybının hedeflenmesi önerilir (213-217).

Bu amaçla tedavide anti-obezite ajanlardan da yararlanılabilir. Obez diyabetik olguların glisemik hedefleri, obezitesi olmayan diyabetik olgular gibidir. Bu amaçla yaşam tarzı değişiklikleri açısından ısrarcı olunması hem kilo kontrolü hem de diyabetin tedavisi açısından önemlidir. İnsülin salgılatıcı ajanlar (sulfonilüreler ve glinidler), tiyazolidinedionlar, insülin ve bu ajanların kombinasyonları obez olguların daha da fazla kilo almasına neden olabilir. Vücut ağırlığı üzerine nötr etkisinden dolayı kontrendikasyon da yoksa metformin, DPP-4 inhibitörleri ve alfa glukozidazlar iyi birer tercihtir. Kilo kaybı etkileri daha belirgin olan ajanlardan GLP-1 reseptör agonist ya da analogları ve SGLT-2 inhibitörleri de tercih edilebilir. Diyabetik obez olgulardan VKİ ≥ 35 kg/m² olan olgularda, eğer yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedaviye rağmen kilo ve diyabet kontrolü başarısız ise, bu olgularda bariyatrik cerrahi düşünülebilir (218-230).



Şekil 1.10 : ADA ve EASD Tip 2 Diyabet Hastalarında Hiperglisemi Yönetimi 2018 Konsensus dökümanı, Kilo alımını en aza indirmeye veya kilo kaybını desteklemeye yönelik zorunlu ihtiyaç söz konusu olduğunda glukoz düşürücü ilaç tedavisi tercihi

2.2. SODYUM GLUKOZ TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ

2.2.1 Böbreklerin Glukoz Hemostazındaki Yeri

Böbrekler glukoz hemostazında başlıca 2 şekilde rol alırlar:

1) Glukoneogenez, 2) Glukozun glomerular filtrasyonu ve reabsorbsiyonu.

Glukoneogenez için major 2 organ karaciğer ve böbreklerdir. Glukoneogenezde anahtar rol oynayan birçok enzimin böbreklerde proksimal tubullerde var olduğu hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Normal sağlıklı bireylerde gecelik açlık sonrası glukoz üretiminin %50-60'ı glukoneogenez ile sağlanır. Böbrekler yeterince glikojen deposu olmadığı için postabsorbtif, yani açlık durumunda, değişik substratları kullanarak glukoneogenez ile kan glukoz düzeylerinin idamesinde rol oynar. Glukoneogenezde esas organ karaciğer olmakla beraber, böbreğin rolünün %40 civarında olduğu tahmin edilmekte, bu da postabsorbtif dönemde vücut glukoz üretiminin yaklaşık %20'sine karşılık gelmektedir. Böbreklerde glukoneogenez dinamik bir süreç olup, sağlıklı insanlarda fizyolojik normal insülin konsantrasyonlarında renal glukoneogenez %40-50 oranında azalabilirken, tip 2 diyabet gibi insülin direnci ve/veya salınım kusuru olan durumlarda ise bu süreç %300'lere kadar artabilmektedir. Bunun sonucu olarak diyabetik hastalarda kan şekeri yükselmesinde böbreklerin de sorumlu olduğu aşikardır (231-235).

Böbreklerin glukoz hemostazındaki diğer bir rolü glukozun tubuler reabsorbsiyonudur. Normal sağlıklı bireylerde, plazma kan şekeri 90mg/dl civarında iken, hergün 180gr glukoz serbest olarak glomeruler ultrata geçer ve bunun tamamına yakını proksimal tubulden reabsorbe edilmektedir. Lipid içerikli hücre membranı glukozu geçirgen değildir. Glukozun polar yapılı hücre membranından geçebilmesi için değişik taşıyıcılara ihtiyaç vardır. Bu nedenle glukoz tubul epitel hücresine protein yapısındaki değişik taşıyıcılar ile girer ve çıkar. Bu taşıyıcı proteinler sodyum-glucose co-transporter (SGLT) ve glucose transporters (GLUT) olarak adlandırılır. Vücutta dağılımı ve özellikleri farklı değişik SGLT'ler bulunur. Proksimal tubul lümenindeki glukozun apikal (brush) membrandan tubul epiteline girişi SGLT'ler ile gerçekleşir. Bazoletaral membranda bulunan Na/K ATP ase tubul epitel hücresi içindeki sodyum düzeylerini düşük tutarak, tubul lümeni ile tubul epiteli arasında sodyum gradienti oluşturmakta, böylece lumenden tubul epiteli içine doğru apikal membranda bulunan SGLT vasıtasıyla sodyum ve beraberinde glukoz geçişi sağlanmakta, sonuç olarak glomeruler ultrata geçen glukozun hemen hemen tamamı reabsorbe edilmektedir. Hücre içine giren glukoz ise GLUT sayesinde tubul epitelden sistemik dolaşıma girmektedir. Hem GLUT1, hemde GLUT2 böbreklerde bulunur (236-246).

Günümüzde bilinen değişik SGLT'ler vardır. Özellikleri en çok bilinen SGLT'ler SGLT1 ve SGLT2'dir. SGLT1 glukozu karşı yüksek afinitesi olmasına rağmen glukoz taşıma kapasitesi düşüktür. Başlıca ince barsakta bulunan SGLT1, böbreklerde proksimal tubulün distal kısmında (S3 segmentinde) da bulunur. SGLT2 ise glukozu karşı düşük afinitesi olmasına karşın taşıma kapasitesi oldukça yüksektir ve vücutta başlıca böbreklerde proksimal tubulün proksimal kesimlerinde (S1-2 segmentinde) bulunur.

Proksimal tubullerin proksimal kısmında daha fazla taşıma kapasitesi olan SGLT2 ve GLUT2'nin yoğun olması glomeruler ultrata geçen glukozun büyük kısmının (yaklaşık %90'ı) buradan emilmesini sağlamaktadır. Geri kalan az miktardaki glukoz ise proksimal tubullerin distal kısmında yoğun olarak bulunan ve glukozu yüksek afiniteli, düşük taşıma kapasiteli SGLT1 tarafından reabsorbe edilir, böylece sağlıklı insanlarda proksimal tubul içerisine geçen glukozun neredeyse tamamı reabsorbe edilir.

Sağlıklı bireylerde böbrekler dakikada 350mg kadar glukozu reabsorbe edebilir. Plasma glukozunun yaklaşık 200mg/dl'yi geçtiği durumlar böbreklerin reabsorbsiyon kapasitesini aşar ve bol miktarda glukoz idrara geçer. Aynı zamanda, diyabetik hastalarda proksimal tubuldeki SGLT2 ve GLUT2 düzeylerinin upregule olarak daha fazla glukoz reabsorbsiyonu yapmakta ve hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır (248-252).

2.2.2 SGLT2 İnhibitörleri

Fransız kimyacılar 1835 yılında elma ağacı kabuğundan filorizin isimli acı tadı olan bileşik izole etmişlerdir. Filorizin, flavonoid sınıftan dihidroşalkon türevi ve filoretin bileşiğinin 2'-glukozidi olan bir bileşiktir. İlk başta ateş düşürücü ve enfeksiyöz hastalıklarda kullanılmasına karşın, keşfinden yıllar sonra glukozüri yaptığı görülmüştür. Daha sonra filorizin'in bu etkiyi renal glukoz transportunun inhibisyonu ile yaptığı anlaşılmıştır, ancak bileşiğin hem SGLT1 hem de SGLT2'yi aynı anda inhibe etmesi, bağırsaklarda beta-glukozidaz enzimi ile hidrolizi sonucu açığa çıkan filoretin bileşiğinin oral biyoyararlanımının düşük olması ve aynı zamanda filoretinin özellikle beyin gibi çeşitli dokulara glukoz alımından sorumlu glukoz taşıyıcılarını (GLUT) da inhibe etmesi gibi dezavantajları nedeniyle diyabet tedavisinde kullanımı mümkün olmamıştır.

Glukozidazlara karşı düşük metabolik stabilite göstermesi ve selektivitesi olmaması nedeniyle klinik kullanıma giremeyen filorizin yerine yaklaşık son 20 yılda birçok bileşik geliştirilmiş ve filorizin diyabet tedavisinde yeni geliştirilen SGLT inhibitörü bileşiklerin öncüsü olmuştur. Günümüzde 6 tanesi ilaç olarak kullanılmaktadır (253-257).

Tablo 2.1: Tedavide kullanılan SGLT2 inhibitörleri (FABAD J. Pharm. Sci., 43, 1, 67-80, 2018)

Adı	Doz (mg)	İlk Onay	Selektivite oranı (SGLT1/SGLT2)
Dapagliflozin	5-10	8 Ocak 2014 , FDA	1:1200
Kanagliflozin	100-300	29 Mart 2013 , FDA	1:190
Empagliflozin	10-25	Ağustos 2014 , FDA	1:2700
İpragliflozin	50-100	17 Ocak 2014 , Japonya	1:250
Tofogliflozin	20	Mart 2014 , Japonya	1:2900
Luseogliflozin	2,5-5	Mart 2014 , Japonya	1:1800

2.2.3 SGLT2 İnhibitörlerinin Avantajları

SGLT2 İnhibitörleriyle glukoz seviyelerindeki azalmanın insülin bağımsız olması önemli bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bileşikler aynı zamanda hipoglisemide insülin salınımını azaltmaktadırlar. Endojen glukoz üretimini azaltmazlar; hatta paradoksik artış olmakta ve glukagon yükselmektedir. SGLT2 inhibitörlerinin intrinsik hipoglisemi yapma riskinin düşük olduğu bildirilmiştir. Glukotoksisitenin azalması beta hücre fonksiyonlarını düzeltmektedir. Diyabet progresyonu olsa bile etkinlik kaybı görülmemektedir.

EMPA-REG OUTCOME çalışma sonuçlarına göre, empagliflozinin yüksek kardiyovasküler risk taşıyan tip 2 diyabet hastalarında ölüm oranlarını azalttığı görülmüştür. Bu nedenle hipertansiyonlu tip 2 diyabet hastalarında kullanımı önerilmektedir. Empagliflozin için açıklanan kardiyovasküler risk faktörü içeren hastalarda güvenli kullanımın bu gruptaki diğer ilaçlar için de geçerli olup olmadığı araştırılmış ve bu çalışmaya göre farklı ırklardan insanlar ile tedavi sonuçlarına göre yapılan değerlendirmede kalp yetmezliği ve ölüm oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmalar, hastalarda 1-5kg arasında kilo kaybı olduğunu göstermiştir. Bu kaybın 2/3'ü yağ dokusu kaybı iken 1/3'ü sıvı kaybı olarak bildirilmiştir. Başlangıçta kilo kaybı diürece bağlı olmakta ancak, glukozüri ile günde 200-300 kalori kaybedilmektedir.

SGLT2 inhibitörlerinin tiyazid grubu diüretiklerden daha düşük natriürez yapmasına rağmen, kan basıncındaki azalma mekanizmasının osmotik diüretik etkisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, kilo kaybının yanı sıra glisemik kontrolü iyi sağladığı için nitrik oksit salınımında sekonder etkisi ile oksidatif strese azalma meydana getirmektedir. Bunların yanı sıra arteriyel sertleşmede azalma gözlenmiştir.

Azalan kan şekereinden bağımsız olarak SGLT2 inhibitörleri diyabetik nefropati riskini de düşürmektedir.

Ayrıca SGLT1 ve SGLT2 inhibitörlerinin kanser tedavisinde umut verici etkileri de bildirilmiştir. Çünkü kanser hücreleri beslenmek için kullanacakları glukozu SGLT1 ve SGLT2 aracılığı ile elde etmektedirler. Bu yüzden de aşırı miktarda SGLT türü eksprese edilmektedir. Bir SGLT2 inhibitörünün pankreatik tümörün gelişimini azalttığı yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. 61 hafta süren bir kanser araştırma çalışmasında, plasebo veya diğer antidiyabetik ilaçlar ile tedavi olan hastalar ile karşılaştırıldığında SGLT2 inhibitörleri kullanan hastalarda anlamlı bir kanser yapma riski gözlenmemiştir. Ancak, kısa süreli çalışmalar ile hala bu konu belirsizliğini korumaktadır.

2.2.4 SGLT2 İnhibitörlerinin Yan Etkileri

SGLT2 inhibitörleri ile görülen en yaygın advers etki, genitoüriner sistem enfeksiyonlarında olduğu kadar kadın genital mantar enfeksiyonlarda da bir artış olmasıdır.

Kanagliflozin polidipsi, kabızlık, mide bulantısı ve ayrıca poliüri ile ilişkili iken, dapagliflozin dehidrasyon gibi diğer yan etkilere neden olmaktadır.

Kanagliflozin alanlarda üriner sistem enfeksiyonu sıklığının plaseboya benzer olmasına rağmen, özellikle kandidaya bağlı genital enfeksiyonların kanagliflozin alanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca dapagliflozinin klinik kullanımında mesane kanseri sıklığında artma gözlenmiştir. Bu nedenle mesane kanseri öyküsü olan veya bu riski taşıyan hastalara dapagliflozin verilmemesi tavsiye edilmektedir.

Empagliflozin ile birlikte, baş ağrıları yaygın bir yan etki olarak görülürken, luseogliflozin ile poliüri (% 2.8) ve hipoglisemiye (% 2.4) ek olarak idrarda yüksek makroglobülin β 2 seviyeleri gözlenmiştir .

Empagliflozin en düşük risk içeren bileşik olarak önerilmesine karşın kanagliflozin veya dapagliflozin ile de akut böbrek yetmezliği gözlenmemiştir. Bu üç bileşik arasında empagliflozinin renal yan etkileri azaltabileceği ve böbrekleri koruyucu etkisi olabileceği gösterilmiştir.

Dapagliflozin ve kanagliflozin tedavisine bağlı hepatotoksisite gelişimi bildirilmişken, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan bireylerde ipragliflozinin farmakokinetiğinin değişmediği, yine değişik düzeylerde karaciğer yetersizliği olanlarda empagliflozinin doz ayarlaması yapılmadan güvenle kullanılabilceği bildirilmiştir.

SGLT2 sisteminin blokasyonu Na/P kanalının dengesini bozmakta ve fosfatın geri alımının artması sekonder hiperparatiroidizm yapabilmektedir. SGLT2 inhibitörlerinin renal tübüler fosfat geri alımını artırmaları dolayısı ile fosfat seviyesindeki artış, paratiroid bezlerinden paratiroid hormonu ile kemik hücrelerinden fibroblast büyüme faktörü 23 salınımında artışa neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak 1,25- dihidroksivitamin D seviyesi azalmakta ve bağırsaklardan kalsiyum emiliminin azalması ile birlikte kemiklerde mineral seviyesinin azalması söz konusu olabileceği için kemik kırığı risklerinin artabileceği bildirilmektedir. Empagliflozinde kırık riski görülmemiştir. Kanagliflozinle yapılan çalışmalarda 100mg kanagliflozin kullanan bireylerde %2.5, 300mg kanagliflozin kullanan bireylerde %2.3 kırık tespit edilmiştir. Plasebo kullanan bireylerde ise bu oran %1.7 olarak bildirilmiştir. Dapagliflozin orta düzeyde renal yetmezliği olan hastalarda kırık riskini artırmaktadır. Fakat kronik böbrek yetmezliği olmayan hastalarda kırık riskinin arttığı görülmemiştir.

FDA 16.05.2017'de yayınladığı bildiriye kanagliflozinin yapılan iki büyük yeni çalışma sonucu, bacak ve ayak ampütasyonuna neden olduğunu doğrulamış ve "Boxed Warning" seviyesinde uyarıda bulunmuştur. İki klinik çalışmadan, CANVAS (Kanagliflozin Kardiyovasküler Değerlendirme Çalışması) ve CANVASR'de (Kanagliflozinin Böbrek Üzerine Etkilerinin İncelenmesi), elde edilen sonuçlara göre kanagliflozin ile tedavi edilen bireylerde ayak ve bacak ampütasyonları plaseboya göre iki kat fazla olmuştur. CANVAS araştırmasına göre kanagliflozin kullanan 1000 hastada ampütasyon sıklığı %5.9, plasebo verilen hastalarda %2.8 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde CANVAS-R çalışmasında da 1000 hastada kanagliflozin kullanan hastaların %7.5'i ampütasyona maruz kalırken plasebo verilen hastaların %4.2'si ampütasyona maruz kalmıştır.

SGLT2 İnhibitörleri ile tedavide bazı ketoasidoz vakaları rapor edilmiştir. Bu ilaçlar glukagon salınımını stimüle etmekte ve dolayısı ile keton cisimlerinin yapımını artırmaktadırlar. Ayrıca, SGLT2 inhibisyonu renal tubullerden

keton reabsorbsiyonunu stimüle etmektedir. Bunların sonucu olarak ketonemi nedeniyle asidozis ile sonuçlanan vakalar görülmesi otoriteler tarafından uyarı yayınlanmasına neden olmuştur (269-319).

2.2.5 SGLT2 İnhibitörlerinden Dapagliflozin

Dapagliflozin dünyada onaylanan ilk SGLT2 inhibitörüdür. İlk kez Kasım 2012'de Amerika'da onay almıştır. Ancak, FDA'nın Endokrinoloji ve Metabolik İlaç Danışma Komitesi (EMDAC) tarafından bildirilen meme ve mesane kanseri vakalarının yanı sıra klinik araştırmalarda ilacın neden olduğu karaciğer hasarına ilişkin endişeler nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Bu endişelerin giderilmesinden sonra, 8.Ocak.2014 tarihinde, Tip 2 diyabetli yetişkinlerde glisemik kontrol için FDA tarafından 'Farxiga/Forxiga' markası altında tekrar onaylanmıştır. 29.Ekim.2014'te FDA, metformin hidroklorür ile kombine olarak dapagliflozinin uzun süreli salım tableti (Xigduo XR) kullanımını onaylamıştır. Bileşik ABD'de onaylanan ilk SGLT2 inhibitörü-metformin kombinasyonu olmuştur.

Dapagliflozin 5mg ve 10mg tabletler halinde bulunmaktadır. Önerilen başlangıç dozu, günde bir kez, aç veya tok alınan 5mg'dır. Eğer 5mg doz yetersiz olursa, doz 10mg'a yükseltilmektedir.

Dapagliflozinin yarı ömrü 12.9 saat, biyoyararlanımı %78'dir ve hızla absorbe olmaktadır. Bilinen anlamlı bir ilaç etkileşimi mevcut değildir. Başlıca uridin difosfatglukuronoziltransferaz (UGT1A9) tarafından metabolize edilmektedir, ancak az oranda sitokrom 450 metabolizması da söz konusudur. CYP1A9 enzimi ile karaciğer ve böbrekte dapagliflozin 3-Oglukuronid'e dönüşmektedir.

Dapagliflozin tek başına metformin kadar etkili bulunmuştur ve bu etkinliğini 52-102 haftalık periyotlarda da korumuştur. Aynı zamanda glukozun atılımından kaynaklanan kalori kaybı nedeniyle kilo vermeye neden olmaktadır.

Dapagliflozinin glimepid, metformin, pioglitazon ve sitagliptin ile kombine kullanımı değerlendirildiğinde, bu ilaçların metabolizmasını etkilemediği ve bu ilaçlar ile kullanımı esnasında metabolizmasının ve farmakokinetik profilinin etkilenmediği bildirilmiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda dapagliflozin tedavisi sonrası endojen glukoz üretiminin arttığı, ancak kan glukoz seviyesinin azalması nedeniyle insülin duyarlılığının arttığı ve sülfonilürelere göre daha düşük hipoglisemi riskine sahip olduğu gözlenmiştir. Normal veya ılımlı renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda akut renal toksisite gözlenmemiştir (258-268).

2.3. İNKRETİN MİMETİKLER (GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ, GLP-ANALOGLARI, GLP-1A)

2.3.1 GLP-1 Analogları Ve Etki Mekanizmaları

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), 30 aminoasit içeren inkretin ailesine ait bir peptid hormondur. GLP-1 esas olarak ince bağırsaklardaki enteroendokrin L hücrelerinden, az miktarda pankreas alfa hücrelerinden ve nörondan preproglukagon olarak salgılanmaktadır. Proglukagon farklı organlarda, en son ürün olarak bağırsaklarda GLP1, GLP-2, glisentin ve oksintomoduline dönüşür.

Beyinde preproglukagon nukleus traktus solitarius (NTS)'da yapılmaktadır. Bu alandaki nöronal hücreler GLP-1 sentezleyebilmektedirler ve hipotalamus, bazı talamik ve kortikal alanlara uzanmaktadır. GLP-1 gıda alımı sonrasında glukozu cevap olarak insülin salınımını uyarır ve glukagon salınımını inhibe eder.

GLP-1 reseptörleri sadece pankreatik hücrelerde bulunmaz aynı zamanda miyokardial hücreler, vasküler endotel ve santral sinir sisteminde bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemde doyumluk ve gıda alınımını kontrol eder, pankreas beta hücre proliferasyonu ve yaşamasını sağlarken glukagon salınımını inhibe eder (320,321).

1992 yılında ilk defa GLP-1 infüzyonunun tip 2 diabetis mellitus (T2DM) hastalarında yemek sonrası kan glukozunu düşürdüğü gösterilmiştir (322). İnsanlarda gıda alınımına cevap olarak GLP-1 salgılanması erken (30-45dk sonra) ve geç (60-90dk sonra) olmak üzere bifaziktir. Erken fazda salınım L hücrelerinden gıdalara cevap olarak vagusun uyarılması sonrasında muskarinik reseptörler aracılığı ile gerçekleşir. Geç dönem ise ince bağırsaklarda bulunan glukoz, aminoasit, uzun zincirli ve kısa zincirli yağ asitlerinin direk olarak uyarılması ile gerçekleşmektedir (323).

GLP-1 dolaşımında GLP-1 dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) enzimi aracılığı ile inaktive olmaktadır ve oluşan metabolit GLP-1 reseptörü ile etkileşmemektedir. Bununla birlikte, Güneybatı ABD ve Meksika'ya özgü zehirli bir kertenkele olan Gila canavarının (Heloderma suspectum) tükürüğünde eksendin-4 olarak adlandırılan, DPP-IV yıkımına dirençli doğal olarak bulunan bir GLP-1 agonistinin keşfedilmesi, araştırmacıların bu engeli aşmalarına izin vermiştir. Sonuç olarak exendin-4'ün sentetik türevleri ve diğer GLP-1 analogları (eksenatid, liraglutid, liksisenatid ve dulaglutid) insülinotrofik etkileri ile diyabette kullanımı onaylanmıştır.

GLP1A'ları kısa ve uzun etkili olarak 2 gruba ayrılır. Eksenatid ve Lixisenatid kısa etkili, Eksenatid-LAR, Liraglutid, Albiglutid, Dulaglutid uzun etkili GLP1A'larıdır. (Eksenatid-LAR'ın farkı, günde 2 kez verilen Eksenatid'e göre kilo kaybı daha fazla ancak plazma açlık glukozunu ve HbA1c'yi daha düşük oranda düşüren ,yan etki profili benzer bir preparattır (498)).

Eksenatid 2005 yılında FDA- 2006 yılında EMA, Eksenatid-LAR 2012 yılında FDA- 2011 yılında EMA, Liraglutid 2010 yılında FDA- 2009 yılında EMA, Lixisenatid 2013 yılında EMA onayı almışlardır. Böylece Eksenatid Byetta, Eksenatid-LAR Bydureon, Liraglutid Victoza, Lixisenatid Lyxumia isimleriyle piyasaya çıkmıştır. Semaglutid faz II, Taspoglutid faz III (alerjik hipersensitiviteden dolayı askıya alınmıştır.), Albiglutid faz III aşamasındadır ancak sadece Albuglutid'in FDA ve EMA başvurusu bulunmaktadır ve Albugon ve Syncria isimleriyle piyasaya çıkmayı beklemektedir (496-498). Kısa etkili olanlar gastrik boşalmayı inhibe ederek yemek sonrası kan glukoz düzeyi yükselmesini inhibe ederler. Uzun etkili olanlar ise açlık glukoz seviyesi üzerinde insülinotropik ve glukagonostatik güçlü etkilere sahiptirler (324).

Tablo 2.2 : Kısa ve uzun etkili GLP1A etkisi (J. Meier, Nature Reviews Endocrinol, 2012)

	Kısa etkili	Uzun etkili
Yarı ömür	2-5 saat	> 12 saat
Açlık KŞ	Hafif düzeyde	Güçlü
Postprandial KŞ	Güçlü	Hafif düzeyde
Açlık insülin sekresyonu	Hafif düzeyde	Güçlü
Postprandial insülin sekresyonu	Azalma	Güçlü
Glukagon sekresyonu	Azalma	Azalma
Mide boşalma zamanı	Uzar	Etki yok
Kan basıncı	Azalma	Azalma
Kalp hızı	0-2 atım/dk artış	2-5 atım/dk artış
Vücut ağırlığında azalma	1-5 kg	2-5 kg
Bulantı	%20-50 Yavaş düzelir (haftalar-aylar)	%20-40 Daha hızlı düzelir (4-8 hafta)

GLP-1 reseptör agonistleri kan glukoz düzeyini düşürmenin yanı sıra vücut ağırlığının azaltılmasında da etkilidirler. 21 klinik deneme sonrasında plasebo, insülin ve GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı vücut ağırlığı açısından karşılaştırıldığında vücut ağırlığının azaltılmasında GLP-1 reseptör agonistlerinin diyabetik ve diyabetik olmayan-obez bireylerde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Prediyabetik ve diyabetiklerde gıda ile oluşan GLP-1 sekresyonu bozulmaktadır ve pankreatik beta hücreleri de endojen

fizyolojik seviyelerdeki GLP-1'e dirençlidir. Ancak yüksek seviyelerdeki GLP-1 bu direncin üstesinden gelerek insülin sekresyonuna neden olmaktadır. Deney hayvanlarında hipergliseminin beta hücre GLP-1 reseptör yapımını azalttığı ve sonuçta GLP-1 direncine neden olduğu bildirilmektedir. Çoğu T2DM hastasında GLP-1 sekresyonu normaldir. Ancak insülin sekresyonu bozukluğu ile GLP-1'e direnç gözlenmektedir (320).

Beyinde GLP-1, NTS içindeki nöronlardan salgılanmaktadır ve bu nöronlar paraventricüler nukleusa uzanarak reseptörleri ile etkileşmeleri sonucunda doyumluk ve anoreksiye neden olmaktadır. Bu nöronlar ayrıca arkuat nukleusa da uzanarak pankreasa olan vagal motor bilgiyi etkilemektedir. Böylece insülin salınımı artmakta ve glukagon salınımının azalması ile kan glukozu düşürülmektedir. GLP-1'in intravenöz uygulaması obez ve normal insanlarda doza bağımlı olarak gıda alımını azalttığı ve mide boşalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (325). GLP-1'in iştahı azaltması nedeniyle GLP-1 türevi ilaçlar obezite tedavisinde kullanılmasına izin verilmiştir (323).

GLP-1 reseptörü G proteini ile eşleniktir ve reseptöre bağlanması sonrasında adenil siklaz aktivasyonu ile hücre içi cAMP düzeyi artar ve protein kinaz A aktivasyonu ile sonuçlanır. Daha sonra Ca⁺⁺ kanallarının açılması ve hücre içinde artan Ca⁺⁺ ile nörotransmitter salınımı artar. Ayrıca fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yollarının aktivasyonu ile hücresel büyüme, tamir ve farklılaşma ile ilgili genlerin yapımı etkilenir (320).

2.3.2 GLP-1 Analogları Avantajları

GLP-1 reseptör agonistleri HbA1c düzeylerini ve glukagon sekresyonunu azaltması, insülin sekresyonunu uyarması ve kilo kaybını etkilemesi nedeniyle T2DM hastalarında bir tedavi seçeneğidir. Son zamanlarda kardiovasküler sistemde yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. GLP1 agonistlerinin AD, PD ve inme gibi nörodejeneratif hastalıklarda nörokoruyucu etkilerinin gösterildiği deneysel çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Daha da ötesinde GLP-1 reseptör agonistlerinin klinikte diyabet ile ilişkili serebrovasküler olayları azaltmada ve korunmada etkili oldukları bildirilmektedir. Nörolojik hastalıkların tedavisinde GLP-1 reseptör agonistlerinin etkinliğinin değerlendirildiği büyük klinik denemelere ihtiyaç vardır (326).

2.3.3 GLP-1 Analogları Yan Etkileri

Bu grup ilaçlarda en önemli yan etki, çoğu kez zamanla hafifleyen bulantıdır. Bazı hastalarda kusma ve diyare de görülebilir. Ayrıca, kalp hızında minimal artışa neden olabilirler.

GLP1 agonistlerinin kullanımı sırasında akut pankreatit riskinde artış ve pankreas neoplazi vakaları; ayrıca liraglutid ile akut komplikasyonlu safra taşı hastalığı bildirilmiştir. Bununla beraber, uzun süreli randomize kontrollü çalışmaların bazılarında sayısal artış görülmesine rağmen, diyabetin kendisinin de pankreatit ve pankreas kanseri riskini artırması nedeniyle konu kesinlik kazanmamıştır. Ancak, FDA'nın isteği ile 2008 yılında ilaç prospektüsüne bu konuda uyarı konulmuş ve pankreatit öyküsü olan hastalara GLP-1 agonisti başlanmaması önerilmiştir. Ayrıca bu grup ilaçları kullanan hastalarda akut pankreatit kuşkusu (şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular) varsa ilacın derhal kesilmesi gerektiği bildirilmiştir.

GLP-1 agonistlerinin etki mekanizması nedeniyle, mide boşalma zamanı aşırı derecede uzamış, gastroparezisi, yakın zamanda kolelityaz saptanmış olan ya da safra yolları hastalığı veya ileri derecede gastroözofagiyal reflü hastalığı olan tip 2 diyabetlilerde GLP1-A kullanılmaktan kaçınılması önerilmektedir.

Semaglutid ile diyabetik retinopatide kötüleşme olduğu bildirilmiştir.

Ek olarak, kemirgenlerde (fare ve sıçanlarda) yapılan çalışmalara dayanarak liraglutid'in, tiroid bezinde C-hücreli hiperplaziye neden olduğu ileri sürülmüştür. Her ne kadar bu bulgunun kemirgenlere özgü olduğuna dair veriler varsa da, FDA'ya göre ailesinde veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi sendromu (MEN Tip 2) olan hastalarda, GLP-1A grubu ilaçlar kontrendikedir. Ayrıca, GLP-1A tedavisine alınması düşünülen hastalarda kalsitonin düzeyine bakılması ve gereğinde ileri tetkiklerin yapılması uygundur (164-166,328,329).

2.3.4 GLP-1 Analoglarından Eksenatid

Exendin-4 molekülünün aminoasit (aa) dizilimi değiştirilerek sentetik analogu elde edilmiştir ki, buna "exenatide" ismi verilmiştir. Doğal GLP1'de 2. aa pozisyonunda Ala mevcut iken, exenatid molekülünde bu pozisyonda Gly aa bulunmaktadır. Bu fark exenatid'i DPP-4 enziminin degradesi edici etkisine karşı dirençli kılmakta ve plazma yarı ömrünü 4-6 saate kadar çıkarmaktadır (330-332).

Eksenatid, Güneybatı Amerika ve Kuzeydoğu Meksika'da yaşayan Gila canavarının (*Heloderma suspectum*) tükürüğünde bulunan bir proteinin sentetik versiyonudur. Gila canavarı tükürüğünden izole edilen 39 aminoasitlik exendin-4'ün, insan GLP-1'i ile %53 homoloji gösterdiği görülmüştür (333). Eksendin-4, DPP-4 yıkımına dirençlidir ve bu nedenle daha uzun yarı ömre sahiptir (t_{1/2} 2-6 saat). "Eksenatid" olarak isimlendirilen sentetik exendin-4'ün pik düzeye ulaşması 2.1 saat, yarı ömrü 3.5-4 saattir. Subkutan enjeksiyondan sonra 15 saate kadar plazmada saptanabilir. Ancak biyolojik yarı ömrü ortalama 8 saattir (334).

İn vitro olarak eksenatid rat adacıklarında GLP-1 reseptörlerine bağlanır (335). Eksdenatid GLP-1 gibi prediyabetik ve diyabetik ratlarda beta hücrelerinin yenilenmesini ve farklılaşmasını uyardığı gözlenmiştir (336,337). Eksenatid glukoz bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırır. İnsülinotropik etkileri plazma glukozu yaklaşık 72mg/dl'de baskılanır (339). GLP-1 gibi eksenatid tip 2 diyabetli hastalarda; açlık glukozunu azaltır, postprandiyal hiperglisemiyi azaltır, birinci faz insülin yanıtını düzeltir, uygunsuz yüksek glukagon sekresyonunu baskılar, β-hücre iş yükünü azaltır, β-hücre duyarlılığını iyileştirir, mide boşalmasını yavaşlatır, gıda alımında azalma ve kilo kaybı sağlar. Hayvanlarda insülin üreten hücrelerde neogenezi ve proliferasyonu stimüle eder (335-339).

Eksenatid, Mayıs 2005 yılında FDA onayı almış ve Türkiye'de Temmuz 2008 yılında Byetta preparatıyla kullanıma başlanmıştır (498). Günde iki kez enjeksiyon gerektiren ve tokluk glisemisini düşürmede daha etkili olan bu ilaç, diğer antihiperglisemik ilaçlar ve insülinin aksine, ortalama 2-4kg kilo kaybı sağlamaktadır.

Özellikle VKİ $\geq 35 \text{kg/m}^2$ olan kişilerde metformin, sülfonilüre veya tiazolidinedion grubu ilaçlarla kombine olarak kullanılması önerilmektedir. Ancak emniyet açısından 18 yaş altındaki obez tip 2 diyabetlilerde kullanılmamalıdır. Eksenatid kullanan hastalarda bir yıllık tedavi ile A1C'de %1 azalma olmamışsa ve altı aylık tedavi ile vücut ağırlığında en az %3 azalma sağlanamamışsa tedaviye devam edilmemelidir.

Bu grup ilaçlarda en önemli yan etki bulantıdır. Eksenatid piyasaya verildikten sonra akut pankreatit riskinde artış bildirilmişse de diyabetin kendisinin de pankreatit riskini artırması nedeniyle bu konu kesinlik kazanmamıştır. Ancak FDA'nın isteğiyle 2008 yılında ilaç prospektüsüne bu konuda bir uyarı konulmuş ve hekimin eksenatid kullanan hastalarında akut pankreatit kuşkusu (şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular) varsa ilacı hemen kesmesi önerilmiştir (340).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamız İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'nde gerçekleştirilmiş olup, 2015 yılı nisan ayı ile 2018 yılı haziran ayları arasında takip edilmekte olan hastaları içermektedir.

3.2. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu araştırma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'ne kilo vermek amacıyla başvuran, daha önceden tip 2 DM tanısı almış hastalarda mevcut tedavilerine dapagliflozin 10mg/gün ve dapagliflozin 10mg/gün + eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg olacak şekilde) eklenmesinden 6 ay sonra HbA1c değerleri ile glisemik kontrollerindeki başarılarında ne kadar katkısı olduğunu, aynı zamanda bu hastaların 6 aylık bir tedavi sonrasında VKİ değerlerinde beklenen düşüşü sağlayıp sağlamadığını saptamayı amaçladık. Aynı zamanda çalışmamızda hastaların AKŞ, insülin, c-peptid, total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K gibi diğer metabolik değerleri ve vücut ağırlığı, vücut yağ miktarı, vücut yağ oranı ve abdominal yağ miktarı gibi diğer metabolik ölçülerini de değerlendirdik.

3.3. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamız tek merkezli olarak gerçekleştirilmiş olup obezite polikliniğinde ilk başvuru ve sonrası 6 aylık dönemde HbA1c düzeyi bakılmış olan ve stadiometre ile boy, biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapılmış olan hastaların bilgileri arşiv dosya kayıtları kullanılarak retrospektif kaydedildi.

Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, eşlik eden kronik hastalıkları, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, AKŞ, HbA1c, c-peptid, insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K, TSH, sT4 düzeyleri ile bel çevresi ve tedaviye başlamadan önceki boy, vücut ağırlığı, kg cinsinden vücut yağ miktarı, kg cinsinden abdominal yağ miktarı ve vücut yağ oranı 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. Bireylere bir gün öncesinden 7-8 bardak kadar su içmesi, fazla çay, kahve ve sigara kullanmaması söylendi. Bireyin üzerindeki metal süs ve giyim eşyaları çıkarıldı. Bireylerin elbiseli ancak ayakkabı ve çoraplarını çıkarmış şekilde

cihazın alüminyum tabanlıklarına basarak dikey durumda durması istendi. Daha sonra alet açılarak istenen bilgiler (boy, yaş, cinsiyet) girildi ve ölçüm gerçekleştirildi. Tüm bireylerin 12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-08.30 arasında AKŞ, HbA1c, c-peptid, insülin, total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K, TSH, sT4 düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı. Parametrelerin ölçümü Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı.

Çalışmaya obezite polikliniğine başvuran monoterapi/çoklu ilaç tedavisi alması farketmeksizin daha önceden tip 2 DM tanısı almış, VKİ ≥ 30 kg/m² veya abdominal obez (erkeklerde bel çevresi ≥ 102 cm, kadında bel çevresi ≥ 88 cm), 18 yaşından büyük, başvuru anında HbA1c değerine bakılmış ve biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapıp VKİ değeri 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 tedavisine dapagliflozin 10mg/gün veya dapagliflozin 10mg/gün + eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg olacak şekilde) eklenmesi uygun bulunmuş, obezite tanısı sonrası 6 ay yeni tedavi protokollerini uygulamış ve 6 ay sonra birkez daha HbA1c değerine bakılmış ve biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo ve yağ ölçümleri yapıp VKİ değeri hesaplanmış olan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya 18 yaşından küçük, tip 2 DM tanısı olmayan, VKİ < 30 kg/m², abdominal obez sayılmayan (erkeklerde bel çevresi < 102 cm, kadında bel çevresi < 88 cm), mevcut diyabet tedavisine dapagliflozin veya dapagliflozin + eksenatid eklenmesi uygun bulunmayan, obezite tanısı ve tedavi değişikliği sonrası 6.ayda HbA1c değerine bakılmamış, biyoelektriksel impedans yöntemiyle vücut ağırlığı ve yağ ölçümleri yapıp VKİ değeri hesaplanmamış olan hastalar dahil edilmedi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare test ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin takiplerinin değerlendirilmesinde Repeated Measures test (Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi) ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni testi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

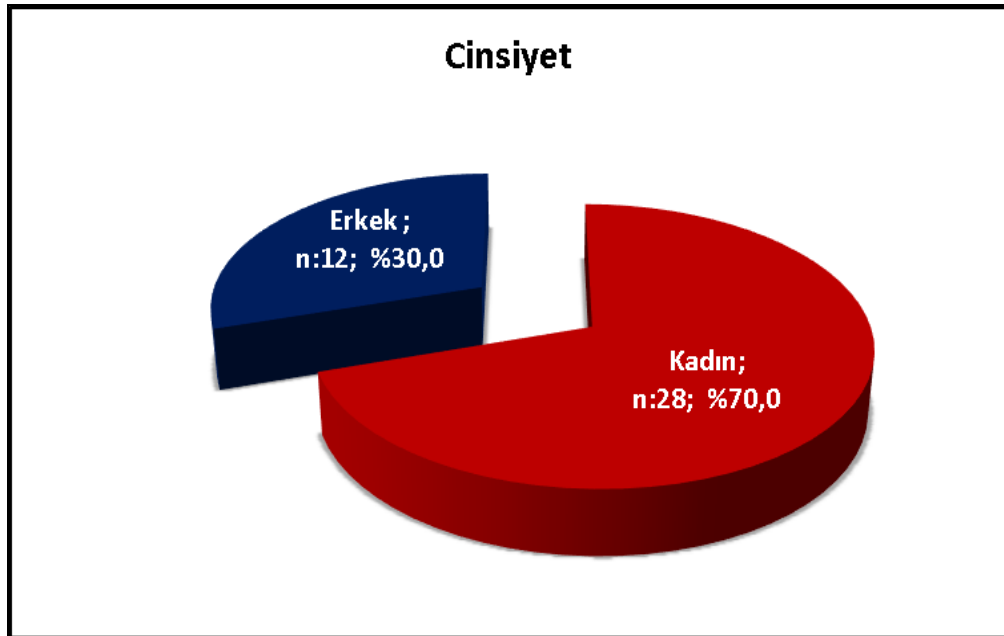
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı alındı. (Karar No:2018/0485 Tarih:12.12.2018)

BULGULAR

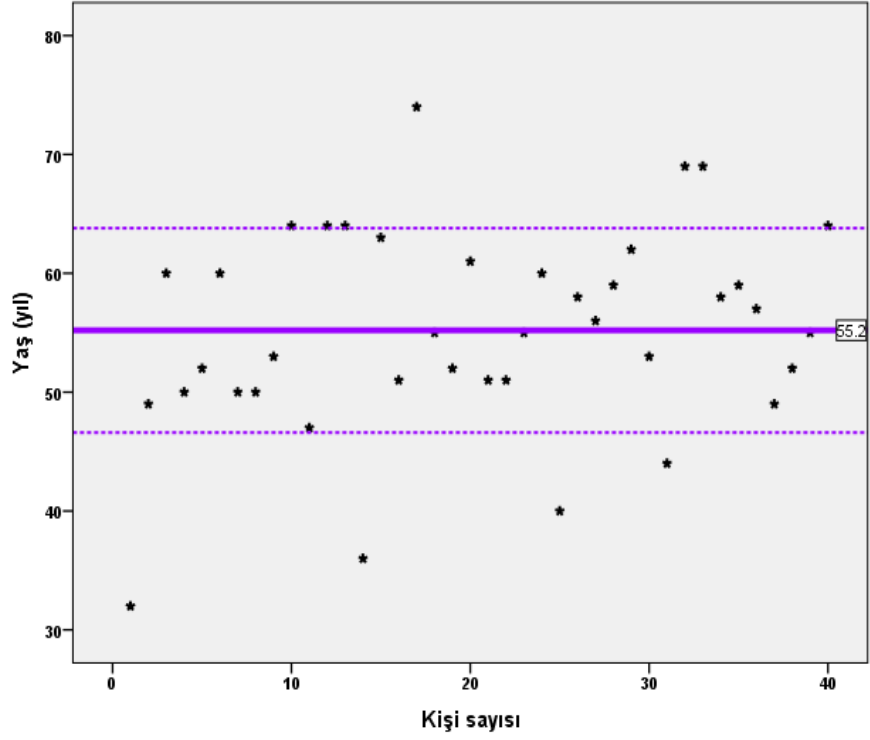
Çalışma 01.11.2018 – 01.01.2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Obezite Polikliniği'nde %70.0'i (n=28) kadın, %30.0'u (n=12) erkek olmak üzere toplam 40 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 32 ile 74 arasında değişmekte olup, ortalama 55.20 ± 8.60 yıldır.

Tablo 4.1 : Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

Tanımlayıcı özellikler		
Yaş (yıl)	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	32-74 (55)
	<i>Ort±Ss</i>	55,20±8,60
Cinsiyet; n (%)	Kadın	28 (70,0)
	Erkek	12 (30,0)
Diyabete ilişkin özellikler		
Tedavi; n (%)	Dapagliflozin	20 (50,0)
	Dapagliflozin+ Eksenatid	20 (50,0)
Diyabet süresi (yıl)	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	1-27 (14)
	<i>Ort±Ss</i>	13,20±6,94

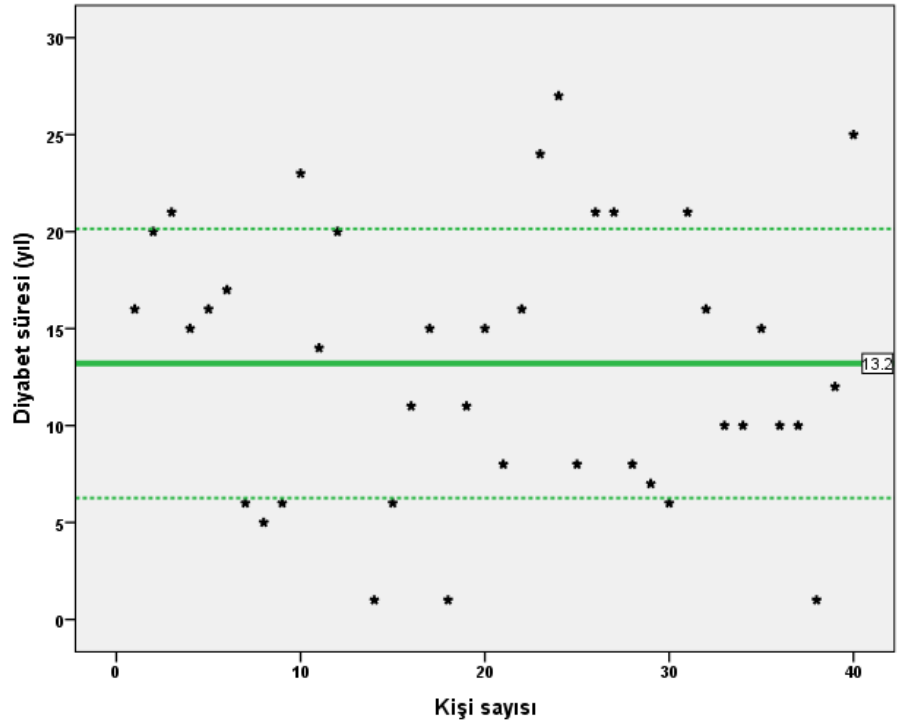


Şekil 4.1 : Cinsiyet dağılımı



Şekil 4.2 : Yaş dağılımı

Çalışma alınan olguların %50.0'si (n=20) Dapagliflozin tedavisi, %50.0'si (n=20) ise Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi almıştır. Olguların diyabet süreleri 1 ile 27 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 13.20 ± 6.94 yıldır.



Şekil 4.3 : Diyabet süresi dağılımı

Tablo 4.2 : Tedavi yöntemlerine göre tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

		Tedavi		p
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Yaş (yıl)	Min/Mak (Medyan) Ort±Ss	32/ 74 (52,5) 54,35±9,86	40/ 69 (56,5) 56,05±7,28	^a 0,539
Cinsiyet; n (%)	Kadın Erkek	13 (65,0) 7 (35,0)	15 (75,0) 5 (25,0)	^b 0,490
Diyabet süresi (yıl)	Min/Mak (Medyan) Ort±Ss	1/ 23 (15) 12,58±6,72	1/ 27 (11) 13,80±7,27	^a 0,590

^aStudent t Test

^bPearson Ki-kare Test

Tedavi yöntemlerine göre olguların yaşları ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tedavi yöntemlerine göre olguların diyabet süreleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 4.3 : Takiplerdeki ölçümlerin değerlendirilmesi

		Başlangıç ölçüm	6.ay ölçüm	p
Dapagliflozin (n=20)				
HbA1c	Ort±Ss	9,12±1,68	7,64±1,28	^d 0,001**
BMI (kg/m ²)	Ort±Ss	32,12±4,92	30,96±3,74	^d 0,005**
VYO (%)	Ort±Ss	31,93±5,99	31,27±6,44	^d 0,140
VY (kg)	Ort±Ss	27,56±8,42	25,88±7,55	^d 0,008**
ABDY (kg)	Ort±Ss	12,08±3,16	11,67±3,61	^d 0,206
Kilo (kg)	Ort±Ss	85,48±12,67	81,97±10,95	^d 0,001**
Total kolesterol	Ort±Ss	205,35±38,09	207,45±40,36	^d 0,733
Trigliserid	Ort±Ss (Medyan)	235,35±196,99 (153)	201,40±120,89 (166)	^e 0,351
LDL-K	Ort±Ss	124,28±33,74	125,50±29,16	^d 0,849
HDL-K	Ort±Ss	39,50±7,47	40,00±6,21	^d 0,599
TSH	Ort±Ss (Medyan)	2,48±3,86 (1,5)	1,67±1,13 (1,3)	^e 0,351
sT4	Ort±Ss	0,99±0,14	1,08±0,17	^d 0,144
AKŞ	Ort±Ss (Medyan)	199,5±81,33 (178)	144,15±37,89 (133,5)	^e 0,001**
İnsülin	Ort±Ss (Medyan)	24,90±33,27 (12,6)	14,82±18,40 (6,9)	^e 0,002**
C-peptit	Ort±Ss (Medyan)	4,45±5,01 (2,2)	3,89±4,37 (2,2)	^e 0,393
Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)				
HbA1c	Ort±Ss	9,55±1,58	8,09±1,21	^d 0,001**
BMI (kg/m ²)	Ort±Ss	39,91±5,68	37,82±6,45	^d 0,001**
VYO (%)	Ort±Ss	38,80±6,20	38,27±7,14	^d 0,059
VY (kg)	Ort±Ss	40,99±11,88	38,00±13,73	^d 0,009**
ABDY (kg)	Ort±Ss	17,03±5,81	15,83±6,53	^d 0,121
Kilo (kg)	Ort±Ss	101,59±15,67	96,32±17,86	^d 0,001**
Total kolesterol	Ort±Ss	217,40±46,21	211,45±46,59	^d 0,509
Trigliserid	Ort±Ss (Medyan)	208,00±109,89 (175)	204,68±101,36 (171,5)	^e 0,809

LDL-K	<i>Ort±Ss</i>	136,41±39,28	128,41±34,63	^d 0,252
HDL-K	<i>Ort±Ss</i>	43,05±7,30	43,95±6,02	^d 0,540
TSH	<i>Ort±Ss</i> (Medyan)	1,97±1,34 (1,6)	3,20±5,73 (1,7)	^e 0,904
sT4	<i>Ort±Ss</i>	1,06±0,08	1,01±0,12	^d 0,165
AKŞ	<i>Ort±Ss</i> (Medyan)	183,50±58,06 (177)	173,30±45,63 (164,5)	^e 0,794
İnsülin	<i>Ort±Ss</i> (Medyan)	27,47±22,62 (23,3)	18,48±13,72 (18,2)	^e 0,033*
C-peptit	<i>Ort±Ss</i> (Medyan)	6,56±10,35 (2,1)	5,62±8,26 (2,7)	^e 0,730
Toplam (n=40)				
HbA1c	<i>Ort±Ss</i>	9,06±1,76	7,73±1,26	^d 0,001**
BMI (kg/m²)	<i>Ort±Ss</i>	35,73±6,53	34,30±6,22	^d 0,001**
VYO (%)	<i>Ort±Ss</i>	35,45±7,19	34,68±7,57	^d 0,016*
VY (kg)	<i>Ort±Ss</i>	33,92±12,02	31,78±12,46	^d 0,001**
ABDY (kg)	<i>Ort±Ss</i>	14,69±5,26	13,69±5,57	^d 0,050*
Kilo (kg)	<i>Ort±Ss</i>	93,72±16,23	88,95±16,23	^d 0,001**
Total kolesterol	<i>Ort±Ss</i>	211,38±42,25	209,45±43,07	^d 0,720
Trigliserid	<i>Ort±Ss</i> (Medyan)	222,03±159,11 (157)	201,43±109,38 (171,5)	^e 0,353
LDL-K	<i>Ort±Ss</i>	129,78±36,06	128,21±31,5	^d 0,484
HDL-K	<i>Ort±Ss</i>	41,28±7,51	41,98±6,36	^d 0,415
TSH	<i>Ort±Ss</i> (Medyan)	2,23±2,89 (1,5)	2,40±4,04 (1,5)	^e 0,748
sT4	<i>Ort±Ss</i>	1,06±0,15	1,03±0,14	^d 0,720
AKŞ	<i>Ort±Ss</i> (Medyan)	191,50±70,22 (178)	158,73±43,95 (151,5)	^e 0,005**
İnsülin	<i>Ort±Ss</i> (Medyan)	31,25±32,62 (19,2)	16,06±15,04 (12,7)	^e 0,001**
C-peptit	<i>Ort±Ss</i> (Medyan)	5,21±7,55 (2,2)	4,64±6,23 (2,5)	^e 0,349

^dPaired Samples Test
*p<0.05

^eWilcoxon Signed Ranks Test

**p<0.01

Dapagliflozin tedavi grubuna ilişkin değerlendirmeler :

Olguların başlangıca göre 6.ay HbA1c ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay BMI ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.005; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay VYO ve ABDY ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Olguların başlangıca göre 6.ay VY ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.008; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay kilo ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K, TSH, sT4 ve C-peptit ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Olguların başlangıca göre 6.ay açlık plazma glukoz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay insülin ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.002; p<0.01).

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavi grubuna ilişkin değerlendirmeler :

Olguların başlangıca göre 6.ay HbA1c ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay BMI ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay VYO ve ABDY ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Olguların başlangıca göre 6.ay VY ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.009; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay kilo ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K, TSH, sT4, açlık plazma glukoz ve C-peptit ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Olguların başlangıca göre 6.ay insülin ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.033; p<0.05).

Tüm tedavi gruplarına ilişkin değerlendirmeler :

Olguların başlangıca göre 6.ay HbA1c ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay BMI ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay VYO ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.016; p<0.05).

Olguların başlangıca göre 6.ay VY ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

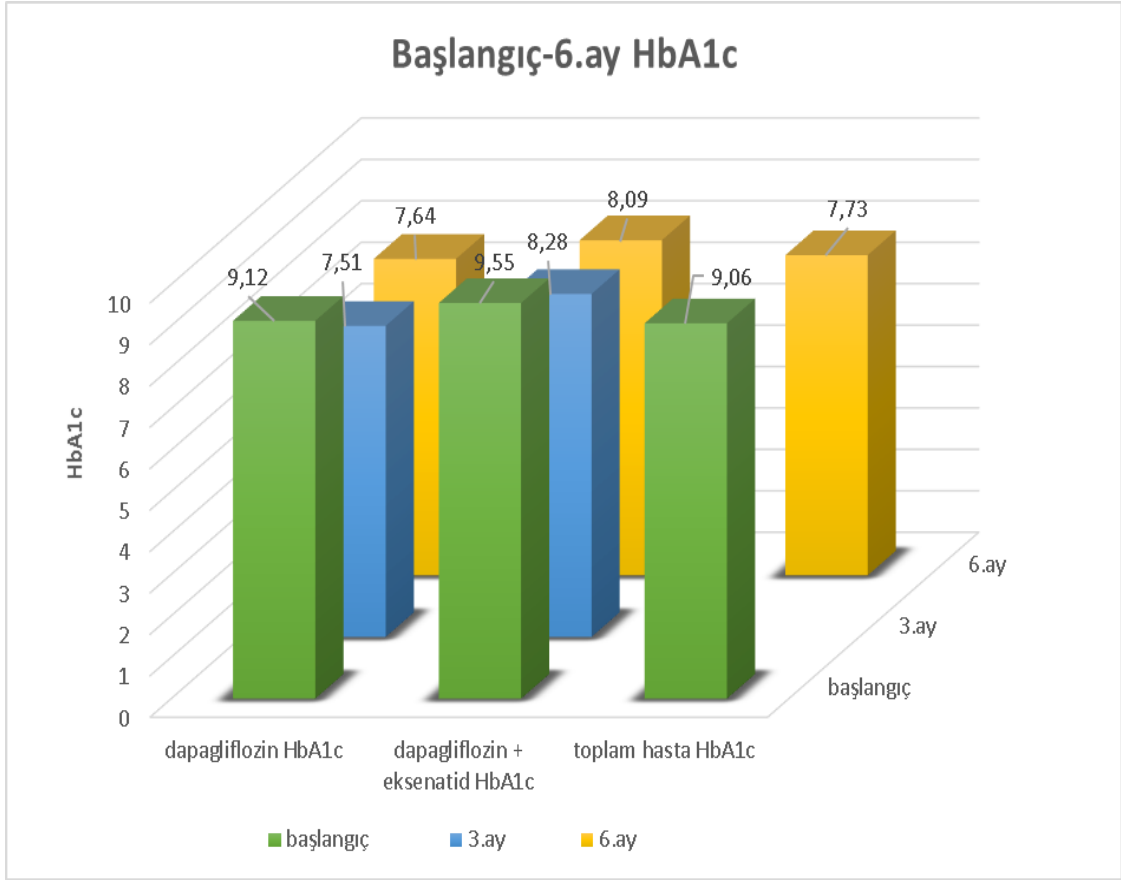
Olguların başlangıca göre 6.ay ABDY ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.050; p≤0.05).

Olguların başlangıca göre 6.ay kilo ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K, TSH, sT4 ve C-peptit ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Olguların başlangıca göre 6.ay açlık plazma glukoz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.005; p<0.01).

Olguların başlangıca göre 6.ay insülin ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$).



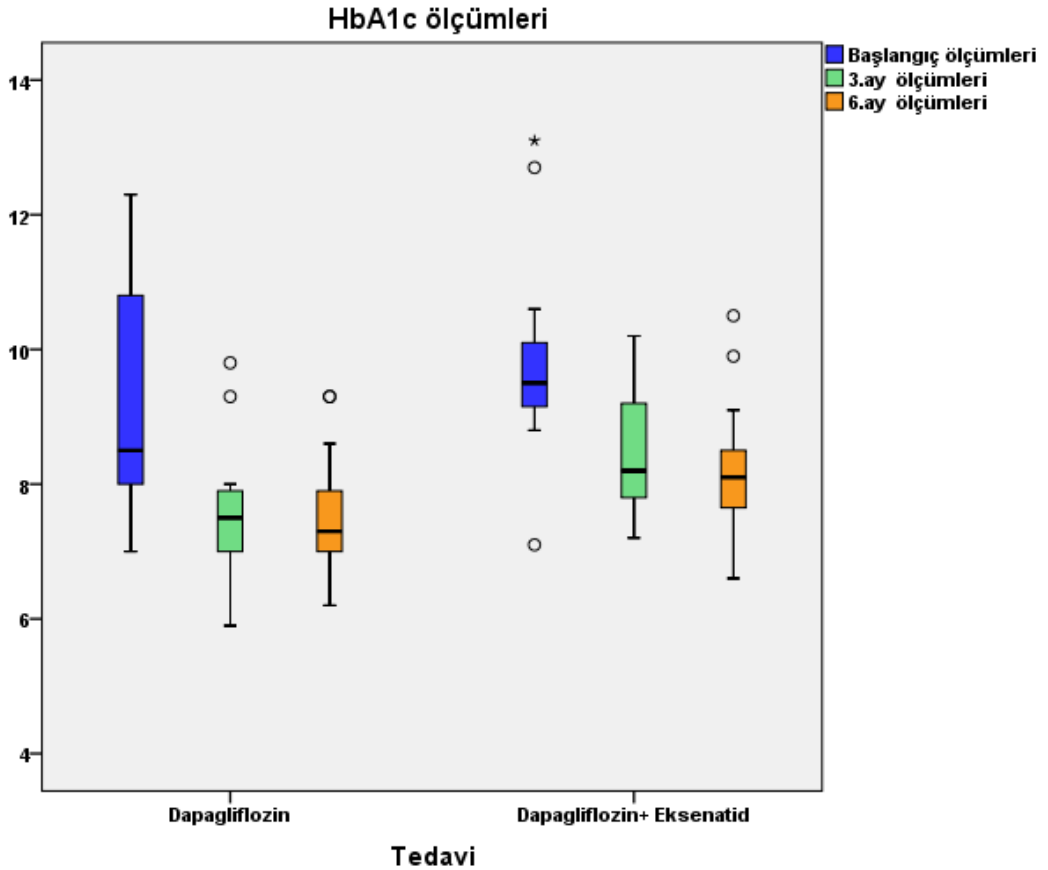
Şekil 4.4 : Başlangıç- 6.ay HbA1c değerlerinin karşılaştırılması

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç HbA1c değerleri %7 ile %12.3 arasındadır ve ortalaması $\%9.12\pm 1.68$ 'dir. 3. ay HbA1c değerleri %5.9 ile %9.8 arasında ve ortalaması $\%7.51\pm 1.05$, 6. ay HbA1c değerleri %5.8 ile %10.8 arasında ve ortalaması $\%7.64\pm 1.28$ 'dir. Olguların başlangıç, 3.ay ve 6.ay HbA1c ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; başlangıca göre 3.ay ve 6.ay HbA1c ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.004$; $p=0.001$; $p<0.01$). Başlangıca göre 3. ayda HbA1c'deki değişim ortalama $\% -1.46\pm 1.41$ 'dir, 6. ayda HbA1c'deki değişim ortalama $\% -1.33\pm 1.25$ 'dir. Olguların 3.aya göre 6.ay HbA1c ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). 3. aya göre 6. ayda HbA1c'deki değişim ortalama $\% -0.13\pm 0.67$ 'dir.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç HbA1c değerleri %7 ile %13.1 arasındadır ve ortalaması $\%9.55\pm 1.58$ 'dir. 3. ay HbA1c değerleri %7.1 ile %10.2 arasında ve ortalaması $\%8.28\pm 1.01$ 'dir, 6. ay HbA1c değerleri %5.9 ile %10.5 arasında ve ortalaması $\%8.09\pm 1.21$ 'dir. başlangıç, 3.ay ve 6.ay HbA1c ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; başlangıca göre 3.ay ve 6.ay HbA1c ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.009$; $p=0.004$;

p<0.01). Başlangıca göre 3. ayda HbA1c'deki değişim ortalama % -1.38±1.50'dir, 6. ayda HbA1c'deki değişim ortalama % -1.46±1.42'dir. Olguların 3.aya göre 6.ay HbA1c ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). 3. aya göre 6. ayda HbA1c'deki değişim ortalama % -0.22±0.61'dir.

Toplama ilişkin değerlendirmelerde olguların başlangıç HbA1c değerleri %7 ile %13.1 arasındadır ve ortalaması %9.06±1.76'dır. 3. ay HbA1c değerleri %5.9 ile %10.2 arasında ve ortalaması %7.94±1.08'dir, 6. ay HbA1c değerleri %5.8 ile %10.8 arasında ve ortalaması %7.73±1.26'dır. Olguların başlangıç, 3.ay ve 6.ay HbA1c ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; başlangıca göre 3.ay ve 6.ay HbA1c ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.001; p=0.001; p<0.01). Başlangıca göre 3. ayda HbA1c'deki değişim ortalama % -1.46±1.41'dir, 6. ayda HbA1c'deki değişim ortalama % -1.33±1.25'dir. Olguların 3.aya göre 6.ay HbA1c ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). 3. aya göre 6. ayda HbA1c'deki değişim ortalama % -0.13±0.67'dir.



Şekil 4.5 : HbA1c ölçümleri dağılımı

Tablo 4.4 : Tedavi yöntemlerine göre HbA1c ölçümlerinin değerlendirilmesi

HbA1c ölçümleri		Tedavi			p
		Toplam	Dapagliflozin	Dapagliflozin + Eksenatid	
Başlangıç ölçüm	Min/Mak (Medyan)	7 /13,1 (9,1)	7/ 12,3 (8,4)	7/ 13,1 (9,4)	^a 0,432
	Ort±Ss	9,06±1,76	9,12±1,68	9,55±1,58	
3.ay ölçüm	Min/Mak (Medyan)	5,9 /10,2 (7,9)	5,9/ 9,8 (7,4)	7,1/ 10,2 (8)	^a 0,048*
	Ort±Ss	7,94±1,08	7,51±1,05	8,28±1,01	
6.ay ölçüm	Min/Mak (Medyan)	5,8 /10,8 (7,7)	5,8/ 10,8 (7,3)	5,9/ 10,5 (8)	^a 0,298
	Ort±Ss	7,73±1,26	7,64±1,28	8,09±1,21	
	p	^g 0,001**	^g 0,001**	^g 0,001**	
Başlangıç-3.ay farkı	Min/Mak (Medyan)	-5 /0,8 (-1,3)	-5/ -0,1 (-1,2)	-4,8/ 0,8 (-1,4)	^c 0,800
	Ort±Ss	-1,46±1,41	-1,56±1,34	-1,38±1,50	
	p	^h 0,001**	^h 0,004**	^h 0,009**	
Başlangıç-6.ay farkı	Min/Mak (Medyan)	-5 /1 (-1,3)	-3,6/ 0 (-1,3)	-5/ 1 (-1,2)	^c 0,937
	Ort±Ss	-1,33±1,25	-1,48±1,06	-1,46±1,42	
	p	^h 0,001**	^h 0,001**	^h 0,004**	
3.ay-6.ay farkı	Min/Mak (Medyan)	-1,8 /2 (-0,2)	-0,7/ 2 (-0,2)	-1,8/ 0,9 (-0,2)	^c 0,811
	Ort±Ss	-0,13±0,67	-0,01±0,75	-0,22±0,61	
	p	^h 1,000	^h 1,000	^h 0,847	

^aStudent t Test^cMann Whitney U Test^gRepeated Measures Test^hAdjustment for Multiple Comparisons: Bonferroni

**p<0,01

*p<0.05

Olguların başlangıç ve 6.ay HbA1c ölçümleri tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05). Tedavi yöntemlerine göre olguların 3.ay HbA1c ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.048; p<0.05); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların 3.ay HbA1c ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Olguların başlangıca göre 3.ay, başlangıca göre 6.ay ve 3.ay göre 6.ay HbA1c ölçümlerindeki değişimler tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 4.5 : Tedavi yöntemlerine göre tüm hastaların glisemik kontrol ölçümlerinin değerlendirilmesi

		Tedavi		<i>p</i>
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Başlangıç ölçüm	HbA1c < %7	3 (15,0)	3 (15,0)	^f 0,504
	HbA1c %7-7.9	5 (25,0)	2 (10,0)	
	HbA1c ≥ %8	12 (60,0)	15 (75,0)	
6.ay ölçüm	HbA1c < %7	8 (40,0)	5 (25,0)	^b 0,260
	HbA1c %7-7.9	7 (35,0)	5 (25,0)	
	HbA1c ≥ %8	5 (25,0)	10 (50,0)	
<i>p</i>		^e 0,003**	^e 0,035*	
İyileşen	İyileşen	10 (50,0)	7 (35,0)	^f 0,332
	Aynı kalan	7 (35,0)	12 (60,0)	
	Kötüleşen	3 (15,0)	1 (5,0)	

^bPearson Ki-kare Test Test

^eWilcoxon Signed Ranks Test

^fFisher-Freeman-Halton

**p*<0.05

***p*<0.01

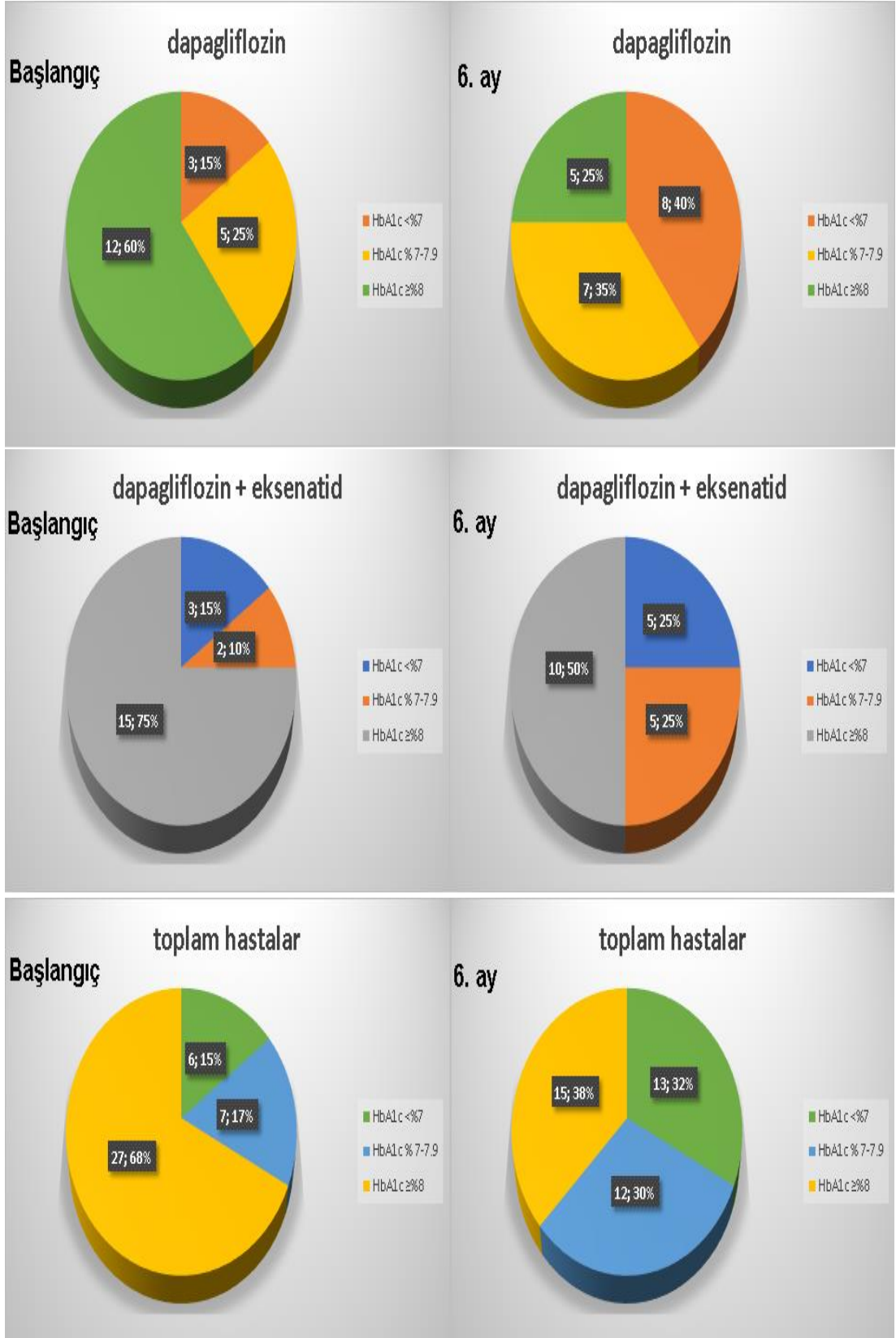
Olguların HbA1c değerlerine göre gruplandırırız; çalışmada dapagliflozin başlanılan olgularda; başlangıçta 3 (%15) olgunun HbA1c değeri < %7, 5 (%25) olgunun HbA1c değeri %7-7.9 ve 12 (%60) olgunun HbA1c değeri ≥ %8'dir. Tedavinin 6. ayında 8 (%40) olgunun HbA1c değeri < %7, 7 (%35) olgunun HbA1c değeri %7-7.9, 5 (%25) olgunun HbA1c değeri ≥ %8 durumdaydı.

Olguların HbA1c değerlerine göre gruplandırırız; çalışmada dapagliflozin + eksenatid başlanılan olgularda başlangıçta 3 (%15) olgunun HbA1c değeri < %7, 2 (%10) olgunun HbA1c değeri %7-7.9 ve 15 (%75) olgunun HbA1c değeri ≥ %8'dir. Tedavinin 6. ayında 5 (%25) olgunun HbA1c değeri < %7, 5 (%25) olgunun HbA1c değeri %7-7.9, 10 (%50) olgunun HbA1c değeri ≥ %8 durumdaydı.

Olguların HbA1c değerlerine göre gruplandırırız; çalışmadaki tüm olguların başlangıçta 6 (%15) olgunun HbA1c değeri < %7, 7 (%17) olgunun HbA1c değeri %7-7.9 ve 27 (%68) olgunun HbA1c değeri ≥ %8'dir. Tedavinin 6. ayında 13 (%32) olgunun HbA1c değeri < %7, 12 (%30) olgunun HbA1c değeri %7-7.9, 15 (%38) olgunun HbA1c değeri ≥ %8 durumdaydı.

Olguların başlangıç ve 6.ay glisemik kontrol ölçümleri (HbA1c düzeyleri) tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).

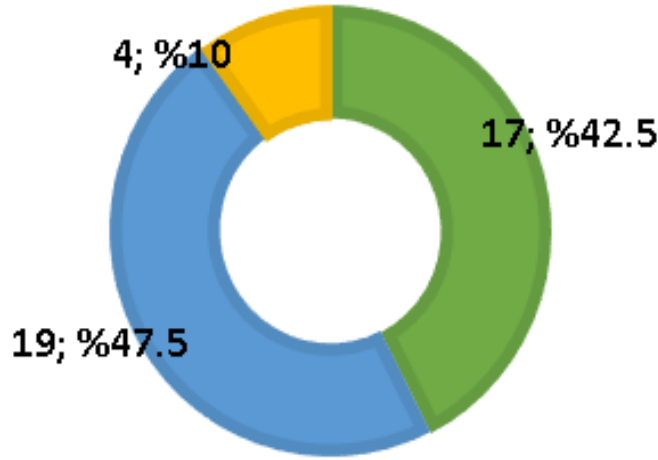
Olguların başlangıca göre 6.ay glisemik kontrol ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0.05).



Şekil 4.6 : Hastaların başlangıç ve 6.ay glisemik kontrol ölçümlerinin dağılımı

TOPLAM HASTALAR

■ iyileşen ■ aynı kalan ■ kötüleşen



Şekil 4.7 : Tedavi değişikliği yapılan toplam hastaların glisemik kontrollerinin (HbA1c değerlerinin) 6 ay sonraki değişim

Tablo 4.6 : Tedavi yöntemlerine göre başlangıç HbA1c değerleri ≥ 7 olan hastaların glisemik kontrol ölçümlerinin değerlendirilmesi

Glisemik kontrol ölçümleri	Toplam n (%)	Tedavi		p
		Dapagliflozin n (%)	Dapagliflozin+ Eksenatid n (%)	
Başlangıç HbA1c %7-7.9 ölçüm	7 (19,4)	4 (22,2)	3 (16,7)	^f 1,000
HbA1c \geq %8	29 (80,6)	14 (77,8)	15 (83,3)	
6.ay HbA1c < %7 ölçüm	7 (19,4)	4 (22,2)	3 (16,7)	^f 0,258
HbA1c %7-7.9	14 (38,9)	9 (50,0)	5 (27,8)	
HbA1c \geq %8	15 (41,7)	5 (27,8)	10 (55,6)	
p	^e 0,001**	^e 0,002**	^e 0,021*	

^eWilcoxon Signed Ranks Test
*p<0.05

^fFisher-Freeman-Halton Test
**p<0.01

HbA1c değeri < %7 olan olguları dışlarsak; dapagliflozin başlanmış olguların 18'inin HbA1c değeri \geq %7'dir ki bunların içinde olguların 4'ünün (%22.2) HbA1c değeri %7-7.9 arasındayken, 14'ünün (%77.8) HbA1c değeri \geq %8'dir. 6. ayda bu sayı 14'e düşmüştür ki bu 14 olgunun da 9'unun (%50) HbA1c değeri %7-7.9 arasındayken, 5'inin (%27.8) HbA1c değeri \geq %8'dir.

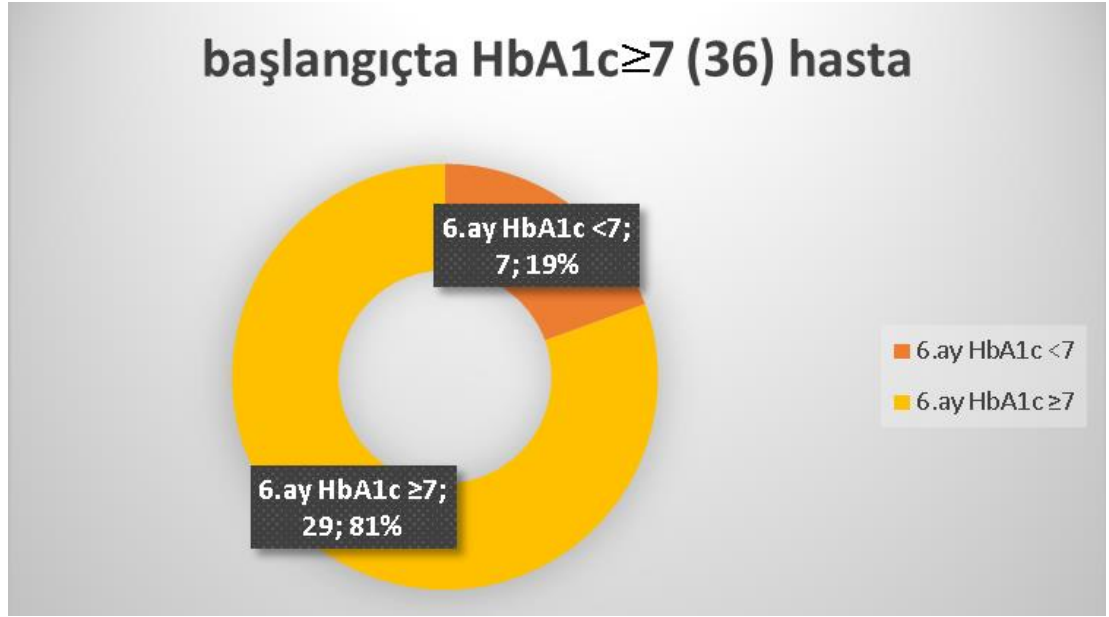
HbA1c değeri < %7 olan olguları dışlarsak; dapagliflozin + eksenatid başlanmış olguların 18'inin HbA1c değeri \geq %7'dir ki bunların içinde olguların 3'ünün (%16.7) HbA1c değeri %7-7.9 arasındayken, 15'inin (%83.3) HbA1c değeri \geq %8'dir. 6. ayda bu sayı 15'e düşmüştür ki bu 15 olgunun da 5'inin (%27.8) HbA1c değeri %7-7.9 arasındayken, 10'unun (%55.6) HbA1c değeri \geq %8'dir.

HbA1c değeri < %7 olan olguları dışlarsak; olguların 36'sının HbA1c değeri \geq %7'dir ki bunların içinde olguların 7'sinin (%19.4) HbA1c değeri %7-7.9

arasındayken, 29'unun (%80.6) HbA1c değeri \geq %8'dir. HbA1c değeri $<$ %7 olan olguların sayısı 6. ayda 29'a düşmüştür ve bu 29 olgunun da 14'ünün (%38.9) HbA1c değeri %7-7.9 arasındayken, 15'inin (%41.7) HbA1c değeri \geq %8'dir.

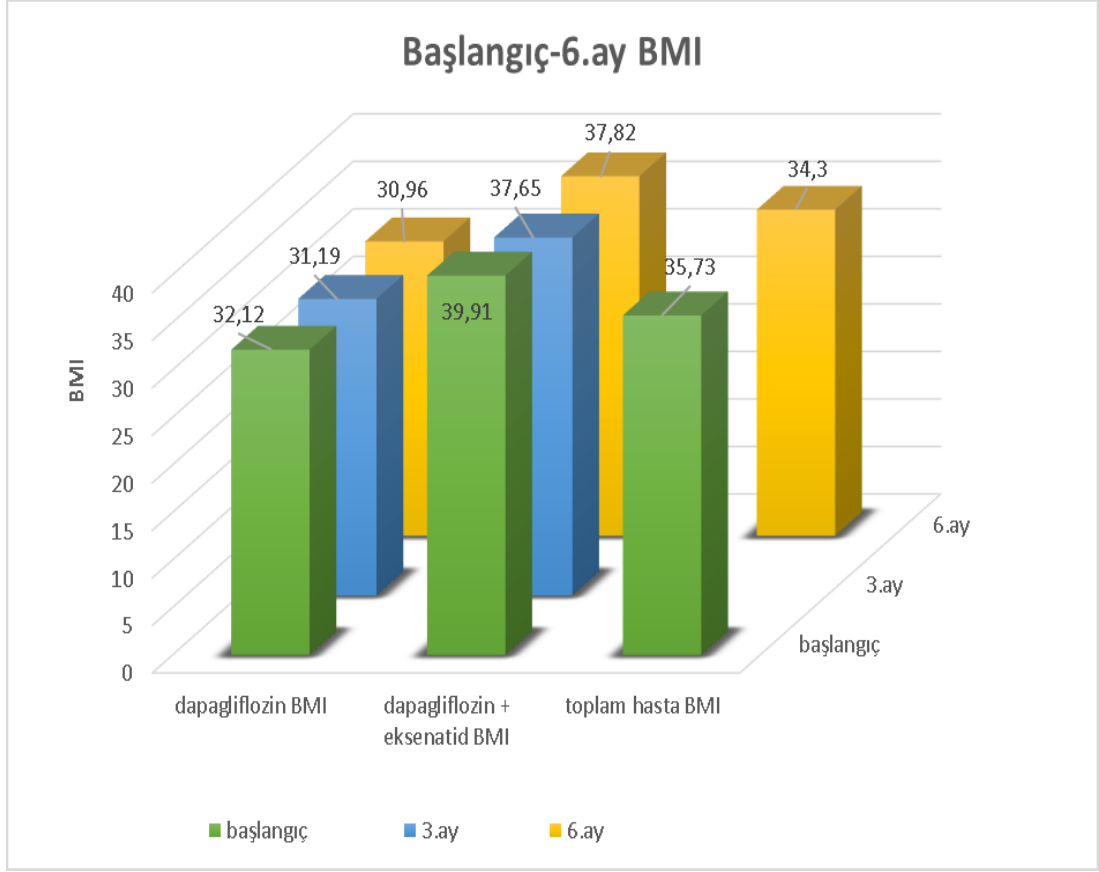
Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıca göre 6.ay HbA1c düzeylerinin $<$ %7 olma oranlarındaki artış ve \geq %7 olma oranlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$; $p<0.01$).

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıca göre 6.ay HbA1c düzeylerinin $<$ %7 olma oranlarındaki artış ve \geq %7 olma oranlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.021$; $p<0.05$).



Şekil 4.8 : Başlangıç HbA1c \geq 7 olan hastaların tedavi değişikliği sonrası tedavi başarı oranları

Toplama ilişkin değerlendirmelerde olguların başlangıca göre 6.ay HbA1c düzeylerinin $<$ %7 olma oranlarındaki artış ve \geq %7 olma oranlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$).



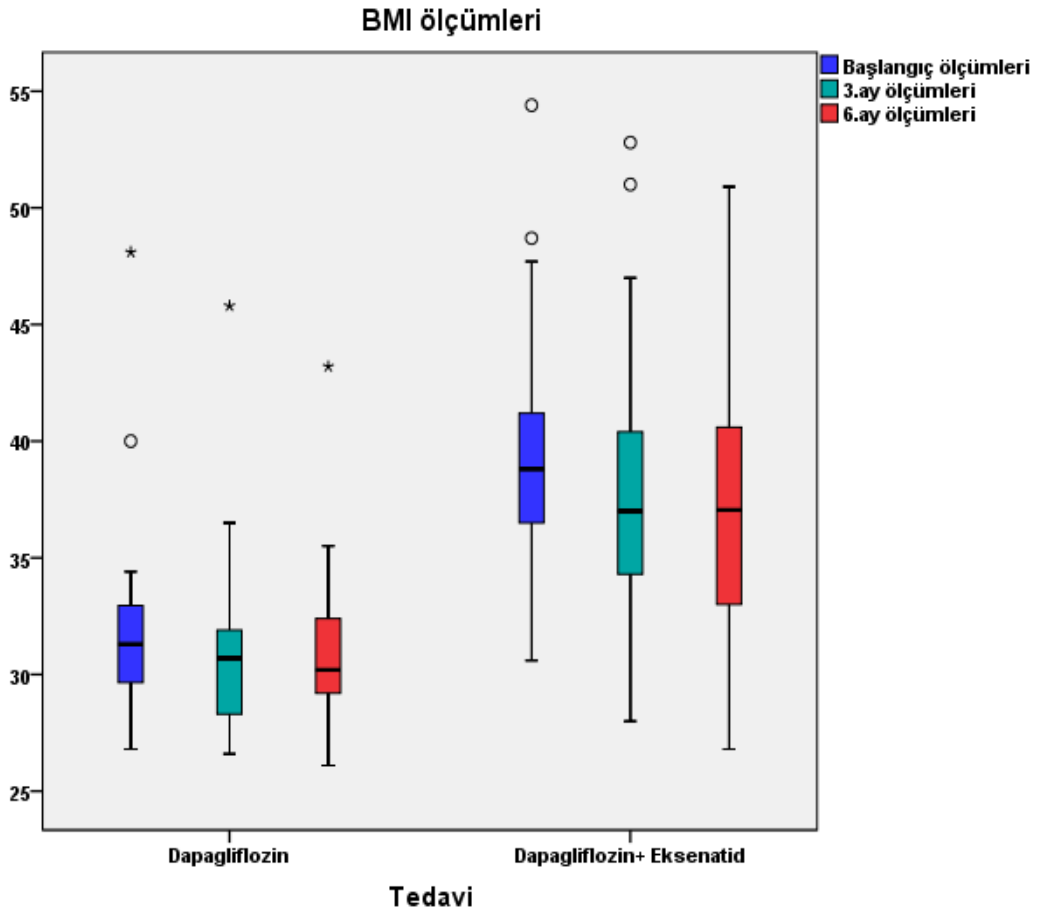
Şekil 4.9 : Başlangıç-6.ay BMI değerlerinin karşılaştırılması

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç BMI değerleri 26.8kg/m² ile 48.1kg/m² arasında ve ortalaması 32.12±4.92kg/m²'dir. 3. ay BMI değerleri 26.6kg/m² ile 45.8kg/m² arasında ve ortalaması 31.19±4.36kg/m², 6. ay BMI değerleri 26.1kg/m² ile 43.2kg/m² arasında ve ortalaması 30.96±3.74kg/m²'dir. Olguların başlangıç, 3.ay ve 6.ay BMI (body mass indeks) ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.014; p<0.05). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; başlangıça göre 3.ay ve 6.ay BMI ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.013; p=0.016; p<0.05). Başlangıça göre 3. ayda BMI değerindeki değişim ortalama -0.93±1.24kg/m²'dir, 6. ayda BMI'deki değişim ortalama -1.16±1.59kg/m²'dir. Olguların 3.aya göre 6.ay BMI ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). 3. aya göre 6. ayda BMI'deki değişim ortalama 0.23±1.04kg/m²'dir.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç BMI değerleri 27.3kg/m² ile 54.4kg/m² arasında ve ortalaması 39.91±5.68kg/m²'dir. 3. ay BMI değerleri 25.6kg/m² ile 52.8kg/m² arasında ve ortalaması 37.65±6.80kg/m², 6. ay BMI değerleri 26.8kg/m² ile 50.9kg/m² arasında ve ortalaması 37.82±6.45kg/m²'dir. Olguların başlangıç, 3.ay ve 6.ay BMI ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; başlangıça göre 3.ay ve 6.ay BMI ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.004; p=0.001; p<0.01). Başlangıça göre 3. ayda BMI değerindeki değişim ortalama -1.51±1.57kg/m²'dir, 6. ayda BMI'deki değişim ortalama -2.09±1.86kg/m²'dir. Olguların 3.aya göre 6.ay BMI

ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). 3. aya göre 6. ayda BMI'deki değişim ortalama $-0.57\pm 0.4\text{kg/m}^2$ 'dir.

Toplama ilişkin değerlendirmede olguların başlangıç BMI değerleri 26.8kg/m^2 ile 54.4kg/m^2 arasında ve ortalaması $35.73\pm 6.53\text{kg/m}^2$ 'dir. 3. ay BMI değerleri 25.6kg/m^2 ile 52.8kg/m^2 arasında ve ortalaması $34.50\pm 6.55\text{kg/m}^2$, 6. ay BMI değerleri 26.1kg/m^2 ile 50.9kg/m^2 arasında ve ortalaması $34.30\pm 6.22\text{kg/m}^2$ 'dir. Olguların başlangıç, 3.ay ve 6.ay BMI ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; başlangıca göre 3.ay ve 6.ay BMI ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$; $p=0.001$; $p<0.01$). Başlangıca göre 3. ayda BMI değerindeki değişim ortalama $-1.22\pm 1.43\text{kg/m}^2$ 'dir, 6. ayda BMI'deki değişim ortalama $-1.61\pm 1.77\text{kg/m}^2$ 'dir. Olguların 3.aya göre 6.ay BMI ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). 3. aya göre 6. ayda BMI'deki değişim ortalama $-0.39\pm 0.99\text{kg/m}^2$ 'dir.



Şekil 4.10 : BMI ölçümleri dağılımı

Tablo 4.7 : Tedavi yöntemlerine göre BMI ölçümlerinin değerlendirilmesi

BMI ölçümleri		Toplam	Tedavi		p
			Dapagliflozin	Dapagliflozin+Eksenatid	
Başlangıç ölçüm	Min/Mak (Medyan)	26,8 /54,4 (34,4)	26,8/ 48,1 (31,3)	27,3/ 54,4 (38,1)	^a 0,001**
	Ort±Ss	35,73±6,53	32,12±4,92	39,91±5,68	
3.ay ölçüm	Min/Mak (Medyan)	25,6 /52,8 (33,1)	26,6/ 45,8 (30,7)	25,6/ 52,8 (36,5)	^a 0,001**
	Ort±Ss	34,50±6,55	31,19±4,36	37,65±6,80	
6.ay ölçüm	Min/Mak (Medyan)	26,1 /50,9 (32,8)	26,1/ 43,2 (30,2)	26,8/ 50,9 (37,1)	^a 0,001**
	Ort±Ss	34,30±6,22	30,96±3,74	37,82±6,45	
	p	^g 0,001**	^g 0,014*	^g 0,001**	
Başlangıç-3.ay farkı	Min/Mak (Medyan)	-3,5/ 2,3 (-1,2)	-3,5/ 1,6 (-0,5)	-4,1/ 2,3 (-1,2)	^c 0,122
	Ort±Ss	-1,22±1,43	-0,93±1,24	-1,51±1,57	
	p	^h 0,001**	^h 0,013*	^h 0,004**	
Başlangıç-6.ay farkı	Min/Mak (Medyan)	-4,9/ 1,5 (-1,2)	-4,9/ 1,5 (-0,9)	-5,3/ 0,6 (-1,5)	^c 0,273
	Ort±Ss	-1,61±1,77	-1,16±1,59	-2,09±1,86	
	p	^h 0,001**	^h 0,016*	^h 0,001**	
3.ay-6.ay farkı	Min/Mak (Medyan)	-2,2/ 1,6 (-0,4)	-2,6/ 1,6 (-0,4)	-2,2/ 0,9 (-0,7)	^c 0,323
	Ort±Ss	-0,39±0,99	-0,23±1,04	-0,57±0,94	
	p	^h 0,063	^h 1,000	^h 0,059	

^aStudent t Test^cMann Whitney U Test^gRepeated Measures Test^hAdjustment for Multiple Comparisons: Bonferroni

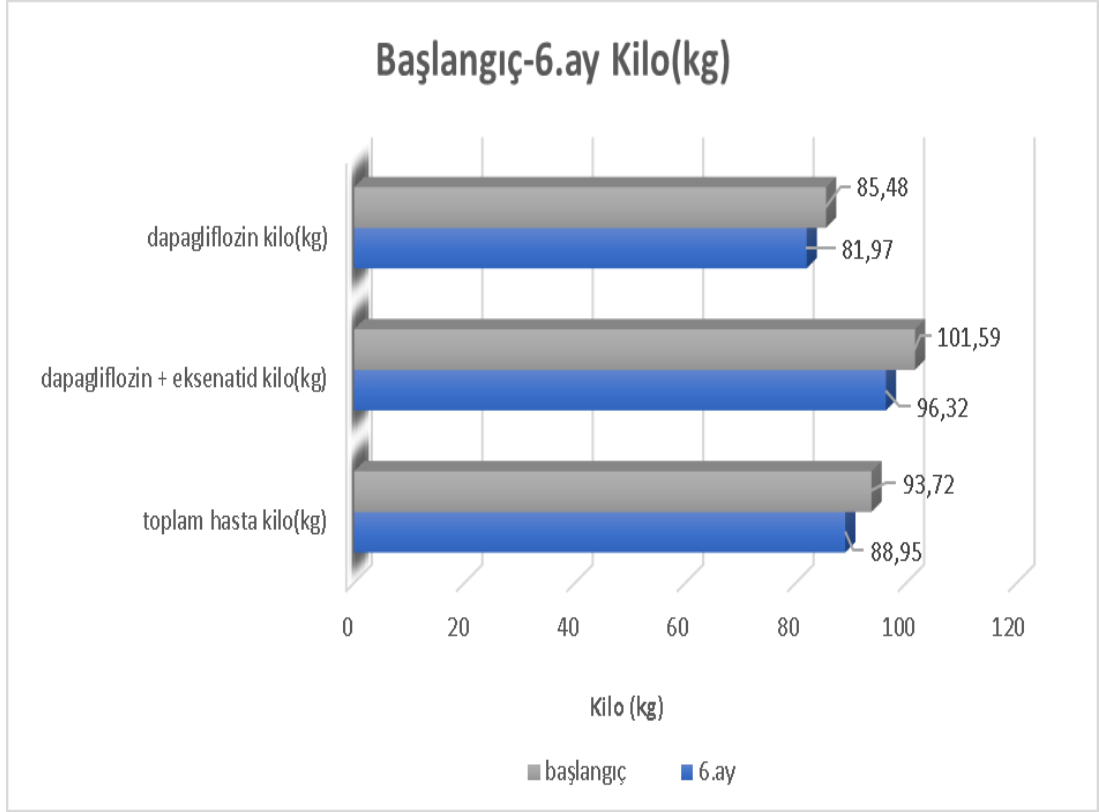
**p<0,01

*p<0.05

Tedavi yöntemlerine göre olguların başlangıç BMI ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.001; p<0.01); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç BMI ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Tedavi yöntemlerine göre olguların 3.ay BMI ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.001; p<0.01); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların 3.ay BMI ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Olguların başlangıca göre 3.ay, başlangıca göre 6.ay ve 3.ay göre 6.ay BMI ölçümlerindeki değişimler tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).



Şekil 4.11 : Başlangıç-6.ay kilo(kg) ölçümlerinin karşılaştırılması

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç vücut ağırlıkları 63.5kg ile 120kg arasında ve ortalaması 85.48 ± 12.67 kg'dır. . 6. ay vücut ağırlıkları 62kg ile 107.9kg arasında ortalaması 81.97 ± 10.95 kg'dır. Olguların başlangıca göre 6.ay vücut ağırlığı (kg) ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Başlangıca göre 6. ayda vücut ağırlığındaki düşüş ortalama -3.51 ± 4.05 kg'dır.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç vücut ağırlıkları 84.4kg ile 133kg arasında ve ortalaması 101.59 ± 15.67 kg'dır. 6. ay vücut ağırlıkları 75.2kg ile 131kg arasında ve ortalaması 96.32 ± 17.86 kg'dır. Olguların başlangıca göre 6.ay vücut ağırlığı ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Başlangıca göre 6. ayda vücut ağırlığındaki değişim ortalama -5.27 ± 4.74 kg'dır.

Toplama ilişkin değerlendirmede olguların başlangıç vücut ağırlıkları 63.5kg ile 133kg arasında ve ortalaması 93.72 ± 16.23 kg'dır. 6. ay vücut ağırlıkları 62kg ile 131kg arasında ve ortalaması 88.95 ± 16.23 kg'dır. Olguların başlangıca göre 6. ay vücut ağırlığı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$).

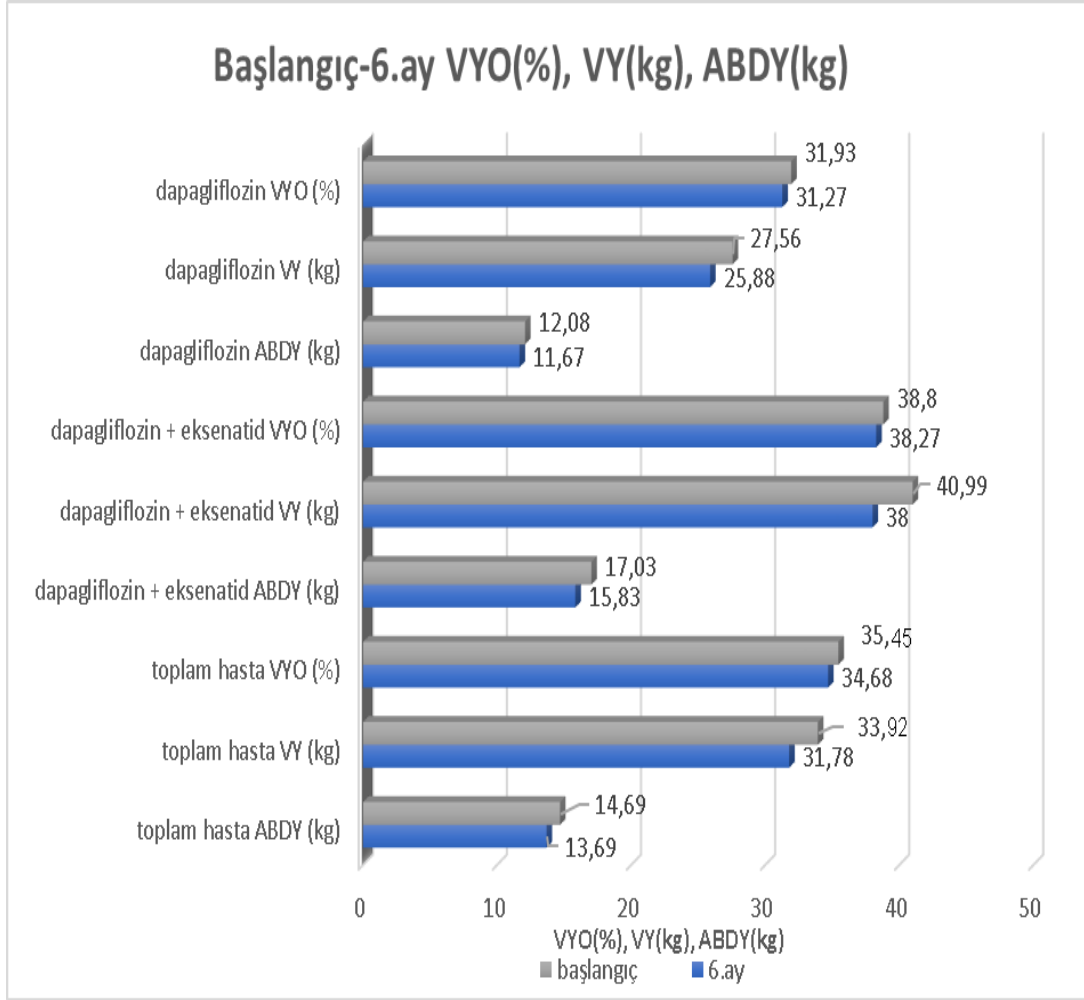
Tablo 4.8 : Tedavi yöntemlerine göre vücut ağırlığı (kg) ölçümlerinin değerlendirilmesi

Kilo (kg) ölçümleri		Tedavi		
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	p
Başlangıç ölçüm	<i>Min/Mak</i>	63,5/ 120 (84,1)	84,4/ 133 (94,4)	^a 0,001**
	<i>(Medyan)</i>			
6.ay ölçüm	<i>Ort±Ss</i>	85,48±12,67	101,59±15,67	^a 0,007**
	<i>Min/Mak</i>	62/ 107,9 (80,1)	75,2/ 131 (91,7)	
Başlangıç-6.ay farkı	<i>(Medyan)</i>			^c 0,466
	<i>Ort±Ss</i>	81,97±10,95	96,32±17,86	
	p	^d 0,001**	^d 0,001**	
	<i>Min/Mak</i>	-12,1/ 4,3 (-3,1)	-12,5/ 1,5 (-3,6)	
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	-3,51±4,05	-5,27±4,74	
	^a <i>Student t Test</i>	^c <i>Mann Whitney U Test</i>	^d <i>Paired Samples Test</i>	^e **p<0.01

Tedavi yöntemlerine göre olguların başlangıç vücut ağırlığı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.001; p<0.01); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç vücut ağırlığı ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Tedavi yöntemlerine göre olguların 6.ay vücut ağırlığı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.007; p<0.01); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların 6.ay vücut ağırlığı ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Olguların başlangıca göre 6.ay vücut ağırlığı ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).



Şekil 4.12 : Başlangıç-6.ay VYO(%), VY(kg), ABDY(kg) ölçümlerinin karşılaştırılması

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç vücut yağ oranları (VYO) %21.2 ile %43.4 arasında ve ortalaması %31.93±5.99'dür. 6. ay vücut yağ oranları %17.4 ile %42.4 arasında ve ortalaması %31.27±6.44'dür. Olguların başlangıca göre 6.ay VYO (vücut yağ oranı) (%) ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Başlangıca göre 6. ayda vücut yağ oranındaki değişim ortalama % -0.65±1.84'dür.

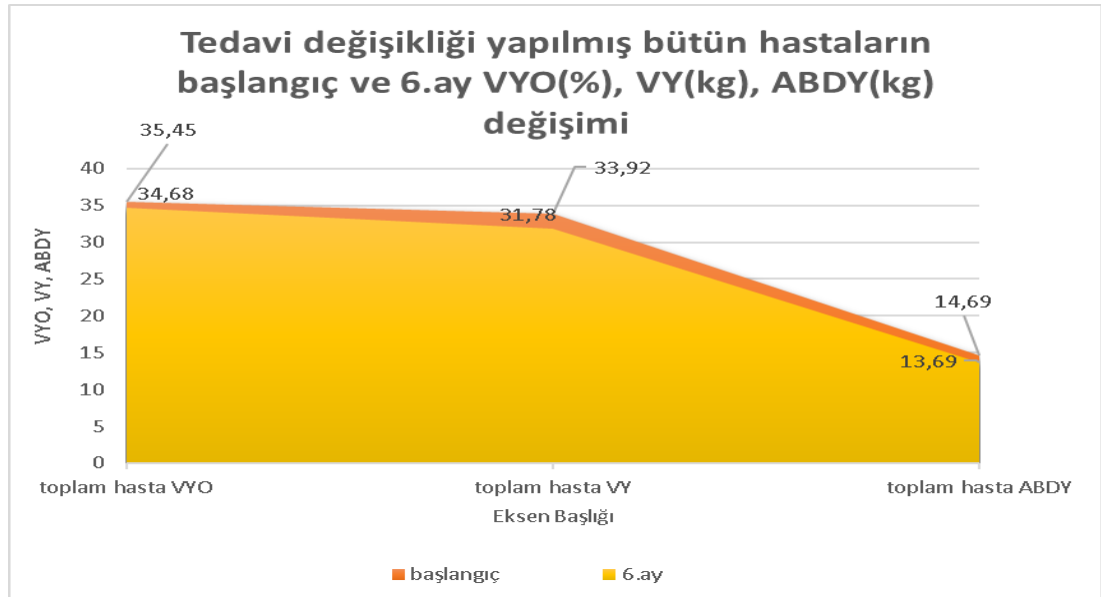
Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç vücut yağ oranları (VYO) %26.3 ile %51 arasında ve ortalaması %38.80±6.20'dir. 6. ay vücut yağ oranları %22.6 ile %52.7 arasında ve ortalaması %38.27±7.14'tür. Olguların başlangıca göre 6.ay VYO ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Başlangıca göre 6. ayda vücut yağ oranındaki değişim ortalama % -1.54±3.22'dir.

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç vücut yağ miktarı (VY) 17.4kg ile 52.1kg arasında ve ortalaması 27.56±8.42kg'dır. 6. ay vücut yağ miktarı 12.9kg ile 45.7kg arasında ve ortalaması 25.88±7.55kg'dır. Olguların başlangıca göre 6.ay VY (vücut yağ miktarı) (kg) ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$; $p<0.01$). Başlangıca göre 6. ayda vücut yağ miktarındaki değişim ortalama -1.68±2.48kg'dır.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç vücut yağ miktarı (VY) 22.8kg ile 66.7kg arasında ve ortalaması 40.99 ± 11.88 kg'dır. 6. ay vücut yağ miktarı 18.3kg ile 66.5kg arasında ve ortalaması 38.00 ± 13.73 kg'dır. Olguların başlangıca göre 6.ay VY ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$; $p<0.01$). Başlangıca göre 6. ayda vücut yağ miktarındaki değişim ortalama -2.99 ± 4.33 kg'dır.

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç abdominal yağ miktarı (ABDY) 6.3kg ile 20.1kg arasında ve ortalaması 12.08 ± 3.16 kg'dır. 6. ay abdominal yağ miktarı 5.6kg ile 18.8kg arasında ve ortalaması 31.27 ± 6.44 kg'dır. Olguların başlangıca göre 6.ay ABDY (abdominal yağ miktarı) (kg) ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Başlangıca göre 6. ayda vücut yağ oranındaki değişim ortalama 11.67 ± 3.61 kg'dır.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç abdominal yağ miktarı (ABDY) 7.9kg ile 28.1kg arasında ve ortalaması 17.03 ± 5.81 kg'dır. 6. ay abdominal yağ miktarı 7.9kg ile 29.2kg arasında ve ortalaması 31.27 ± 6.44 kg'dır. Olguların başlangıca göre 6.ay ABDY ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Başlangıca göre 6. ayda vücut yağ oranındaki değişim ortalama 15.83 ± 6.53 kg'dır.



Şekil 4.13 : Tedavi değişikliği yapılmış bütün hastaların başlangıç-6.ay VYO(%), VY(kg), ABDY(kg) değişimi

Toplama ilişkin değerlendirmede olguların başlangıç vücut yağ oranları (VYO) %21.2 ile %51 arasında ve ortalaması 35.45 ± 7.19 'dur. 6. ay vücut yağ oranları %17.4 ile %52.7 arasında ve ortalaması 34.68 ± 7.57 'dir. Olguların başlangıca göre 6. ay VYO (%) ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.016$; $p<0.05$).

Toplama ilişkin değerlendirmede olguların başlangıç vücut yağ miktarı (VY) 17.4kg ile 66.7kg arasında ve ortalaması 33.92 ± 12.02 kg'dır. 6. ay vücut yağ miktarı 12.9kg ile 66.5kg arasında ve ortalaması 31.78 ± 12.46 kg'dır. Olguların başlangıca göre 6. ay VY (kg) ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$).

Toplama ilişkin değerlendirmede olguların başlangıç abdominal yağ miktarı (ABDY) 6.3kg ile 28.1kg arasında ve ortalaması 14.69±5.26kg'dır. 6. ay abdominal yağ miktarı 5.6kg ile 29.2kg arasında ve ortalaması 13.69±5.57kg'dır. başlangıca göre 6. ay ABDY (kg) ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.050; p≤0.05).

Tablo 4.9 : Tedavi yöntemlerine göre VYO (%) ölçümlerinin değerlendirilmesi

VYO (%) ölçümleri		Tedavi		p
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Başlangıç ölçüm	Min/Mak	21,2/ 43,4 (32)	26,3/ 51 (39)	^a 0,002**
	(Medyan)			
	Ort±Ss	31,93±5,99	38,80±6,20	
6.ay ölçüm	Min/Mak	17,4/ 42,4 (32,8)	22,6/ 52,7 (38,3)	^a 0,004**
	(Medyan)			
	Ort±Ss	31,27±6,44	38,27±7,14	
p		^d 0,140	^d 0,059	
Başlangıç-6.ay farkı	Min/Mak	-3,8/ 2,8 (-1)	-7,5/ 4,5 (-0,9)	^c 0,421
	(Medyan)			
	Ort±Ss	-0,65±1,84	-1,54±3,22	

^aStudent t Test ^cMann Whitney U Test ^dPaired Samples Test
**p<0.01

Tedavi yöntemlerine göre olguların başlangıç VYO (vücut yağ oranı) (%) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.002; p<0.01); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç VYO ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Tedavi yöntemlerine göre olguların 6.ay VYO ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.004; p<0.01); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların 6.ay VYO ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Olguların başlangıca göre 6.ay VYO ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 4.10 : Tedavi yöntemlerine göre VY (kg) ölçümlerinin değerlendirilmesi

VY (kg) ölçümleri		Tedavi		p
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Başlangıç ölçüm	Min/Mak	17,4/ 52,1 (25,2)	22,8/ 66,7 (37,8)	^a 0,001**
	(Medyan)			
	Ort±Ss	27,56±8,42	40,99±11,88	
6.ay ölçüm	Min/Mak	12,9/ 45,7 (25,2)	18,3/ 66,5 (35,7)	^a 0,003**
	(Medyan)			
	Ort±Ss	25,88±7,55	38,00±13,73	
p		^d 0,008**	^d 0,009**	
Başlangıç-6.ay farkı	Min/Mak	-6,4/ 2,6 (-1,6)	-10,4/ 5,7 (-2,4)	^c 0,308
	(Medyan)			
	Ort±Ss	-1,68±2,48	-2,99±4,33	

^aStudent t Test ^cMann Whitney U Test ^dPaired Samples Test
**p<0.01

Tedavi yöntemlerine göre olguların başlangıç VY (vücut yağ miktarı) (kg) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.001; p<0.01); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç VY ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Tedavi yöntemlerine göre olguların 6.ay VY ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.003; p<0.01); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların 6.ay VY ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Olguların başlangıca göre 6.ay VY ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 4.11 : Tedavi yöntemlerine göre ABDY (kg) ölçümlerinin değerlendirilmesi

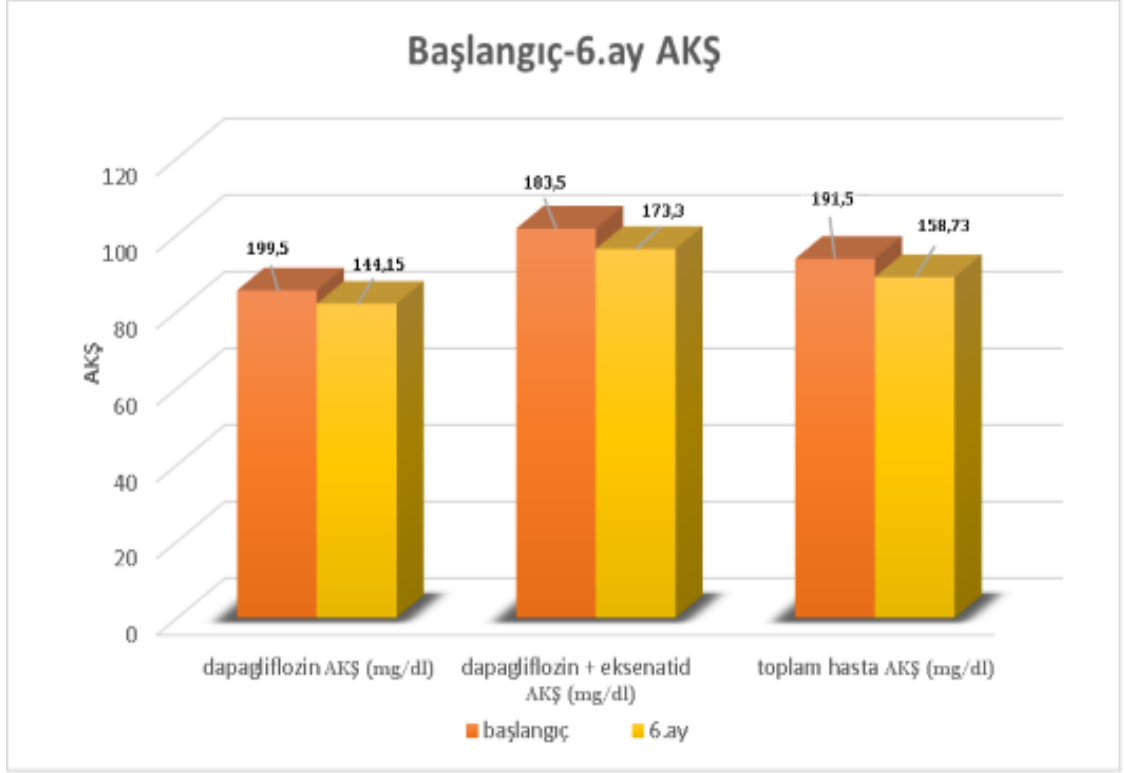
ABDY (kg) ölçümleri		Tedavi		p
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Başlangıç ölçüm	Min/Mak	6,3/ 20,1 (11,4)	7,9/ 28,1 (15,1)	^a 0,002**
	(Medyan)			
	Ort±Ss	12,08±3,16	17,03±5,81	
6.ay ölçüm	Min/Mak	5,6/ 18,8 (10,9)	7,9/ 29,2 (12,8)	^a 0,025*
	(Medyan)			
	Ort±Ss	11,67±3,61	15,83±6,53	
	p	^a 0,206	^a 0,121	
Başlangıç-6.ay farkı	Min/Mak	-3,1/ 2 (-0,6)	-5,8/ 6,9 (-1,2)	^c 0,378
	(Medyan)			
	Ort±Ss	-0,41±1,36	-1,20±3,12	

^aStudent t Test ^cMann Whitney U Test ^dPaired Samples Test *p<0.05 **p<0.01

Tedavi yöntemlerine göre olguların başlangıç ABDY (abdominal yağ miktarı) (kg) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.002; p<0.01); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç ABDY ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Tedavi yöntemlerine göre olguların 6.ay ABDY ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.025; p<0.05); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların 6.ay ABDY ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Olguların başlangıca göre 6.ay ABDY ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

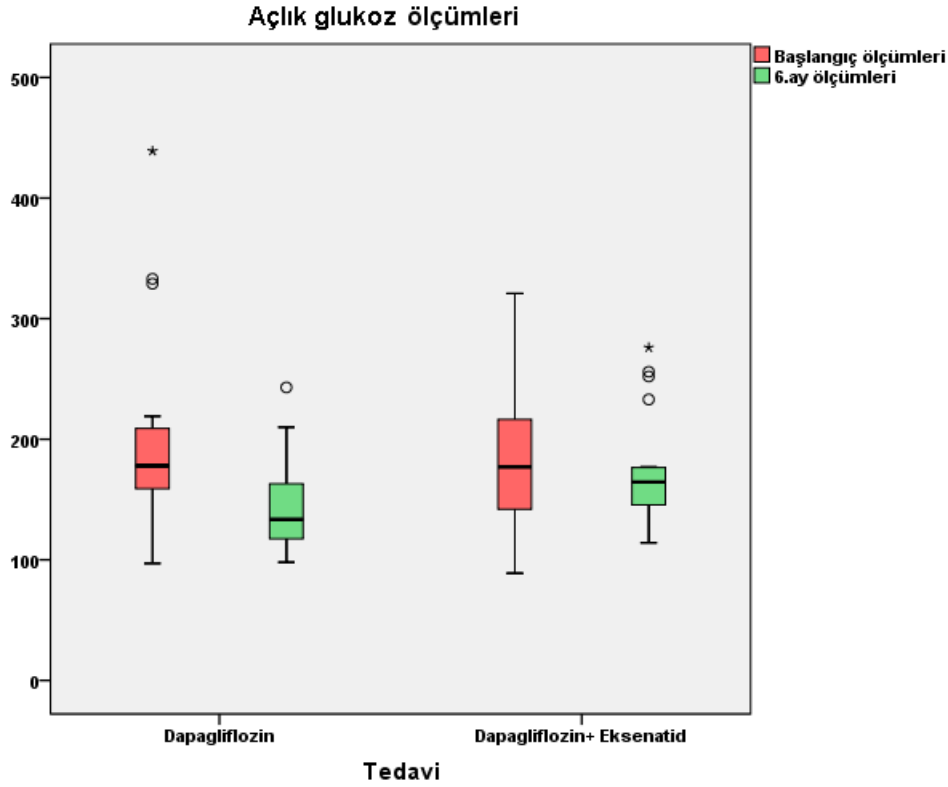


Şekil 4.14 : Başlangıç-6.ay açlık glukoz değerlerinin karşılaştırılması

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç açlık plazma glukozu 97mg/dl ile 439mg/dl arasında ve ortalaması 199.50 ± 81.33 mg/dl'dir. 6. ay açlık plazma glukozu 98mg/dl ile 243mg/dl arasında ve ortalaması 144.15 ± 37.89 mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay açlık plazma glukoz ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Başlangıca göre 6. ayda açlık plazma glukozundaki değişim ortalama -55.35 ± 68.38 mg/dl'dir.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç açlık plazma glukozu 89mg/dl ile 321mg/dl arasında ve ortalaması 183.50 ± 58.06 mg/dl'dir. 6. ay açlık plazma glukozu 114mg/dl ile 276mg/dl arasında ve ortalaması 173.30 ± 45.63 mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay açlık plazma glukoz ölçümlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Başlangıca göre 6. ayda açlık plazma glukozundaki değişim ortalama -10.20 ± 54.12 mg/dl'dir.

Toplama ilişkin değerlendirmede olguların başlangıç açlık plazma glukozu 89mg/dl ile 439mg/dl arasında ve ortalaması 191.50 ± 70.22 mg/dl'dir. 6. ay açlık plazma glukozu 98mg/dl ile 276mg/dl arasında ve ortalaması 158.73 ± 43.95 mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6. ay açlık plazma glukoz ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$; $p<0.01$).



Şekil 4.15 : Açlık glukoz ölçümleri dağılımı

Tablo 4.12 : Tedavi yöntemlerine göre açlık glukoz ölçümlerinin değerlendirilmesi

Glukoz ölçümleri		Tedavi		p
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Başlangıç ölçüm	Min/Mak (Medyan)	97/ 439 (178)	89/ 321 (177)	^c 0,735
	Ort±Ss	199,50±81,33	183,50±58,06	
6.ay ölçüm	Min/Mak (Medyan)	98/ 243 (133,5)	114/ 276 (164,5)	^c 0,015*
	Ort±Ss	144,15±37,89	173,30±45,63	
p		^e 0,001**	^e 0,794	
Başlangıç-6.ay farkı	Min/Mak (Medyan)	-279/ 47 (-43,5)	-144/ 73 (1)	^c 0,014*
	Ort±Ss	-55,35±68,38	-10,20±54,12	

^cMann Whitney U Test

**p<0.01

^eWilcoxon Signed Ranks Test

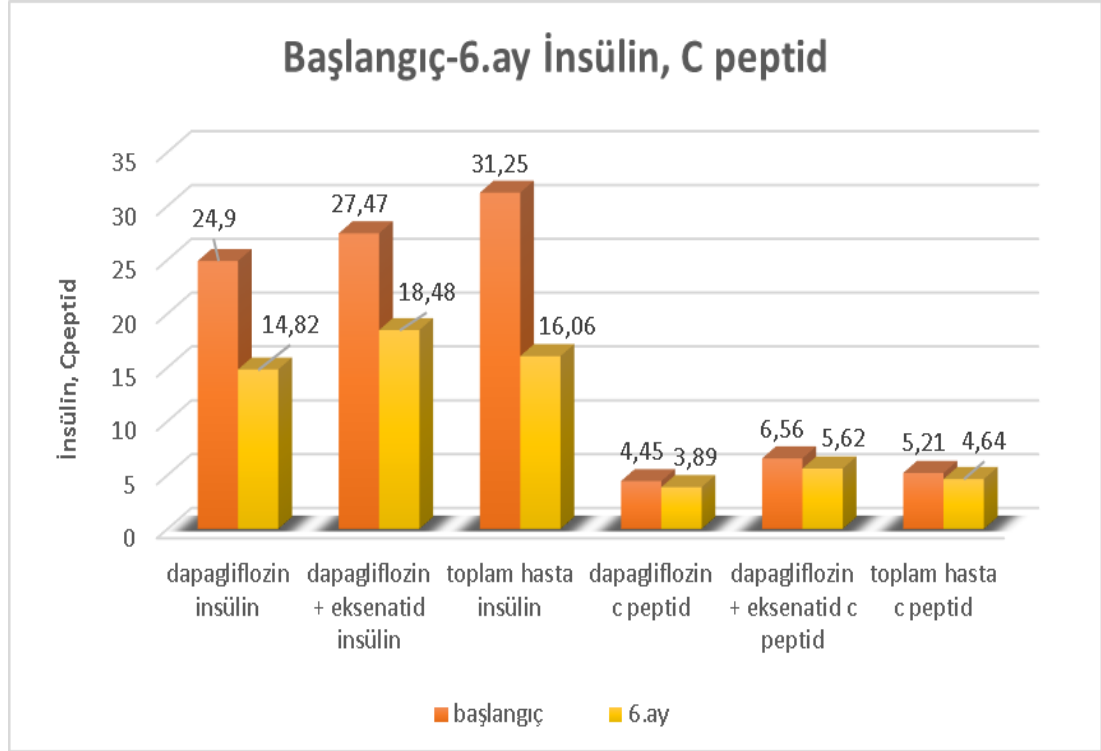
*p<0.05

Tedavi yöntemlerine göre olguların başlangıç açlık plazma glukoz ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tedavi yöntemlerine göre olguların 6.ay açlık plazma glukoz ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.015; p<0.05); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların 6.ay açlık plazma glukoz ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Olguların başlangıca göre 6.ay açlık plazma glukoz ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir

($p=0.014$; $p<0.05$); Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıca göre 6.ay açlık plazma glukoz ölçümlerindeki değişim (düşüş), Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olgulardan daha fazladır.

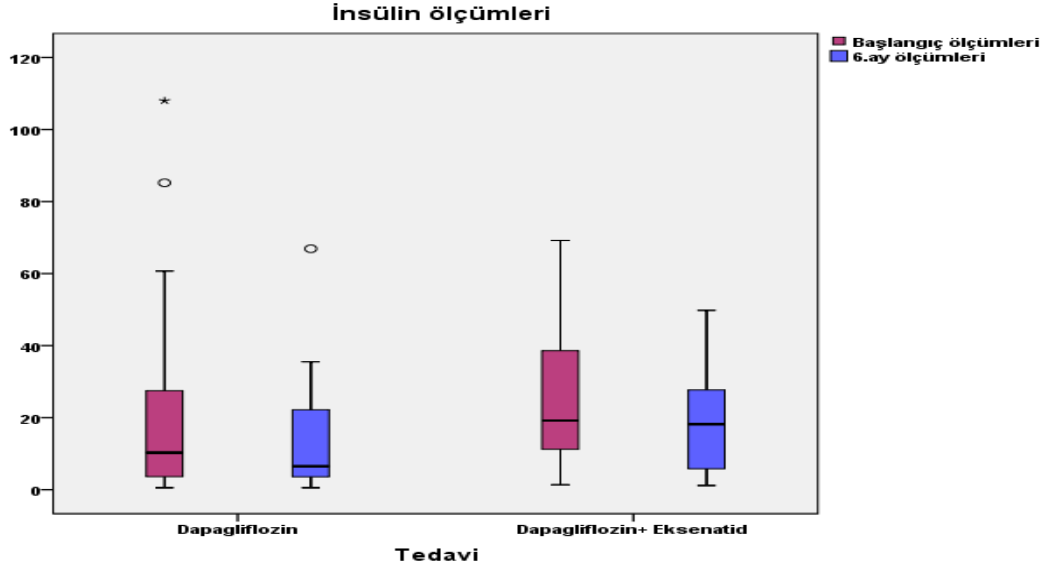


Şekil 4.16 : Başlangıç- 6.ay insülin ve c peptid değerlerinin karşılaştırılması

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç insülin değerleri $0.6\mu\text{U/ml}$ ile $117.1\mu\text{U/ml}$ arasında ve ortalaması $24.90\pm 33.27\mu\text{U/ml}$ 'dir. 6. ay insülin değerleri $0.6\mu\text{U/ml}$ ile $66.9\mu\text{U/ml}$ arasında ve ortalaması $14.82\pm 16.84\mu\text{U/ml}$ 'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay insülin ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$; $p<0.01$). Başlangıca göre 6. ayda insülin değerindeki değişim ortalama $-10.08\pm 19.03\mu\text{U/ml}$ 'dir.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç insülin değerleri $1.4\mu\text{U/ml}$ ile $92.9\mu\text{U/ml}$ arasında ve ortalaması $27.47\pm 22.62\mu\text{U/ml}$ 'dir. 6. ay insülin değerleri $1.2\mu\text{U/ml}$ ile $49.8\mu\text{U/ml}$ arasında ve ortalaması $18.48\pm 13.72\mu\text{U/ml}$ 'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay insülin ölçümlerindeki düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.033$; $p<0.05$). Başlangıca göre 6. ayda insülin değerindeki değişim ortalama $-8.99\pm 13.10\mu\text{U/ml}$ 'dir.

Toplama ilişkin değerlendirmede olguların başlangıç insülin değerleri $0.6\mu\text{U/ml}$ ile $117.1\mu\text{U/ml}$ arasında ve ortalaması $31.25\pm 32.62\mu\text{U/ml}$ 'dir. 6. ay insülin değerleri $0.6\mu\text{U/ml}$ ile $66.9\mu\text{U/ml}$ arasında ve ortalaması $16.06\pm 15.04\mu\text{U/ml}$ 'dir. başlangıca göre 6. ay insülin ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$).



Şekil 4.17 : İnsülin ölçümleri dağılımı

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç c-peptid değeri 0.8ng/ml ile 25.7ng/ml arasında ve ortalaması 4.45 ± 5.01 ng/ml'dir. 6. ay c-peptid değeri 0.9ng/ml ile 18.2ng/ml arasında ve ortalaması 3.89 ± 4.37 ng/ml'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay c-peptid ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Başlangıca göre 6. ayda c-peptid değerindeki değişim ortalama 3.69 ± 17.37 ng/ml'dir.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç c-peptid değeri 0.5ng/ml ile 32.1ng/ml arasında ve ortalaması 6.56 ± 10.35 ng/ml'dir. 6. ay c-peptid değeri 1.1ng/ml ile 29.5ng/ml arasında ve ortalaması 5.62 ± 8.26 ng/ml'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay c-peptid ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Başlangıca göre 6. ayda c-peptid değerindeki değişim ortalama -0.94 ± 3.75 ng/ml'dir.

Toplama ilişkin değerlendirmede olguların başlangıç c-peptid değeri 0.5ng/ml ile 32.1ng/ml arasında ve ortalaması 5.21 ± 7.55 ng/ml'dir. 6. ay c-peptid değeri 0.9ng/ml ile 29.5ng/ml arasında ve ortalaması 4.64 ± 6.23 ng/ml'dir. başlangıca göre 6. ay c-peptid ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.13 : Tedavi yöntemlerine göre insülin ölçümlerinin değerlendirilmesi

İnsülin ölçümleri		Tedavi		p
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Başlangıç ölçüm	Min/Mak (Medyan)	0,6/ 117,1 (12,6)	1,4/ 92,9 (23,3)	^e 0,313
	Ort±Ss	24,90±33,27	27,47±22,62	
6.ay ölçüm	Min/Mak (Medyan)	0,6/ 66,9 (6,9)	1,2/ 49,8 (18,2)	^e 0,193
	Ort±Ss	14,82±16,84	18,48±13,72	
	p	^e 0,002**	^e 0,033*	
Başlangıç-6.ay farkı	Min/Mak (Medyan)	-72,5/ 0,6 (-1,9)	-35,5/ 10,1 (-3,6)	^e 0,945
	Ort±Ss	-10,08±19,03	-8,99±13,10	
	^e Mann Whitney U Test	^e Wilcoxon Signed Ranks Test	* $p < 0.05$	** $p < 0.01$

Olguların başlangıç ve 6.ay insülin ölçümleri tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Olguların başlangıca göre 6.ay insülin ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 4.14 : Tedavi yöntemlerine göre C peptid ölçümlerinin değerlendirilmesi

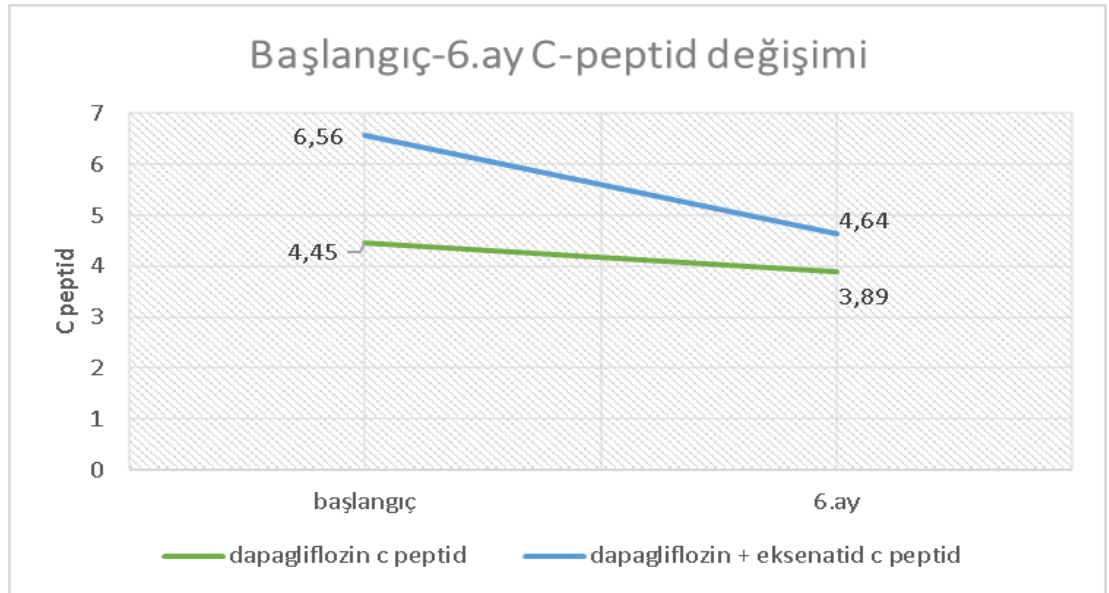
C peptid ölçümleri		Tedavi		p
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Başlangıç ölçüm	Min/Mak (Medyan)	0,8/ 25,7 (2,9)	0,5/ 32,1 (2,1)	^c 0,517
	Ort±Ss	4,45±5,01	6,56±10,35	
6.ay ölçüm	Min/Mak (Medyan)	0,9/ 18,2 (2,6)	1,1/ 29,5 (2,5)	^c 0,947
	Ort±Ss	3,89±4,37	5,62±8,26	
	p	^e 0,393	^e 0,730	
Başlangıç-6.ay farkı	Min/Mak (Medyan)	-4,9/ 68,6 (-0,4)	-12,8/ 2,4 (0,3)	^c 0,618
	Ort±Ss	3,69±17,37	-0,94±3,75	

^cMann Whitney U Test

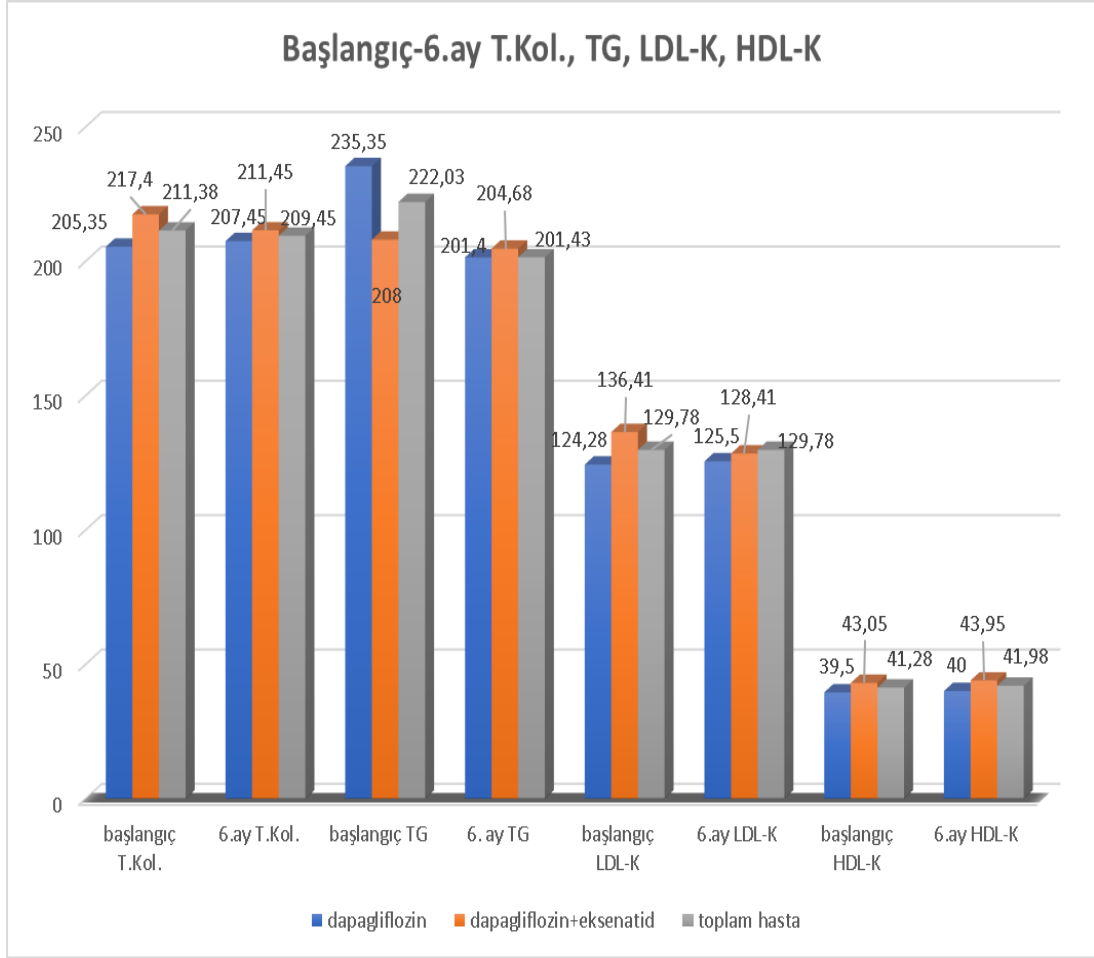
^eWilcoxon Signed Ranks Test

Olguların başlangıç ve 6.ay c-peptid ölçümleri tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Olguların başlangıca göre 6.ay c-peptid ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).



Şekil 4.18 : Başlangıç-6.ay hastalarda c-peptid değişiminin değerlendirilmesi



Şekil 4.19 : Başlangıç-6. ay total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K değerlerinin karşılaştırılması

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç total kolesterol değeri 141mg/dl ile 260mg/dl arasında ortalaması 205.35 ± 38.09 mg/dl'dir. 6.ay total kolesterol değeri 147mg/dl ile 286mg/dl arasında ortalaması 207.45 ± 40.36 mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay total kolesterol ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Başlangıca göre 6.ayda total kolesterol değerindeki değişim ortalama 2.10 ± 27.09 mg/dl'dir.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç total kolesterol değeri 101mg/dl ile 300mg/dl arasında ve ortalaması 217.40 ± 46.21 mg/dl'dir. 6. ay total kolesterol değeri 120mg/dl ile 310mg/dl arasında ve ortalaması 211.45 ± 46.59 mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay total kolesterol ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Başlangıca göre 6.ayda total kolesterol değerindeki değişim ortalama -5.95 ± 39.53 mg/dl'dir.

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç trigliserid değeri 89mg/dl ile 805mg/dl arasında ve ortalaması 235.35 ± 196.99 mg/dl'dir. 6.ay trigliserid değeri 98mg/dl ile 646mg/dl arasında ve ortalaması 201.40 ± 120.89 mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay trigliserid ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Başlangıca göre 6. ayda trigliserid değerindeki değişim ortalama -33.95 ± 118.79 mg/dl'dir.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç trigliserid değeri 79mg/dl ile 421mg/dl arasında ve ortalaması 208.00±109.89mg/dl'dir. 6. ay trigliserid değeri 65mg/dl ile 448mg/dl arasında ve ortalaması 204.68±101.36mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay trigliserid ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Başlangıca göre 6. ayda trigliserid değerindeki değişim ortalama -3.32±105.32mg/dl'dir.

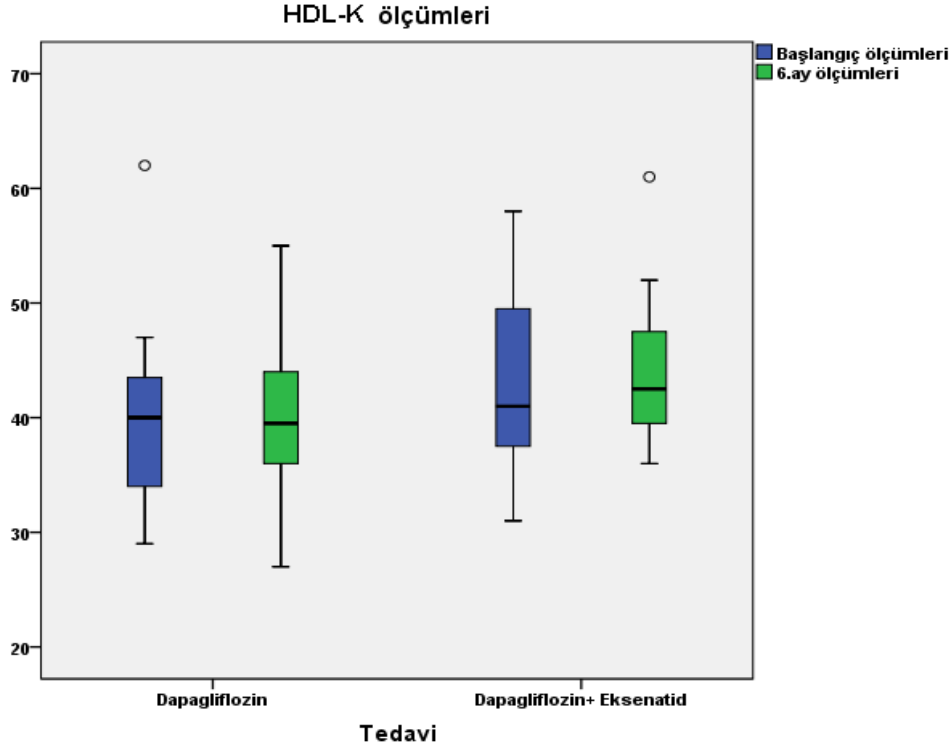
Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç LDL-K değeri 70mg/dl ile 189mg/dl arasında ve ortalaması 124.28±33.74mg/dl'dir. 6. ay LDL-K değeri 76mg/dl ile 176mg/dl arasında ve ortalaması 125.50±29.16mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay LDL-K ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Başlangıca göre 6. ayda LDL-K değerindeki değişim ortalama 1.22±26.76mg/dl'dir.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç LDL-K değeri 44mg/dl ile 200mg/dl arasında ve ortalaması 136.41±39.28mg/dl'dir. 6. ay LDL-K değeri 63mg/dl ile 188mg/dl arasında ve ortalaması 128.41±34.63mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay LDL-K ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Başlangıca göre 6. ayda LDL-K değerindeki değişim ortalama -8.00±27.76mg/dl'dir.

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç HDL-K değeri 29mg/dl ile 62mg/dl arasında ve ortalaması 39.50±7.47mg/dl'dir. 6. ay HDL-K değeri 27mg/dl ile 55mg/dl arasında ve ortalaması 40.00±6.21mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay HDL-K ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Başlangıca göre 6. ayda HDL-K değerindeki değişim ortalama 0.50±4.19mg/dl'dir.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç HDL-K değeri 31mg/dl ile 58mg/dl arasında ve ortalaması 43.05±7.30mg/dl'dir. 6. ay HDL-K değeri 36mg/dl ile 61mg/dl arasında ve ortalaması 43.95±6.02mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay HDL-K ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Başlangıca göre 6. ayda HDL-K değerindeki değişim ortalama 0.90±6.46mg/dl'dir.

Toplama ilişkin değerlendirmede olguların başlangıç total kolesterol değeri 101mg/dl ile 300mg/dl arasında ve ortalaması 211.38±42.25mg/dl'dir. 6. ay total kolesterol değeri 120mg/dl ile 310mg/dl arasında ve ortalaması 209.45±43.07mg/dl'dir. Başlangıç trigliserid değeri 79mg/dl ile 805mg/dl arasında ve ortalaması 222.03±159.11mg/dl'dir. 6. ay trigliserid değeri 65mg/dl ile 646mg/dl arasında ve ortalaması 201.43±109.38mg/dl'dir. Başlangıç LDL-K değeri 44mg/dl ile 200mg/dl arasında ve ortalaması 129.78±36.06mg/dl'dir. 6. ay LDL-K değeri 63mg/dl ile 188mg/dl arasında ve ortalaması 128.21±31.5mg/dl'dir. Başlangıç HDL-K değeri 26mg/dl ile 62mg/dl arasında ve ortalaması 41.28±7.51mg/dl'dir. 6. ay HDL-K değeri 27mg/dl ile 61mg/dl arasında ve ortalaması 41.98±6.36mg/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6. ay total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).



Şekil 4.20 : HDL-K ölçümlerinin dağılımı

Tablo 4.15 : Tedavi yöntemlerine göre total kolesterol ölçümlerinin değerlendirilmesi

Total Kolesterol ölçümleri		Tedavi		p
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Başlangıç ölçüm	Min/Mak (Medyan)	141/ 260 (199,5)	101/ 300 (222)	^a 0,374
	Ort±Ss	205,35±38,09	217,40±46,21	
6.ay ölçüm	Min/Mak (Medyan)	147/ 286 (197,5)	120/ 310 (208)	^a 0,773
	Ort±Ss	207,45±40,36	211,45±46,59	
	p	^d 0,733	^d 0,509	
Başlangıç-6.ay farkı	Min/Mak (Medyan)	-39/ 50 (3)	-55/ 77 (-14,5)	^c 0,267
	Ort±Ss	2,10±27,09	-5,95±39,53	

^aStudent t Test ^cMann Whitney U Test ^dPaired Samples Test

Olguların başlangıç ve 6.ay total kolesterol ölçümleri tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Olguların başlangıca göre 6.ay total kolesterol ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 4.16 : Tedavi yöntemlerine göre trigliserid ölçümlerinin değerlendirilmesi

Trigliserid ölçümleri		Tedavi		
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	p
Başlangıç ölçüm	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	89/ 805 (153)	79/ 421 (175)	^c 0,704
	<i>Ort±Ss</i>	235,35±196,99	208,00±109,89	
6.ay ölçüm	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	98/ 646 (166)	65/ 448 (171,5)	^c 0,892
	<i>Ort±Ss</i>	201,40±120,89	204,68±101,36	
	p	^e 0,351	^e 0,809	
Başlangıç-6.ay farkı	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	-420/ 141 (-18)	-156/ 234 (1)	^c 0,715
	<i>Ort±Ss</i>	-33,95±118,79	-3,32±105,32	

^cMann Whitney U Test ^eWilcoxon Signed Ranks Test

Olguların başlangıç ve 6.ay trigliserid ölçümleri tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Olguların başlangıca göre 6.ay trigliserid ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 4.17 : Tedavi yöntemlerine göre LDL-K ölçümlerinin değerlendirilmesi

LDL-K ölçümleri		Tedavi		
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	p
Başlangıç ölçüm	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	70/ 189 (122,5)	44/ 200 (142)	^a 0,368
	<i>Ort±Ss</i>	124,28±33,74	136,41±39,28	
6.ay ölçüm	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	76/ 176 (120)	63/ 188 (122)	^a 0,928
	<i>Ort±Ss</i>	125,50±29,16	128,41±34,63	
	p	^d 0,849	^d 0,252	
Başlangıç-6.ay farkı	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	-47/ 47 (6)	-46/ 39 (-18)	^c 0,418
	<i>Ort±Ss</i>	1,22±26,76	-8,00±27,76	

^aStudent t Test ^cMann Whitney U Test ^dPaired Samples Test

Olguların başlangıç ve 6.ay LDL-K ölçümleri tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Olguların başlangıca göre 6.ay LDL-K ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 4.18 : Tedavi yöntemlerine göre HDL-K ölçümlerinin değerlendirilmesi

HDL-K ölçümleri		Tedavi		p
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Başlangıç ölçüm	Min/ Mak (Medyan)	29/ 62 (40)	31/ 58 (41)	^a 0,137
	Ort±Ss	39,50±7,47	43,05±7,30	
6.ay ölçüm	Min/ Mak (Medyan)	27/ 55 (39,5)	36/ 61 (42,5)	^a 0,048*
	Ort±Ss	40,00±6,21	43,95±6,02	
	p	^d 0,599	^d 0,540	
Başlangıç-6.ay farkı	Min/ Mak (Medyan)	-7/ 8 (0)	-10/ 11 (1,5)	^c 0,694
	Ort±Ss	0,50±4,19	0,90±6,46	

^aStudent t Test

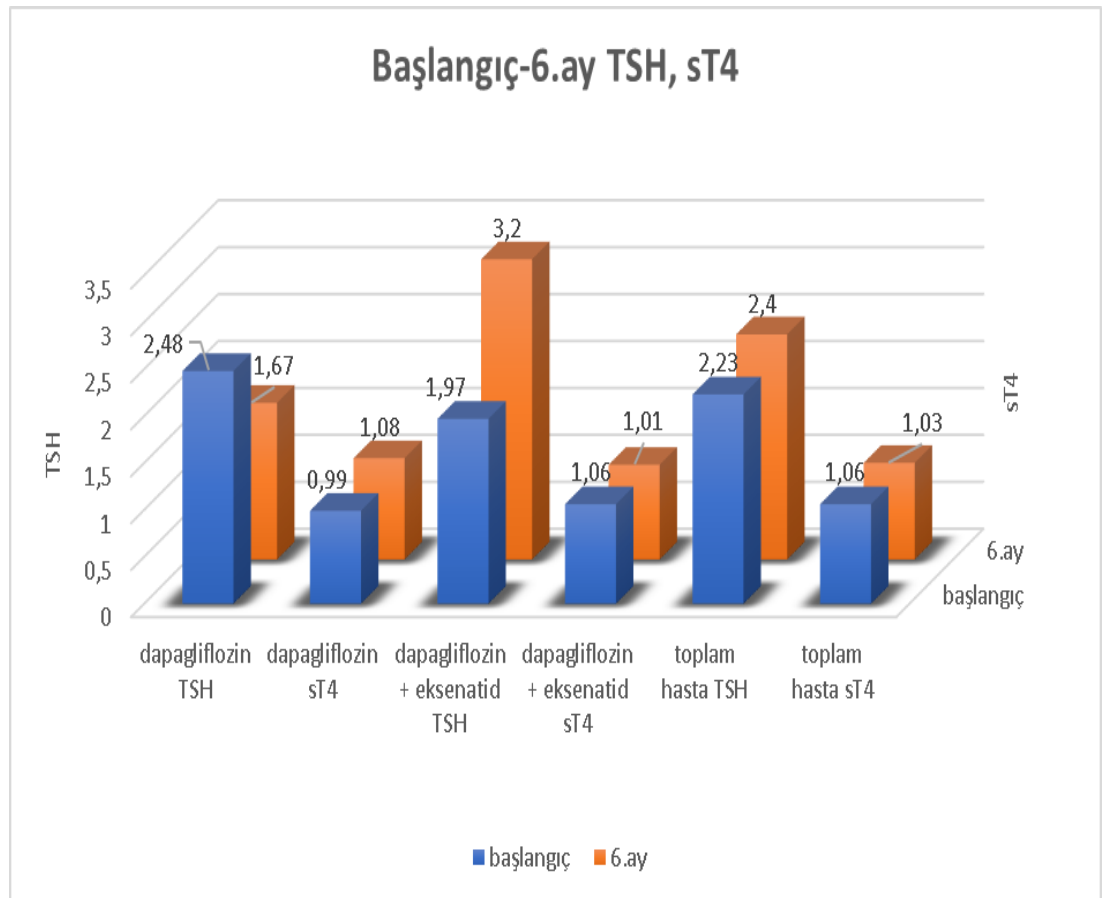
*p<0.05

^cMann Whitney U Test

^dPaired Samples Test

Olguların başlangıç HDL-K ölçümleri tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken (p>0.05), 6.ay HDL-K ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.048; p<0.05); Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların 6.ay HDL-K ölçümleri, Dapagliflozin tedavisi alan olgulardan daha yüksektir.

Olguların başlangıca göre 6.ay HDL-K ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05).



Şekil 4.21 : Başlangıç-6. ay TSH ve sT4 değerlerinin karşılaştırılması

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç TSH değeri 0.4mU/L'dir ile 17.9mU/L arasında ve ortalaması 2.48±3.86mU/L'dir. 6.ay TSH değeri 0.3mU/L ile 4.2mU/L arasında ve ortalaması 1.67±1.13mU/L'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay TSH ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Başlangıca göre 6.ayda TSH değerindeki değişim ortalama -0.80±3.33mU/L'dir.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç TSH değeri 0.1mU/ml ile 5.6mU/L arasında ve ortalaması 1.97±1.34mU/L'dir. 6. ay TSH değeri 0.6mU/L ile 26.2mU/L arasında ve ortalaması 3.20±5.73mU/L'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay TSH ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Başlangıca göre 6. ayda TSH değerindeki değişim ortalama 1.23±5.85mU/L'dir.

Dapagliflozin tedavisi alan olguların başlangıç sT4 değeri 0.8ng/dl ile 1.2ng/dl arasında ortalaması 0.99±0.14ng/dl'dir. 6. ay sT4 değeri 0.9ng/dl ile 1.4ng/dl arasında ortalaması 1.08±0.17ng/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay sT4 ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Başlangıca göre 6. ayda sT4 değerindeki değişim ortalama 0.09±0.20ng/dl'dir.

Dapagliflozin ve Eksenatid tedavisi alan olguların başlangıç sT4 değeri 0.9ng/dl ile 1.6ng/dl arasında ve ortalaması 1.06±0.14ng/dl'dir. 6. ay sT4 değeri 0.8ng/dl ile 1.2ng/dl arasında ve ortalaması 1.01±0.12ng/dl'dir. başlangıca göre 6.ay sT4 ölçümlerindeki değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Başlangıca göre 6. ayda sT4 değerindeki değişim ortalama -0.05±0.14 ng/dl'dir.

Toplama ilişkin değerlendirmede olguların başlangıç TSH değeri 0.1mU/ml ile 17.9mU/L arasında ve ortalaması 2.23±2.89mU/L'dir. 6. ay TSH değeri 0.3mU/L ile 26.2mU/L arasında ve ortalaması 2.40±4.04mU/L'dir. Başlangıç sT4 değeri 0.8ng/dl ile 1.6ng/dl arasında ve ortalaması 1.06±0.15ng/dl'dir. 6. ay sT4 değeri 0.8ng/dl ile 1.4ng/dl arasında ve ortalaması 1.03±0.14ng/dl'dir. Olguların başlangıca göre 6.ay TSH, sT4 ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.19 : Tedavi yöntemlerine göre TSH ölçümlerinin değerlendirilmesi

TSH ölçümleri		Tedavi		p
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Başlangıç ölçüm	Min/ Mak	0,4/ 17,9 (1,5)	0,1/ 5,6 (1,6)	^c 0,613
	(Medyan)			
	Ort±Ss	2,48±3,86	1,97±1,34	
6.ay ölçüm	Min/ Mak	0,3/ 4,2 (1,3)	0,6/ 26,2 (1,7)	^c 0,330
	(Medyan)			
	Ort±Ss	1,67±1,13	3,20±5,73	
	p	^e 0,351	^e 0,904	
Başlangıç-6.ay farkı	Min/ Mak	-13,7/ 1,1 (0,1)	-2,5/ 25 (-0,1)	^c 0,757
	(Medyan)			
	Ort±Ss	-0,80±3,33	1,23±5,85	

^cMann Whitney U Test

^eWilcoxon Signed Ranks Test

Olguların başlangıç ve 6.ay TSH ölçümleri tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Olguların başlangıca göre 6.ay TSH ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 4.20 : Tedavi yöntemlerine göre sT4 ölçümlerinin değerlendirilmesi

sT4 ölçümleri		Tedavi		<i>p</i>
		Dapagliflozin (n=20)	Dapagliflozin+ Eksenatid (n=20)	
Başlangıç ölçüm	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	0,8/ 1,2 (1)	0,9/ 1,6 (1,1)	^a 0,108
	<i>Ort±Ss</i>	0,99±0,14	1,06±0,14	
6.ay ölçüm	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	0,9/ 1,4 (1,1)	0,8/ 1,2 (1)	^a 0,327
	<i>Ort±Ss</i>	1,08±0,17	1,01±0,12	
	<i>p</i>	^d 0,144	^d 0,165	
Başlangıç-6.ay farkı	<i>Min/Mak (Medyan)</i>	-0,1/ 0,5 (0,1)	-0,3/ 0,2 (0)	^c 0,083
	<i>Ort±Ss</i>	0,09±0,20	-0,05±0,14	
	^a <i>Student t Test</i>	^c <i>Mann Whitney U Test</i>	^d <i>Paired Samples Test</i>	

Olguların başlangıç ve 6.ay sT4 ölçümleri tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Olguların başlangıca göre 6.ay sT4 ölçümlerindeki değişim tedavi yöntemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1.TARTIŞMA

Glisemik kontrolde en iyi sonucu elde etmek için sıklıkla antihiperglisemik ilaçların çeşitli kombinasyonları gerekmektedir. Kombinasyon tedavisinde kullanılabilecek en yeni ilaçların ikisi; glukagon benzeri peptid analogları (GLP-1A) ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleridir (SGLT2İ).

Diyabetik hastalarda uzun dönem glisemi düzeyinin gösterilmesinde, temel gösterge HbA1c düzeyidir (491-494). SGLT2İ'lerinin HbA1c üzerindeki etkileri, Current Medical Research and Opinion'da yayımlanan bir çalışmanın sonuçlarına göre; monoterapi ile 24. haftada dapagliflozinin HbA1c'de ortalama %0.89 düşüş, 24. haftada empagliflozinin HbA1c'de ortalama %0.86 düşüş, 26 haftada canagliflozinin HbA1c'de ortalama %1.03 düşüş sağladığı yönündedir (476). Drug Design, Development and Therapy'de yayımlanan sonuçlarda ise SGLT2İ'lerinin 12-52 haftada ortalama HbA1c'de sağladığı düşüşün ortalaması %0.54-1.45, AKŞ'deki düşüşün ortalaması ise 20-46mg olarak bildirilmiştir (477).

Chinese PLA General Hospital'da 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise; metformin tedavisi yanında diğer OAD'lerle kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarla, SGLT2İ ile metformin kombinasyonunun başarısı karşılaştırılmıştır. Birkaç metabolik değer ile değerlendirilen HbA1c, SGLT2İ ile metformin kombinasyonunda diğer kombinasyonlara göre önemli ölçüde daha fazla azalmıştır. HbA1c değeri çalışmada 52. haftadan sonra ($p=0.002$) ve 104. haftadan sonra ($p<0.002$) ölçülmüşken, 104.haftadan sonraki değerler daha iyi bulunmuştur (479).

2016 yılında Diabetes Research Centre, UK Leicester Üniversitesi'nde elektronik ortamda 3.Kasım.2015 tarihine kadar (≥ 24 hafta) canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalara ait kontrollü çalışmalar toplanmış ve toplamda meta analize 38 çalışma (23.997 katılımcı) dahil edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında tüm SGLT2İ'lerin HbA1c ve AKŞ'de düşüşe sebep olduğu tespit edilmiştir. Ve bu etki en fazla canagliflozinde görülmüştür (481).

2016 yılında National Center for Global Health and Medicine Kohnodai Hospital Japonya'da yapılan bir çalışmada da ise Nisan 2014-Kasım 2015 arasında SGLT2İ kullanan hastalar retrospektif olarak taranmış ve 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. HbA1c seviyeleri SGLT2 inhibitörlerinin başlamasından 1, 2, 3 ve 6 ay sonra önemli ölçüde azalmıştır (482).

Yine Japonya'da 2017 yılında aynı hastanede yapılan başka bir çalışmada ise Nisan 2014-Aralık 2016 arasında tip 2 DM tanısı ile kendisine 3 ay ve daha uzun süre SGLT2İ reçetelenen hastalar veri tabanından incelenmiştir. Sonunda 26 topogliflozin, 34 canagliflozin, 68 dapagliflozin, 27 empagliflozin ve 71 luseogliflozin ile tedavi edilen hasta tespit edilmiştir. Her SGLT2İ, farklı modellerde metabolik iyileşmeyi sağlamıştır. Hastaların AKŞ

değerlerinde iyileşme tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma; SGLT2İ'nin tip 2 diyabetli hastalarda glukoz metabolizmasını iyileştirdiğine kanaat getirilmiştir (489).

Bu çalışmalar ışığında biz de çalışmamızda hastalara SGLT2İ'den dapagliflozin 10mg/gün tedavisi uygulama yoluna gittik. İlaç piyasa çıkmadan önce etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek üzere 6.362 tip 2 diyabeti olan bireyler ile 13 adet çift kör, randomize, kontrollü klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda 4.273 birey dapagliflozin ile tedavi edilmiştir. Elde edilen sonuçlar ışığında dapagliflozin; monoterapi olarak veya metformin, glimepiride, metformin ve bir sülfonilüre, sitagliptin (metforminle veya metforminsiz) ya da insüline ilave tedavi olarak verildiğinde AKŞ düzeylerinde plasebo ile karşılaştırıldığında (-0.33mmol/L, 0.21mmol/L) [-6.0mg/dL ila 3.8mg/dL]) istatistiksel olarak anlamlı düşüşler meydana gelmiştir (-1.90mmol/L ila -1.20mmol/L [-34.2mg/dL ila -21.7mg/dL]). Glimepiride ve sitagliptine ilave olarak 10 mg dapagliflozin ile tedavi sonucunda 24. haftada 2 saatlik postprandiyal glukoz değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağlanmış olup bu etki 48. haftaya kadar devam etmiştir.

HbA1c düşüşü 102.haftaya kadar sürmüştür. (10 mg dapagliflozin ve plasebo için düzeltilmiş başlangıca göre ortalama değişiklik sırasıyla -%0.61 ve -%0.17'dir. Başlangıçta HbA1c değeri \geq %9.0 olan bireylerle gerçekleştirilen önceden tanımlanmış olan bir analizde 10 mg dapagliflozin ile tedavi sonucunda 24.haftada HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı düşüşler elde edilmiştir (monoterapi olarak: düzeltilmiş başlangıca göre ortalama değişiklik: 10 mg dapagliflozin ve plasebo için sırasıyla -%2.04 ve %0.19; metformine ilave tedavi olarak: düzeltilmiş başlangıca göre ortalama değişiklik: dapagliflozin ve plasebo için sırasıyla -%1.32 ve -%0.53'tür. Metformin, glimepirid, metformin ve bir sülfonilüre, sitagliptin (metforminle veya metforminsiz) ya da insüline ilave tedavi olarak dapagliflozin, plasebo alan bireyler ile karşılaştırıldığında 24 haftada HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağlamıştır ($p < 0.0001$).

Litaratürdeki başka bir çalışma da 2013 yılında uluslararası çok mekezli plasebo kontrollü yapılan bir çalışmadır. 1500mg metformin tedavisi alan hastalara ek olarak 2.5mg-5mg-10mg dapagliflozin alan 3 grup eklenmiş ve 4 grubun HbA1c, AKŞ ve vücut ağırlıkları karşılaştırılmıştır. Başlangıçta randomize edilen 546 hastanın 476'sı (%8.,2) 78 haftalık uzatma süresine devam edebilmiştir. Bunlardan 339'u (%71.2) 102 haftalık çalışmayı tamamlamıştır. Yalnızca metformin ile yetersiz kontrol edilen hastalarda (HbA1c ≥ 7 ve ≤ 10) 24 hafta boyunca tedavilerine dapagliflozin eklenirken plasebo ile kıyasla sırası ile 2.5mg-5mg-10mg dapagliflozin tedavileri ile HbA1c'deki düşüş %0.67 , %0.70 ve %0.84 idi. İlk 24 haftayı tamamlayan hastalar 102.haftaya kadar devam etmeye hak kazanmışlardır. İlk 24 hafta boyunca kurtarma tedavisi alan hastalar (öncelikle pioglitazon veya akarboz), 102 haftaya kadar kurtarma tedavisi almaya devam etmişlerdir. 78 haftalık uzatma döneminde hastalar, HbA1c değeri 24. ile 50.haftalar arasında $>$ %8.0, 50. ile 76.haftalar arasında $>$ %7.5 veya 76.haftadan sonra $>$ %7.0 olan hastalar da kurtarma ilacı almaya başlamışlar. Kurtarma tedavileriyle tüm gruptaki katılımcılara yeterli glisemik kontrol sağlanmıştır. Başlangıçta 546 randomize hastanın hepsinde ortalama HbA1c %8.06 idi. 102.haftada HbA1c'deki plasebo için ayarlanan bazal çizgiden değişiklik sırasıyla 2.5mg-5mg-10mg dapagliflozin için %-0.02, %-0.48, %-0.58 idi. AKŞ için bazal çizgiden düzeltilmiş ortalama değişim sırasıyla -1.58mmol/l, -1.47mmol/l, -1.36mmol/l'dir. Ve

bu çalışma ile edinilen sonuç 102 hafta boyunca tip 2 DM'li hastalarda yalnızca metformin ile yetersiz kontrol edilen hastalarda HbA1c ve AKŞ'de artmış hipoglisemi riski olmadan sürekli bir azalma sağlanmıştır (483).

Bizim çalışmamızda ise mevcut tedavilerine dapagliflozin 10mg/gün eklenmiş 20 hastanın sonuçlarına baktığımızda; olguların başlangıç, 3.ay ve 6.ay HbA1c değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Çünkü olgularda başlangıçtan 3.aya HbA1c değerlerindeki değişim %-0.1 ila %-5 arasındadır, artış gösteren olgu yoktur. Ortalama değişim %-1.56'dır. Başlangıçtan 6.aya HbA1c değerlerindeki değişim %-3.6 ila %0 arasındadır, artış gösteren olgu yoktur, en kötü sonuç HbA1c değerinin hiç değişmemesidir. Ortalama değişim %-1.48'dir. Ancak olguların 3.aydan 6.aya HbA1c değerlerinde azalma mevcutken bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Olgularda 3.aydan 6.aya HbA1c değerlerindeki değişim %-0.7 ila %2 arasında, ortalama %-0.01'dir. Yani olguların HbA1c değerlerindeki azalma ilk 3 ayda anlamlı derecede fazla iken ikinci 3 aylık dönemde daha az oranda devam etmiştir.

Sonuç olarak literatürdeki birçok çalışma incelendiğinde 10mg/gün dapagliflozinin 6 aylık tedavi sonunda HbA1c değeri %-0.85 ila %-2.04 arasındaki değerlerde değişim sağlamışken, bizim çalışmamızdaki hastalarda dapagliflozin tedavisi ile HbA1c değerlerindeki değişim %0 ila %-3.6 arasında, ortalama %-1.48 olarak literatür ile uyumlu bir başarı sağlamıştır.

Böylece başlangıca göre 6. ayda hastaların glisemik kontrollerinde (HbA1c değerlerinde) %50'sinde iyileşme (10 hasta), %15'inde kötüleşme (3 hasta) görülürken, %35 hastanın (7 hasta) durumunda değişim olmadığı saptanmıştır.

HbA1c değeri \geq %7 olan %85 (n=18) hastanın tedavinin 6. ayında %22.2'sinin (n=4) HbA1c değerleri <%7 olarak hesaplanmıştır. Yani başlangıçtaki HbA1c değeri <%7 olan hasta oranı %15'ten %40'a yükselmiştir. Buda dapagliflozinin, tedavinin 6. ayında HbA1c değerinin <%7 olma oranındaki artışı ve HbA1c değerinin \geq %7 olma oranındaki düşüşü başarılı hale getirmiştir.

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay AKŞ değerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Çünkü olgularda 10mg/gün dapagliflozinin 6 aylık tedavi sonunda AKŞ değerlerindeki değişim -279mg/dl ila 47mg/dl arasında, ortalama -55.35mg/dl'dir. Literatürdeki birçok çalışma incelendiğinde 10mg/gün dapagliflozinin AKŞ'de ortalama 34.2mg/dl azalma sağladığını düşünürsek bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin tedavisi literatür ile uyumlu bir başarı sağlamıştır.

Diyabette fazla kiloların verilmesi kan glukoz düzeylerinin kontrolünü kolaylaştırmakta ve ilaç gereksinimini azaltmaktadır. Araştırmalar tip 2 diyabet riskini %58 oranında düşürmek için vücut ağırlığının %7 oranında azaltmanın yeterli olacağını göstermektedir. Bu kaybedilen kilo, ideal kiloya gelmeyi sağlamayabilir ancak bireyde ve diyabetik risklerde olumlu değişiklikler meydana getirecektir (495).

Yapılan çalışmalar SGLT2İ ile tedavi edilen hastalarda 1-5 kg arasında kilo kaybı olduğunu göstermiştir. Bu kaybın 2/3'ü yağ dokusu kaybı iken,

1/3'ü sıvı kaybı olarak bildirilmiştir. Başlangıçta kilo kaybı diürece bağlı olmakta ancak, glukozüri ile günde 200-300 kalori kaybedilmektedir.

2016 yılında Diabetes Research Centre, UK Leicester Üniversitesi'nde elektronik ortamda 3.Kasım.2015 tarihine kadar (≥ 24 hafta) canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalara ait toplamda meta analize 38 çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında tüm SGLT2İ'nin vücut ağırlığında düşüş sağladığı görülmüştür (481).

2016 yılında National Center for Global Health and Medicine Kohnodai Hospital Japonya'da yapılan çalışmada da vücut ağırlığı, SGLT2 inhibitörlerinin başlamasından 1, 2, 3 ve 6 ay sonra önemli ölçüde azalmıştır (482).

Japonya'da 2017 yılındaki Nisan 2014-Aralık 2016 arasında tip 2 DM tanısı ile kendisine 3 ay ve daha uzun süre SGLT2İ reçetelenen hastaların veri tabanından çıkan sonuçlarda da hastaların vücut ağırlıklarında iyileşme tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma; SGLT2İ'nin tip 2 diyabetli hastalarda glukoz metabolizmasının iyileştirilmesine ek olarak vücut ağırlığını da iyileştirdiğini göstermiştir (489).

2018 yılında Diabetes Care Center, Jinnouchi Hospital Japonya'da yapılan çalışmada; Nisan 2014 ile Aralık 2015 arasında devam eden ilaçlarının yanı sıra SGLT2İ başlanan 175 hasta kaydedilip 148 hasta analize alınmıştır. 4 haftalık tedaviden sonra vücut ağırlığında 1.04 ± 1.18 kg ($p < 0.01$), toplam yağ miktarında 0.6 ± 1.19 kg ($p < 0.01$) ve vücut yağ yüzdesinde $\%0.4 \pm 1.4$ ($p < 0.01$) azalma tespit edilmiştir (480).

Bu çalışmalar ışığında çalışmamızda kullandığımız dapagliflozin, piyasa çıkmadan önce etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek üzere yapılan klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlar ışığında ise dapagliflozin; monoterapi olarak veya metformin, glimepiride, metformin ve bir sülfonilüre, sitagliptin (metforminle veya metforminsiz) ya da insüline ilave tedavi olarak verildiğinde metformin, glimepirid, metformin ve bir sülfonilüre, sitagliptin (metforminle veya metforminsiz) veya insüline ilave olarak 10mg dapagliflozin, 24.haftada beden ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlamıştır ($p < 0.0001$). Bu etkiler uzun süreli çalışmalarda korunmuştur. 48.haftada, plaseboya kıyasla sitagliptine ilave tedavi olarak (metforminle veya metforminsiz) dapagliflozin için fark -2.22 kg'dır. 102.haftada, plaseboya kıyasla metformine ilave tedavi olarak veya plaseboya kıyasla insüline ilave olarak dapagliflozin için fark sırasıyla -2.14 ve -2.88 kg'dır. Aktif kontrollü bir eşdeğerlik çalışmasında metformine ilave tedavi olarak dapagliflozin, glipizide kıyasla 52.haftada vücut ağırlığında -4.65 kg'lık istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p < 0.0001$) ile sonuçlanmış ve bu, 104. ve 208.haftada korunmuştur (sırasıyla -5.06 kg ve -4.38 kg).

2013 yılında 1500mg metformin tedavisi alan hastalara ek olarak 2.5mg-5mg-10mg dapagliflozin alan 3 grup eklenmiş ve 4 grubun incelendiği çalışmada elde edilen sonuç ise; toplam vücut ağırlığı için kurtarma tedavisi sonrası verileri hariç tutulduğunda düzeltilmiş ortalama değer bazal çizgiden 0.67 kg düşüştür (-2.16 kg ile -3.38 kg arası) (483).

2014 yılında İsviçre'de yapılan tip 2 DM tanılı metformin ile yetersiz glisemik kontrolü olan 182 hastanın tedavisine dapagliflozin eklendikten sonra 24.,78. ve 102.haftalarda metabolik değerlerinin incelendiği

çalışmada çalışmayı tamamlayan 140 hastanın ağırlığında 4.54kg, bel çevresinde 5.0cm ve yağ kütleinde 2.8kg azalma görülmüştür (484).

Diğer bir çalışmada 2017 yılında Japonya'da obez tip 2 DM'li nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı olan hastalara 5mg/gün dapagliflozin tedavisi eklenerek dapagliflozin ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. 16 hasta 24 hafta boyunca takip edildikten sonra dapagliflozinin karaciğer testlerinde düzelme sağlamanın yanında dapagliflozinle hastalarda VKİ'nde ($p<0.01$), bel çevresinde ($p<0.01$) ve bel-kalça oranında ($p<0.01$) belirgin düşüşler görülmüştür. Vücut bileşimindeki değişiklikler ise, yağsız kütle veya toplam vücut suyunda değişiklik olmadan, vücut yağ kütleinde ($p<0.01$) ve vücut yağ oranında ($p<0.01$) azalmaydı. Sonuçta dapagliflozin, tip 2 DM ile ilişkili NASH hastalarında karaciğer testlerinde ve metabolik değişkenlerde iyileşmelerle birlikte ortaya çıkan, muhtemelen viseral yağda bir azalma olan vücut kompozisyonundaki gelişmelerle ilişkili bulunmuştur (486).

Çalışmamızdaki olguların başlangıç, 3.ay ve 6.ay VKİ değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.014$; $p<0.05$). Çünkü olgularda başlangıçtan 3.aya VKİ değerlerindeki değişim $-3.5\text{kg}/\text{m}^2$ ile $1.6\text{kg}/\text{m}^2$ arasında, ortalama $-0.93\text{kg}/\text{m}^2$, başlangıçtan 6.aya VKİ değerlerindeki değişim $-4.9\text{kg}/\text{m}^2$ ile $1.5\text{kg}/\text{m}^2$ arasında, ortalama $-1.16\text{kg}/\text{m}^2$ 'dir. Ancak olguların 3.aya göre 6.ay VKİ değerlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olgularda 3.aydan 6.aya VKİ değerlerindeki değişim $-2.6\text{kg}/\text{m}^2$ ile $1.6\text{kg}/\text{m}^2$ arasında, ortalama $-0.23\text{kg}/\text{m}^2$ 'dir. Yani olguların VKİ değerlerindeki azalma ilk 3 ayda anlamlı derecede fazla iken ikinci 3 aylık dönemde daha az oranda devam etmiştir.

Sonuç olarak literatürdeki birçok çalışma incelendiğinde 10mg/gün dapagliflozinin 6 aylık tedavi sonunda VKİ değeri yerine daha çok vücut ağırlığındaki değişim değerlendirilmişken, varolan sınırlı çalışmaya göre ortalama $-0.9\text{kg}/\text{m}^2$ değişim sağlamış, bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin tedavisi ile VKİ değerlerindeki değişim $-4.9\text{kg}/\text{m}^2$ ile $1.5\text{kg}/\text{m}^2$ arasında, ortalama $-1.16\text{kg}/\text{m}^2$ olarak literatür ile uyumlu bir başarı sağlanmıştır.

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay vücut ağırlığı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Çünkü olgularda 10mg/gün dapagliflozinin 6 aylık tedavi sonunda vücut ağırlığı ölçümlerindeki değişim -12.1kg ile 4.3kg arasında, ortalama -3.51kg 'dir. Literatürdeki birçok çalışma incelendiğinde 10mg/gün dapagliflozinin vücut ağırlığında 1-5kg azalma sağladığını düşünürsek bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin tedavisi literatür ile uyumlu bir başarı sağlamıştır.

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay VYO (vücut yağ oranı) (%) ölçümlerinde azalma görülmüş ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmaya yetmemiştir ($p>0.05$). Çünkü olgularda 10mg/gün dapagliflozinin 6 aylık tedavi sonunda VYO ölçümlerindeki değişim $\%-3.8$ ile $\%2.8$ arasında, ortalama $\%-0.65$ 'dir. Literatüre göre 10mg/gün dapagliflozin ile tedavi sonucu VYO'da azalmalar beklenirken bu oranın verildiği yeterli çalışma yoktur, ancak varolan çalışmalarda ortalama $\%-0.4$ değişim görülmüştür. Buna göre bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin tedavisi ile VYO'daki değişim literatür ile uyumludur.

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay VY (vücut yağ miktarı) ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$; $p<0.01$). Çünkü olgularda 10mg/gün dapagliflozinin 6 aylık tedavi sonunda VY ölçümlerindeki değişim -6.4kg ila 2.6kg arasında, ortalama -1.68kg'dır. Litaratüre göre 10mg/gün dapagliflozin ile tedavi sonucu VY'da anlamlı azalmalar beklenirken bu oranın verildiği yeterli çalışma yoktur, ancak varolan çalışmalarda -1.48kg ila -2.68kg arasında değişim görülmüştür. Buna göre bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin tedavisi ile VY'daki değişim litaratür ile uyumlu bir başarı sağlamıştır.

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay ABDY (abdominal yağ miktarı) ölçümlerinde azalma görülmüş ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmaya yetmemiştir ($p>0.05$). Çünkü olgularda 10mg/gün dapagliflozinin 6 aylık tedavi sonunda ABDY ölçümlerindeki değişim -3.1kg ila 2kg arasında, ortalama -1.68kg'dır. Litaratüre göre 10mg/gün dapagliflozin ile tedavi sonucu ABDY'de azalmalar beklenirken bu oranın verildiği yeterli çalışma yoktur. Buna göre bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin tedavisi ile ABDY'deki azalmanın yeterliliği net değildir ve bu konuda daha çok çalışma yapılması umulmaktadır.

Diyabette görülen dislipideminin temel özellikleri orta derecede bir hipertrigliseridemi (genellikle 1.5 ila 3 kat artmış) ve azalmış HDL-K (genellikle %10-20)'dür. Genellikle toplam LDL-K düzeyleri, aynı popülasyonda yer alan diyabeti olmayan kişilerden kantitatif olarak farklı değildir (490).

SGLT2İ'lerinin lipid profili üzerindeki etkilerine bakacak olursak; yapılan çalışmalarda canagliflozin tedavisi ile LDL-K ve HDL-K düzeylerinde artış (472-474), dapagliflozin tedavisi ile de trigliserit düzeylerinde düşüşler saptanmıştır. Genel kanı ise lipid profilindeki olumlu düzelmelerin kilo kaybından bağımsız olduğu şeklindedir (475).

2016 yılında Diabetes Research Centre, UK Leicester Üniversitesi'nde 3.Kasım.2015 tarihine kadar (≥ 24 hafta) canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalara ait meta analize 38 çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında yine tüm SGLT2İ'lerin HDL-K ve LDL-K'de artışa sebep olduğu tespit edilmiştir (481).

2016 yılında National Center for Global Health and Medicine Kohnodai Hospital Japonya'da yapılan bir çalışmada ise Nisan 2014-Kasım 2015 arasında SGLT2İ kullanan hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin başlamasından 1, 2, 3 ve 6 ay sonra serum HDL-K, trigliserit, LDL-K ve nonHDL-K seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (482).

Yine Japonya'da 2017 yılında aynı hastanede yapılan Nisan 2014-Aralık 2016 arasında tip 2 DM tanısı ile kendisine 3 ay ve daha uzun süre SGLT2İ reçetelenen hastaların veri tabanı incelendiğinde hastaların trigliserid ve HDL-K değerlerinde iyileşme tespit edilirken, LDL-K seviyeleri tedaviden anlamlı olarak etkilenmemiştir (489).

Bizim çalışmamızda kullandığımız dapagliflozin, piyasa çıkmadan önce etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek üzere yapılan klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlar ışığında ise plaseboya kıyasla 10mg dapagliflozin ile lipid panelindeki başlangıca göre ortalama değişim yüzdesi; total kolesterol %0.0'a karşı %2.5; HDL-K % 2.7'ye karşı %6.0; LDL-K -%1.0'a karşı %2.9; trigliseridler -%0.7'ye karşı -%2.72'dir (478).

2017 yılında çok merkezli bir çalışmada ise tip 2 DM'li 80 hastanın 40 tanesinin tedavisine dapagliflozin, 40 tanesinin tedavisine sitagliptin eklenmiştir. Yeni tedavilerin kardiyometabolik markerlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmanın dapagliflozin ayağını incelersek; dapagliflozin, vücut ağırlığını ve plazma trigliseritlerini önemli ölçüde azaltmıştır. HDL-K ve apo AI artmıştır. Dapagliflozin LDL-K ve apolipoprotein (apo) B'yi anlamlı bir şekilde değiştirmemiştir ancak sd LDL-K %20 azalmış ve lb LDL-K %18 artmıştır. Yani aslında olan dapagliflozin etkili bir aterojenik olan sd LDL-K'ü baskılamış ve daha az aterojenik lb LDL-C konsantrasyonları artırmıştır (487).

Yine 2017'de uluslararası çok merkezli başka bir dapagliflozinin lipid paneli üzerindeki etkisini araştıran plasebo kontrollü çalışmada; tip 2 DM'li tedavisine 10mg/gün dapagliflozin eklenmiş 2.237 hasta ve 2.164 kontrol hastası 24 hafta incelenmiştir. Çalışmanın sonunda; nonHDL-K, LDL-K ve HDL-K seviyelerinde küçük artışlar görülmüşken, trigliserit düzeyindeki etkiler tutarsızdır (488).

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Çünkü olgularda 10mg/gün dapagliflozinin 6 aylık tedavi sonunda total kolesterol değerlerindeki değişim -39mg/dl ile 50mg/dl arasında, ortalama 2.10mg/dl, trigliserid değerlerindeki değişim -420mg/dl ile 141mg/dl arasında, ortalama -33.95mg/dl, LDL-K değerlerindeki değişim -47mg/dl ile 47mg/dl arasında, ortalama 1.22mg/dl, HDL-K değerlerindeki değişim -7mg/dl ile 8mg/dl arasında, ortalama 0.50mg/dl'dir. Litaratürdeki birçok çalışma incelendiğinde 10mg/gün dapagliflozinin lipid paneli üzerinde farklı sonuçlar çıkmış çalışmaların olduğunu görebiliriz. Ancak temel olarak beklenen; total kolesterol, LDL-K ve HDL-K değerlerinde artma, trigliserid değerlerinde azalmadır ve değişim miktarları değişkendir. Bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin tedavisi ile total kolesterol, LDL-K ve HDL-K ortalama değerinde minimal artma, trigliserid ortalama değerinde minimal azalma görülmüş ancak yeterli bulunmamıştır bu sebepten dapagliflozinin çalışmamızdaki hastalar üzerinde litaratürdeki kadar etkili olup olmadığı net değildir.

Yakın dönemde yapılan 3 çalışmada da; SGLT2 inhibitörleri, plazma insülin sekresyonunu ve c-peptid düzeyi azaltırken, plazma glukagon düzeylerini ise arttırdığı bildirilmiştir (515-517).

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay insülin değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$; $p<0.01$), c-peptid değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Çünkü olgularda 10mg/gün dapagliflozinin 6 aylık tedavi sonunda insülin değerlerindeki değişim -72.5 μ U/ml ile 0.6 μ U/ml, ortalama -10.8 μ U/ml'dir. C-peptid değerlerindeki değişim -4.9ng/ml ile 68.6ng/ml, ortalama 3.69ng/ml'dir. Litaratürde birçok çalışma incelendiğinde 10mg/gün dapagliflozinin insülin ve c-peptid düzeyinde azalma sağladığını düşünürsek bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin tedavisi ile insülin düzeyinin ortalamasında azalma litaratür ile uyumlu bulunmuştur. Ancak çalışmamızdaki c-peptid düzeyinin ortalamasındaki artış litaratür ile uyumsuzdur.

Çalışmamızın 2. grubunda, tedavilerine dapagliflozin 10mg/gün + eksenatid (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg s.c. olacak şekilde) kullanan 20 hasta mevcuttu. Eksenatid, inkretinmimetik olan glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti olan ilaç grubundan birisidir. GLP-1A'ları; GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β-hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, α-hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür.

GLP-1 tip 2 DM'li olan hastalarda birden fazla metabolik etki göstermektedir. Tip 2 DM'li hastalarda, GLP-1 infüzyonu glukoz bağımlı insülin sekresyonunu iyileştirmiş, plazma glukoz konsantrasyonlarını azaltmış ve açlık durumundaki ve post-prandiyal plazma glukoz düzeylerini ve HbA1C düzeylerini azaltmıştır. GLP-1A (liraglutide, exenatide günlük, exenatide haftada bir veya lixisenatide) kapsayan klinik çalışmalarda sadece metformin ile beraber veya metformin + sulfonilüre/glitazon tedavisinin 24/26/30 haftayı içeren çalışmalarda birbirine benzer oranlarda HbA1c (%0.6–1.9) düzeylerinde azalma sağlanmışlardır (500).

2016 yılında Annals of Internal Medicine'da yayınlanan bir meta analize 34 çalışma (21.126 katılımcı) dahil edilmiş ve sonuçları yayınlanmıştır. Çalışmalardaki hastalara albiglutid, dulaglutid, haftada bir kez exenatid, semaglutid ve taspoglutid tedavisi uygulanıp 24 hafta takip edilmiştir. Sonuçlarda; plasebo ile karşılaştırıldığında, haftada bir kez GLP-1A'ların tümü HbA1c'yi ve AKŞ'yi azaltmıştır. Haftada bir kez diğer GLP-1A'larla karşılaştırıldığında HbA1c azalmasındaki en büyük farklar; dulaglutid 1.5mg, haftada bir kez exenatid ve taspoglutid 20mg arasındadır (%-0.4, %-0.2, %-0.7) (501).

Biz çalışmamızda hastaların tedavilerine dapagliflozin 10mg/gün yanında GLP-1A'dan eksenatidi (4 hafta süreyle günde iki kez 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez 10µg s.c. olacak şekilde) ekledik (498). Eksenatid, glukoz bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırır. İnsülinotropik etkileri plazma glukozu yaklaşık 72mg/dl'de baskılanır. GLP-1 gibi eksenatid tip 2 diyabetli hastalarda; AKŞ'yi azaltır, postprandiyal hiperglisemiyi azaltır, birinci faz insülin yanıtını düzeltir, uygunsuz yüksek glukagon sekresyonunu baskılar, β-hücre iş yükünü azaltır, β-hücre duyarlılığını iyileştirir (500).

Mart 2008-Mart 2014 arasında, 71 merkezli, prospektif, oral hipoglisemik ajanlarla suboptimal kontrol sağlanabilen tip 2 DM'li Koreli hastalar üzerinde yapılmış, 2017 yılında yayınlanmış bir çalışmada; hastalara günde iki kez 5-10µg eksenatid tedavisi uygulanmış ve 20 hafta takip edilmiştir. Hastaların eksenatid tedavisinden önceki ve sonraki HbA1c, ve AKŞ'leri incelenmiştir. Eksenatid ile 20 hafta tedaviden sonra, ortalama HbA1c %8.4'ten %7.7'ye düşmüştür (her ikisi de p<0.001). Bazal glukoz ve HbA1c düzeyi yüksek olan denekler, glukoz seviyesinde daha büyük bir azalma ile bağımsız bir ilişki göstermiştir. Ek olarak, 5 yıldan kısa süren diyabet süresi, glukoz seviyesindeki iyileşme için bağımsız bir belirleyiciydi. Sonuç olarak, kısa etkili eksenatid oral hipoglisemik ajanlarla suboptimal olarak kontrol edilen tip 2 DM'li hastalarda önemli bir glukoz azalması göstermiştir (504).

Başka bir çalışmada da Kasım 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında 6 ay eksenatid kullanan tip 2 DM'li hastalar retrospektif olarak toplanmıştır. Bu çalışma Dubai Hastanesi'nde yapılmış, 2017 yılında yayınlanmıştır.

Çalışmada hastaların HbA1c değerleri değerlendirildiğinde ekstenatid ile 6 ay tedaviden sonra HbA1c %0.47 oranında (p=0.055) azalma görülmüştür (505).

2016 yılında çok merkezli olup 16 yaşından büyük, 295 tip 2 DM tanılı metformin yada sülfanilüre kullanan hasta dahil edilmesiyle yapılmış bir çalışmada da ekstenatidin hastaların glisemik kontrolleri ve vücut ağırlıklarına etkisi değerlendirilmiştir. Hastaların %46'sı (136 hasta) çalışmayı tamamlamıştır. Hastalar 6 yıl haftada bir ekstenatid tedavisi almışlardır. Tedavi öncelikle ilk 30 hafta ya haftada 1 kez 2mg yada günde 2 kez 10µg ekstenatid almış sonrasında tüm hastaların tedavisi haftada 1 kez 2mg ekstenatid şeklinde devam etmiştir. 6 yıl sonra hastaların HbA1c'lerinde ortalama %1.6 azalma görülmüştür. Hastaların %46.3'ünün HbA1c'leri <%7, %33.1'inin HbA1c'leri ≤%6.5 olarak tespit edilmiştir. Hastaların AKŞ'leri ortalama 28mg/dl azalmıştır. Sonuç olarak; ekstenatid 6 yıla kadar tedaviye devam eden hastalarda glisemik kontrolde klinik olarak anlamlı, sürekli iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir (506).

Ekstenatid ile ilgili bu bilgiler ışığında, bizim çalışmamızda da 2.grup 20 hastanın tedavilerine dapagliflozin yanına ilk 1 ay günde 2 kez 5µg ve sonraki 5 ay günde 10µg s.c. ekstenatid eklenmiştir. Çalışmamızdaki elde edilen sonuçlar literatürdeki sonuçlar ışığında değerlendirilebilirken, değerlerin değişim oranı literatürde dapagliflozin + ekstenatid kombinasyon tedavisi verilen olguların olduğu çalışmaların sınırlı olması ve olan çalışmalarda ise ekstenatidin haftada bir kez 2mg şeklinde verilmesi sebebi ile kıyaslamadaki oranlar anlamlı değildir. Çalışmamızdaki sonuçlara baktığımızda; olguların başlangıç, 3.ay ve 6.ay HbA1c değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Çünkü olgularda başlangıçtan 3.aya HbA1c değerlerindeki değişim %-4.8 ila %0.8 arasında, ortalama %-1.38, başlangıçtan 6.aya HbA1c değerlerindeki değişim %-5 ila %1 arasında, ortalama %-1.46'dır. Ancak olguların 3.aydan 6.aya HbA1c değerlerinde azalma mevcutken bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Olgularda 3.aydan 6.aya HbA1c değerlerindeki değişim %-1.8 ila %0.9 arasında, ortalama %-0.22'dir. Yani olguların HbA1c ölçümlerindeki azalma ilk 3 ayda anlamlı derecede fazla iken ikinci 3 aylık dönemde daha az oranda devam etmiştir.

Sonuç olarak literatürdeki birçok çalışma incelendiğinde 10mg/gün dapagliflozin + ilk 1 ay günde 2 kez 5µg ve sonraki 5 ay günde 10µg s.c.ekstenatid 6 aylık tedavi sonunda HbA1c değerinin anlamlı şekilde azalması beklenmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastalarda dapagliflozin + ekstenatid tedavisi ile HbA1c değerlerindeki değişim %-5 ila %1 arasında, ortalama %-1.46 olarak literatür ile uyumlu bir başarı sağlanmıştır.

Böylece başlangıca göre 6. ayda hastaların glisemik kontrollerinde (HbA1c değerlerinde) %35'inde iyileşme (7 hasta), %5'inde kötüleşme (1 hasta) görülürken, %60 hastanın (12 hasta) durumunda değişim olmadığı saptanmıştır.

HbA1c değeri ≥%7 olan %85 (n=12) hastanın tedavinin 6. ayında %16.7'sinin (n=3) HbA1c değerleri <%7 olarak hesaplanmıştır. Yani başlangıçtaki HbA1c değeri <%7 olan hasta oranı %15'ten %25'e yükselmiştir. Buda dapagliflozin + ekstenatidin, tedavinin 6. ayında HbA1c değerinin <%7 olma oranındaki artışı ve HbA1c değerinin ≥%7 olma oranındaki düşüşü başarılı hale getirmiştir.

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay AKŞ değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Çünkü olgularda dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonunda AKŞ değerlerindeki değişim -144mg/dl ile 73mg/dl arasında, ortalama -10.20mg/dl'dir. Litaratürdeki birçok çalışma incelendiğinde dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonucu azalmalar beklenmektedir. Buna göre bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin + eksenatid tedavisi ile AKŞ'deki değişim litaratür ile uyumlu bir başarı sağlamıştır.

GLP-1 reseptör agonistleri kan glukoz düzeyini düşürmenin yanı sıra vücut ağırlığının azaltılmasında da etkilidirler. GLP-1'in intravenöz uygulaması obez ve normal insanlarda doza bağımlı olarak gıda alınımını azalttığı ve mide boşalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (325). GLP-1'in iştahı azaltması nedeniyle GLP-1 türevi ilaçlar obezite tedavisinde kullanılmasına izin verilmiştir. Hastalarda ortalama 2-4kg kadar kilo kaybı sağlamaktadır (323). ABD'de 2016 yılında liraglutid ile diyabetli ve diyabetsiz hastalarda kilo kaybı etkileri için çalışılmıştır. Başlangıçta tip 2 diyabette glisemik kontrol için pazarlanan GLP-1A'nin, tip 2 diyabetli ve diyabetsiz hastalarda ağırlık azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Liraglutide şu anda obezite tedavisi için FDA tarafından onaylanan tek GLP-1'dir (501).

Mart 2008-Mart 2014 arasında, 71 merkezli, prospektif, oral hipoglisemik ajanlarla suboptimal kontrol sağlanabilen tip 2 DM'li Koreli hastalar üzerinde yapılmış, 2017 yılında yayınlanmış olan çalışmada; hastalara günde iki kez 5-10µg eksenatid tedavisi uygulanmış ve 20 hafta takip edilmişti. Eksenatid ile 20 hafta tedaviden sonra, ortalama vücut ağırlığı 83.4kg'dan 80.2kg'a düşmüştür (her ikisi de $p<0.001$). Sonuç olarak, kısa etkili eksenatid oral hipoglisemik ajanlarla suboptimal olarak kontrol edilen tip 2 DM'li hastalarda önemli bir vücut ağırlığı azalması göstermiştir (504).

Kasım 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında 6 ay eksenatid kullanan tip 2 DM'li hastalar ile Dubai Hastanesi'nde yapılan ve 2017 yılında yayınlanan çalışmada eksenatid ile 6 ay tedaviden sonra vücut ağırlığı ortalama 5.6kg ($p<0.001$) azalmıştır. Ve bu çalışma da, kilo kaybının eksenatid ile yüksek derecede önemli olduğunu göstermiştir (505).

Eksenatidin; kilo buna bağlı VKİ azalmasının yanı sıra adipoz doku dağılımı üzerinde de etkisi vardır. Bu etki üzerine bir çalışmada; yeni tanı konmuş 20 obez tip 2 diyabetik hasta ele alınmış ve 2 aylık metformin yıkama tedavisi, 6 aylık eksenatid tedavisi ve 6 aylık glarjin tedavisi sırasıyla önceki metformin ile birlikte verilmiştir. Adipoz dağılımı anatomiye göre bilgisayarlı tomografi ile ölçülmüş ve glukolipid metabolik parametreleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmanın bizi ilgilendiren kısmındaki sonuçlara bakarsak metformin + eksenatid tedavisi aldıkları 6 aylık sürede hastaların VAT ve VAT/SAT (TAT) oranı düşmüştür. Sonuç olarak eksenatidin, obez tip 2 diyabet hastaları için adipoz doku dağılımı yönündeki ideal bir tedavi yöntemi olduğu kanısına varılmıştır (507).

Çalışmamızdaki olguların başlangıç, 3.ay ve 6.ay VKİ değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Çünkü olgularda başlangıçtan 3.aya VKİ değerlerindeki değişim -3.5kg/m² ile 1.6kg/m² arasında, ortalama -1.51kg/m², başlangıçtan 6.aya BMI değerleri değişim -4.9kg/m² ile 1.5kg/m² arasında, ortalama -2.09kg/m²'dir. Ancak olguların 3.aya göre 6.ay VKİ değerlerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olgularda 3.aydan

6.aya VKİ değerlerindeki değişim $-2.6\text{kg}/\text{m}^2$ ile $1.6\text{kg}/\text{m}^2$ arasında, ortalama $-0.57\text{kg}/\text{m}^2$ 'dir. Yani olguların VKİ değerlerindeki azalma ilk 3 ayda anlamlı derecede fazla iken ikinci 3 aylık dönemde daha az oranda devam etmiştir.

Sonuç olarak literatürdeki birçok çalışma incelendiğinde dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonunda VKİ değerinin anlamlı şekilde azalması beklenmektedir. Bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin + eksenatid tedavisi ile VKİ değerlerindeki değişim $-5.3\text{kg}/\text{m}^2$ ile $0.6\text{kg}/\text{m}^2$ arasında, ortalama $-2.09\text{kg}/\text{m}^2$ olarak literatür ile uyumlu bir başarı sağlanmıştır.

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay vücut ağırlığı ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Çünkü olgularda dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonunda vücut ağırlığı ölçümlerindeki değişim -12.5kg ile 1.5kg arasında, ortalama -5.27kg 'dır. Literatürdeki birçok çalışma incelendiğinde dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi vücut ağırlığı ölçümünün anlamlı şekilde azalması beklenmektedir. Bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin + eksenatid tedavisi literatür ile uyumlu bir başarı sağlamıştır.

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay VYO (vücut yağ oranı) (%) ölçümlerinde azalma görülmüş ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmaya yetmemiştir ($p>0.05$). Çünkü olgularda dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonunda VYO ölçümlerindeki değişim $\%-7.5$ ile $\%4.5$ arasında, ortalama $\%-1.54$ 'dir. Literatüre göre dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonucu VYO'da azalma beklenmektedir. Buna göre bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin + eksenatid tedavisi ile VYO'daki azalma literatür ile uyumlu iken oran bakımından yetersiz kalmış ve ortalama azalma oranının literatürle uyumu net değildir.

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay VY (vücut yağ miktarı) ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$; $p<0.01$). Çünkü olgularda dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonunda VY ölçümlerindeki değişim -10.4kg ile 5.7kg arasında, ortalama -2.99kg 'dır. Literatüre göre dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonucu VY'da azalma beklenmektedir. Buna göre bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin + eksenatid tedavisi ile VY'daki değişim literatür ile uyumlu bir başarı sağlamıştır.

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay ABDY (abdominal yağ miktarı) ölçümlerinde azalma görülmüş ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmaya yetmemiştir ($p>0.05$). Çünkü olgularda dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonunda ABDY ölçümlerindeki değişim -5.8kg ile 6.9kg arasında, ortalama -1.20kg 'dır. Literatüre göre dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonucu ABDY'de azalmalar beklenmektedir. Buna göre bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin + eksenatid tedavisi ile ABDY'deki azalma literatür ile uyumlu iken oran bakımından yetersiz kalmış ve ortalama azalma oranının literatürle uyumu net değildir.

Eksenatidin lipid profili üzerinde etkisi konusunda fikir sahibi olmak için, ABD'de yapılmış 2012 yılında yayınlanmış olan bir çalışmaya bakarsak; tip 2 DM'li 211 hastaya haftada 1 kez veya günde 2 kez eksenatid tedavisi 30 hafta boyunca verilmiş ve sonrasında kardiyovasküler risk değerlendirilmesi yapılmıştır. Sonuçta; trigliseritler, LDL-K ve yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein hem haftada bir kez, hem de günde iki kez exenatid rejimlerinde

azalmıştır ($p<0.05$). Haftada bir kez exenatid, glisemik gelişme ve kilo kaybından bağımsız olarak apolipoprotein B'yi ve apolipoprotein B/apolipoprotein A1 oranını ($p<0.05$) düşürmüştür. Yani eksenatid, bir dizi kardiyovasküler risk markerını önemli ölçüde iyileştirmiştir ve haftada bir kez exenatid ile tedavi edilen hastalar, genellikle glisemik iyileşme ve kilo kaybından bağımsız olarak günde iki kez hemen salınan exenatidten daha büyük bir tepki ortaya çıkarmıştır. Çalışmanın sonucunda eksenatidin glisemik kontrolü iyileştirmesine ek olarak, lipid ve lipoprotein metabolizmasında ve sistemik enflamasyonun azalmasında olumlu değişiklikler yarattığı anlaşılmıştır (508).

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay total kolesterol, trigliserid, LDL-K, HDL-K değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Çünkü olgularda dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonunda total kolesterol değerlerindeki değişim -55mg/dl ile 77mg/dl arasında, ortalama -5.95mg/dl, trigliserid değerlerindeki değişim -156mg/dl ile 234mg/dl arasında, ortalama -3.32mg/dl, LDL-K değerlerindeki değişim -46mg/dl ile 39mg/dl arasında, ortalama -8mg/dl, HDL-K değerlerindeki değişim -19mg/dl ile 11mg/dl arasında, ortalama 0.90mg/dl'dir. Litaratürdeki birçok çalışma incelendiğinde dapagliflozin + eksenatid lipid paneli üzerinde farklı sonuçlar çıkmış çalışmaların olduğunu görebiliriz. Ancak temel olarak beklenen; trigliserid değerlerinde azalma ve HDL-K değerlerinde artmadır çünkü hem dapagliflozin hemde eksenatid trigliserid değerini azaltır ve HDL-K değerini artırır. Bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin + eksenatid tedavisi ile trigliserid ortalama değerinde minimal azalma ve HDL-K ortalama değerinde minimal artma görülmüştür ancak bu değişimler yeterli bulunmamış bu sebepten litaratür ile uyum net değildir. Litaratüre göre dapagliflozin tedavisi ile total kolesterol ve LDL-K değerlerinde artma, eksenatid tedavisi ile azalma beklendiği için dapagliflozin + eksenatid tedavisinin total kolesterol ve LDL-K üzerindeki etkisi net değildir. Bizim çalışmamızda da total kolesterol değerinin ortalaması minimal azalmış ve LDL-K değerinin ortalaması minimal artmıştır ancak iki değerde de değişim anlamsız derecede düşüktür.

İnsülin ve c-peptid düzeyine bakarsak da, 2012'de Çin'de yapılmış bir çalışmaya göre GLP-1A'ları hem insülin sekresyonunu hem de c-peptid düzeyini arttırmaktadır (518).

Çalışmamızdaki olguların başlangıca göre 6.ay insülin değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.033$; $p<0.05$), c-peptid değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Çünkü olgularda dapagliflozin + eksenatid 6 aylık tedavisi sonunda insülin değerlerindeki değişim -35.5 μ U/ml ile 10.1 μ U/ml arasında, ortalama -8.99 μ U/ml'dir. C-peptid değerlerindeki değişim -12.8ng/ml ile 2.4ng/ml arasında, ortalama -0.94ng/ml'dir. Litaratürde birçok çalışma incelendiğinde; insülin ve c-peptid düzeylerinde dapagliflozin ile azalma ve eksenatid ile artma beklenmektedir. Buna göre bizim çalışmamızdaki olgularda dapagliflozin + eksenatid tedavisi ile insülin ve c-peptid düzeylerinin ortalamasındaki azalma litaratüre göre değerlendirilemez ve bu konuda yapılması gereken daha birçok çalışma gerekmektedir.

Sonunda, çalışmamızda mevcut tedavilerine ekleme yapılmış tüm ($n=40$) hastaların sonuçlarını değerlendirdiğimizde ise hedefimiz hastaların tedavilerine ekleme yapıldıktan sonra temelde tüm hastaların HbA1c ve VKİ'lerindeki değişimin başarısını değerlendirmektir. Bu başarı kısmen

çalışmanın yapıldığı polikliniğin başarısını yansıtmaktadır. Olguların başlangıç, 3.ay ve 6.ay HbA1c ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Çünkü olgularda başlangıçtan 3.aya ortalama HbA1c değerlerindeki değişim %-5 ila %0.8 arasında, ortalama %-1.46, başlangıçtan 6.aya ortalama HbA1c değerindeki değişim %-5 ila %1 arasında, ortalama %-1.33'dür. Olguların 3.aya göre 6.ay HbA1c değerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Olgularda 3.aydan 6.aya ortalama HbA1c değerindeki değişim %-1.8 ila %2 arasında, ortalama %-0.13'tür. Yani HbA1c'deki azalma ilk 3 ayda anlamlı derecede fazla iken ikinci 3 aylık dönemde daha az oranda devam etmiştir. Sonuç olarak; olguların tedavilerinin 3.ayında HbA1c değerleri anlamlı ölçüde azalmış ve tedavi 6.aya kadar uzatıldığında bu değerlerdeki düşüş devam etmiştir yani 6 aylık tedavi değişikliği ile ortalama HbA1c değerindeki değişim anlamlı bir başarı sağlamıştır.

Böylece başlangıca göre 6. ayda hastaların glisemik kontrollerinde (HbA1c değerlerinde) %42.5'inde iyileşme (17 hasta), %10'unda kötüleşme (4 hasta) görülürken, %47.5 hastanın (19 hasta) durumunda değişim olmadığı saptanmıştır.

HbA1c değeri ≥ 7 olan %85 ($n=34$) hastanın tedavinin 6. ayında %19.4'ünün ($n=13$) HbA1c değerleri < 7 olarak hesaplanmıştır. Yani başlangıçtaki HbA1c değeri < 7 olan hasta oranı %15'ten %32'ye yükselmiştir. Buda tedavi değişikliklerinin HbA1c değerinin < 7 olma oranındaki artışı ve HbA1c değerinin ≥ 7 olma oranındaki düşüşü başarılı hale getirmiştir.

Çalışmamızdaki tüm olguların başlangıç, 3.ay ve 6.ay VKİ değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Çünkü olgularda başlangıçtan 3.aya ortalama VKİ değerindeki değişim -3.5kg/m² ila 2.3kg/m² arasında, ortalama -1.22kg/m², başlangıçtan 6.aya ortalama VKİ değerindeki değişim -4.9kg/m² ila 1.5kg/m² arasında, ortalama -1.61kg/m²'dir. Olguların 3.aya göre 6.ay VKİ değerindeki değişim ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Yani VKİ'deki azalma ilk 3 ayda anlamlı derecede fazla iken ikinci 3 aylık dönemde daha az oranda devam etmiştir. Olgularda 3.aydan 6.aya ortalama VKİ değerindeki değişim -2.2kg/m² ila 1.6kg/m² arasında, ortalama -0.39kg/m²'dir. Sonuç olarak; olguların tedavilerinin 3.ayında VKİ değerleri anlamlı ölçüde azalmış ve tedavi 6.aya kadar uzatıldığında bu değerlerdeki düşüş devam etmiştir yani 6 aylık tedavi değişikliği ile ortalama VKİ ölçümündeki değişim anlamlı bir başarı sağlamıştır.

Çalışmamızdaki tüm olguların diğer metabolik değerleri ve ölçümlerini de değerlendirirsek; 6 aylık tedavi değişiklikleri olguların vücut ağırlıklarının ve vücut yağ miktarlarının ortalamalarını azaltmada yüksek anlamlılıkla başarılı olmuşken, vücut yağ oranının ve abdominal yağ miktarının ortalamalarını azaltmada daha düşük bir anlamlılıkla yine başarılı olmuştur. Tedavi değişikliği olguların AKŞ'lerinin ortalamalarını düşürmede yine yüksek anlamlılıkla başarılı olmuştur. Tedavi değişikliği yapılan tüm hastaların total kolesterol, trigliserid ve LDL-K ortalama değerlerinde anlamsız bir azalma ve HDL-K ortalama değerlerinde anlamsız bir artma mevcuttur. Tüm hastaların 6.ay sonunda insülin ortalama değerlerinde anlamlı derecede bir azalma ve c-peptid ortalama değerlerinde anlamsız bir şekilde azalma görülmüştür. Sonuç olarak; tüm hastalarda yapılan tedavi değişiklikleri vücut ağırlığı, VY, VYO, ABDY ve AKŞ'ni düşürmede de HbA1c ve VKİ'ndeki gibi anlamlı bir başarı sağlamıştır.

Litaratürde dapagliflozin, eksenatid ve dapagliflozin + eksenatid tedavisi alan hastaların glisemik kontrol değerleri, VKİ ve vücut kompozisyon değerlerinin karşılaştırıldığı çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Ancak yapılmış olan çalışmalardan en önemlisi ve kapsamlısı da DURATION-8'dir.

DURATION-8 (502), 6 ülkede 109 tesiste yapılan, 28 haftalık, çok merkezli, çift kör, randomize, aktif kontrollü faz 3 denemesidir. 4.Eylül.2014-15.Ekim.2015 tarihleri arasında 695 hasta çalışmaya katılmıştır. Ve bu hastalar tip 2 diyabetli, 18 yaş ve üzerinde, metformin monoterapi (≥ 1500 mg/gün) ile yetersiz glisemik kontrole sahip olup HbA1c değeri %8-12 [64-108mmol/mol] olan hastaları içeren bir çalışmadır. Birinci grupta haftada bir gün s.c. eksenatid 2mg + hergün dapagliflozin 10mg oral tedavisi (n=231) alan hastalar mevcuttur. 2.grupta eksenatid ve dapagliflozin ile eşleştirilmiş plasebo alan (n=231), 3.gupta dapagliflozin ve eksenatid ile eşleştirilmiş plasebo tedavisi alan (n=233) hastalar mevcuttur. Hastaları %85'i (n=611) çalışmayı tamamlayabilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama HbA1c değerleri %9.3'dür. Çalışmada 2 sonuca odaklanıldı, 1.'si HbA1c değerlerinde 28 hafta sonraki değişim eksenatid + dapagliflozin alan grupta %2 azalma (-%2.1 ile -%1.8 arasında), sadece eksenatid alan grupta %1.6 azalma (-%1.8 ile -%1.4 arasında) ve sadece dapagliflozin alan grupta %1.4 (-%1.6 ile -%1.2 arasında) şeklindedir. Sonuç olarak eksenatid + dapagliflozin alan gruptaki HbA1c'deki azalma sadece eksenatid (p=0.004) ve sadece dapagliflozin (p<0.001) alan gruba göre daha fazla olmuştur. Odaklanılan 2.sonuç ise; eksenatid + dapagliflozin tedavisi alan hastaların sadece eksenatid ve sadece dapagliflozin alan hastalara göre; AKŞ ve postprandial KŞ'lerindeki azalma, HbA1c değerini %7'nin altına çekme, 28 haftada enaz %5 kilo kaybı sağlayan hasta sayısının daha fazla olmasıdır. Çalışmanın sonuçları 2016 yılında Lancet Diabetes Endocrinol'da yayınlanmıştır (509).

Aynı çalışmanın devamında hastaların %81.2'si çalışmayı tamamlayabilmiş bir şekilde, hastalar 52. haftaya kadar takip edilmiştir. 52. haftanın sonuçlarında eksenatid + dapagliflozin alan hastaların HbA1c değerindeki ortalama azalma %1.75, sadece eksenatid (p=0.006) alanların %1.38, sadece dapagliflozin (p<0.001) alanların %1.23 idi. Ortalama HbA1c değerleri sırasıyla %6.9 (52mmol/mol, %7.2 (55mmol/mol) ve %7.4 (57mmol/mol) olarak bulunmuştur. Vücut ağırlığındaki azalmalar sırasıyla eksenatid + dapagliflozin alan grupta 3.31kg, sadece eksenatid alan grupta 1.51kg (her ikisi de p<0.001), sadece dapagliflozin alan grupta 2.28kg (p=0.057) şeklindedir. Sonuç olarak; metformin ile kontrolsüz tip 2 diyabetli hastalar arasında, eksenatid + dapagliflozin tedavisi, beklenmedik güvenlik bulguları olmadan 52 hafta boyunca glisemi, vücut ağırlığında sürekli iyileşmeler sağlamıştır. Çalışmanın sonuçları 2018 yılında Diabetes Care'da yayınlanmıştır (510).

Yine aynı çalışmanın başka bir kolu 2018 yılında Diabetes, Obesity and Metabolism'de yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre; dapagliflozin + eksenatid, sadece haftada bir gün eksenatid 2mg ve sadece hergün 10mg dapagliflozin alan 3 tedavi grubunda da vücut ağırlığı ve trigliserit seviyeleri, ilgili alt grup etkileşimleri olmadan, ilgili alt grupların çoğunda azalmıştır. Trigliserid seviyelerindeki azalmalar, her tedavi için bazal trigliseritleri <1.69mmol/L olanlara göre ≥ 1.69 mmol/L olan hastalarda daha fazladır. Çalışmanın sonunda; eksenatid + dapagliflozin tedavisinin herbir değişken için kardiyovasküler risk faktörlerini sadece eksenatid ve sadece

dapagliflozin tedavisi alan gruplara göre daha büyük ölçüde azalttığı ve en büyük etkilerin daha yüksek vücut ağırlığına sahip olan hastalarda görüldüğü kanısına varılmıştır (511).

İsveç'te yapıлып Ocak 2017 yılında Diabetes, Obesity and Metabolism'de yayınlanan başka bir çalışmada; dapagliflozin ve eksanatid ile yapılan ikili tedavinin diyabetsiz obez yetişkinlerde vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, glisemik değişkenler üzerindeki etkilerini araştırılmıştır. Diyabet içermeyen, 18-70 yaş arası 50 obez hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Başlangıçta hastaların ortalama yaşı 52, 561'i kadın, ortalama vücut ağırlıkları 104.6kg, BMI'leri 30-45kg/m² arasındadır. Hastaların %73.5'inde prediyabet (bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı) vardır. Çalışmada hastaların 25'i plasebo ile tedavi edilirken, 25'i hergün 10mg dapagliflozin + haftada bir s.c. eksanatid 2mg ile tedavi edilmiştir. Hastalara dengeli bir diyet izlemeleri ve orta derecede egzersiz yapmaları talimatı verildi. Hastalar 24 hafta takip edildikten sonra hastaların vücut ağırlıkları ve vücut kompozisyonlarındaki değişim değerlendirilmiştir. Vücut kompozisyonundaki değişimi değerlendirmek için MRG kullanılmıştır. 24 haftanın sonunda; eksanatid + dapagliflozin tedavisi alan hastaların yağsız doku değişikliği olmadan çoğunlukla adipoz doku azalmasına bağlı vücut ağırlığındaki değişim farkı -4.13kg (p<.001)'dir. Hastaların %4.2'sine karşılık %36'sında %5'ten fazla kilo kaybı mevcuttu. Hastalarda prediyabet aktif tedavi ile plaseboya oranla daha az görülmüştür (%34.8'e %85; p<.01). Sonuç olarak; plasebo ile karşılaştırıldığında, dapagliflozin + eksanatid çift terapisi, 24 hafta boyunca vücut ağırlığını ve prediyabet sıklığını düşürmüştür ve diyabetsiz obez yetişkinlerde de iyi tolere edilmiştir (512).

Aynı çalışmanın devamı çalışma süresi 1 yıla tamamlanarak Eylül 2017'de yine Diabetes, Obesity and Metabolism'de yayınlanmıştır. Bu sefer aktif tedavi alan hastaların değerleri tedavi sürelerine göre değerlendirilmiştir. Dapagliflozin + eksanatid ile tedavi edilen hastaların 24. haftada vücut ağırlıklarındaki azalma ortalama 4.5kg iken 52. haftada 5.7kg'ı bulmuştur. Toplam yağ dokusu hacmindeki azalma 3.8L'den 5.3L'ye artmıştır. Prediyabetli hasta oranı %34.8'den %35.3 artmıştır. Vücut ağırlığında, 52 haftadaki plasebo → dapagliflozin + exenatid ile etkileri, dapagliflozin + exenatid'in devamı ile gözlenenlere benzerdir. Sonuç olarak; dapagliflozin + exenatid çift terapisi, vücut ağırlığında ve total yağ oranında 52 hafta boyunca sürekli düşüşler sağlamış ve diyabetsiz obez yetişkinlerde de iyi tolere edilmiştir (513).

Bizim çalışmamızda mevcut tedavisine dapagliflozin 10mg/gün eklenen grup ile dapagliflozin 10mg/gün + eksanatid (4 hafta süreyle günde iki kez s.c. 5µg, 4 hafta sonra doz günde iki kez s.c. 10µg olacak şekilde) eklenen grubun başlangıç ortalama vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ miktarı, vücut yağ oranı ve abdominal yağ miktarı anlamlı farklılık gösterdiğinden herhangi bir karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Başlangıç ortalamalarında anlamlı farklılık bulunmayan HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL-K, insülin, c-peptid değerlerinin tedavilerin 6. ayında yarattıkları fark her iki tedavi seçeneği içinde anlamlı farklılık göstermemektedir. Litaratür ile karşılaştırdığımızda şimdiye kadar bu 2 farklı tedavi yöntemi ile çalışmalarda HbA1c, AKŞ, postprandiyal KŞ ve vücut ağırlığındaki değişimler karşılaştırılmıştır ve tüm bu değerlerde dapagliflozin + eksanatid tedavisi dapagliflozin tedavisine göre daha başarılı bulunmuştur. Ancak bir fark gözardı edilmemelidir ki bu da çalışmalarda eksanatid tedavisinin haftada bir 2mg şeklinde uygulanmasıdır. Bu fark eğer gözardı edilebilirse

HbA1c için iki tedavi yöntemi arasındaki karşılaştırma arasında fark olmaması literatür ile uyumsuzdur.

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

Bu çalışma 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. Mevcut tedavisine dapagliflozin ve dapagliflozin + eksenatid eklenen 2 farklı grup hastaların bazı metabolik değerlerinin başlangıç değerleri arasındaki farkın fazla olmasından dolayı da bu değerler tedaviler arasındaki karşılaştırmaya dahil edilememiştir.

5.3. SONUÇ

Diyabet tedavisinde amaç; glisemik kontrolü sağlamak ve bunun devamlılığı için vücut ağırlığını ve vücut yağ oranını azaltmak ise; dapagliflozin ve dapagliflozin + eksenatid kombinasyonları ile yapılan tedavi değişiklikleri, hastaların hem HbA1c ve AKŞ değerlerinde, hem de VKİ , vücut ağırlığı, vücut yağ miktarı, vücut yağ oranı ve abdominal yağ miktarı ölçümlerinde anlamlı bir düşüş sağlamış ve amaca yönelik diyabet tedavisinde başarılı olmuştur.

Kaynaklar

- 1.Zappas, M.P., Gentes, M., Walton-Moss, B. (2017), Use of incretin therapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus, *J Nurse Pract*, 13(6), 418-424.
- 2.Rewers M, Norris JM, Eisenbarth GS, et al. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Autoimmun* 1996;9:405-410
- 3.Almind K, Doria A, Kahn CR. Putting the genes for type 2 diabetes on the map. *Nat Med* 2001;7:277-279
- 4.Savage PJ, Bennion LJ, Bennet PH. Normalization of insulin and glucagon secretion in ketosis-resistant diabetes mellitus with prolonged diet therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:830-833
- 5.Agner T, Damm P, Binder C. Remission in IDM: prospective study of basal C-peptide and insulin dose in 268 consecutive patients. *Diabetes Care* 1987;10:164-169
- 6.O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991;40(Suppl:2)131-135
7. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults.
- 8.Eur J Epidemiol 2013;28:169-80. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
- 9.ADA. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S13-S27.
- 10.Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- 11.WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.
- 12.The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- 13.Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1-31.

- 14.HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- 15.Comess LJ, Bennet PH, Burch TA, et al. Congenital anomalies and diabetes in the Pima Indians of Arizona. *Diabetes* 1969;18:471-477
- 16.Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, et al. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980;3:458-464
- 17.Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, et al. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;308:242-245
- 18.American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl1):S88-S90
- 19.Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- 20.American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl.1):S1-S94.
- 21.Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
- 22.WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
- 23.ADA. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S13-S27.
- 24.Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006;32:140-6.
- 25.Rey E, Hudon L, Michon N, et al. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. *Clin Biochem* 2004;37:780-4.
- 26.Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med.* 2000;17:26-32.
- 27.WHO Study Group. Diabetes mellitus. Technical Report Series 727. Geneva:1999:1-59
- 28.Langer O. Management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1999;93:978e82.

- 29.Hadden D. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: UK perspective. *Diabet Med* 2001;18:960e4.
- 30.Tanata S, Kobayashi T, Momotsu T.A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:1835-1837
- 31.Greenbaum CJ, Cuthbertson D, Eisenbarth GS, et al. Islet cell body positive relatives with HLA-DQA1*0102, DQB1*0602: identification by the Diabetes Prevention Trial-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1255-1260
- 32.Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994;11:299-303
- 33.Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986;35:237-241
- 34.WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications 2nd ed.Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99. Geneva: World Health Organisation, 1999:1-59
- 35.Gavin JR III, Alberti KGMM, Davidson MB, et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197
- 36.Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012
- 37.King H, Rewers M.Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 1993;16:157-177
- 38.Fagot-Campagna A,Pettitt DJ,Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-672
- 39.Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents. An emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:709-729
- 40.Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, et al. Increasing prevalence of type 2 diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998;41:904-910
- 41.Kaufman FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;15(Suppl2):737-744
- 42.Agarwal MM. Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria. *World J Diabetes* 2015;6:82-791.
- 43.Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035.

44. Brown J, Martis R, Hughes B, et al. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011967.
45. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension* 2012;60:444–50.
46. Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Practice Bulletin No. 180 Summary: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2017;130(1):244-246.
47. Cooper WO, Hernandez –Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
48. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006;32:140-6.
49. Coustan DR: Diagnosis of gestational diabetes. *Scandinavian J Clin Lab Invest* 2014(Suppl. 244): 27-33.
50. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;16:352:2477-2486.
51. Cundy T. Diabetes in pregnancy. *Textbook of Diabetes*. Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B (Eds.), Fifth ed, John Wiley&Sons, Ltd. 2017, ISBN: 978-1-118-91202-7. pp. 909-38.
52. Edison JR, Muenike M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first –trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350:1579-82.
53. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000;17:26-32.
54. Hadden D. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. *Diabet Med* 2001;18:960e4.
55. Hare JW, White P. Gestational diabetes and the White classification. *Diabetes Care*. 1980;3:394.
56. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
57. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P. Periconceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1046-48.

- 58.Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2009;361(14):1339-48.
- 59.Law GR, Elison GT, Secher AL, et al Analysis of continuous glucose monitoring in pregnant womwn with diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(7):1319-25.
- 60.Mack LR, Tomich PG. Gestational diabetes: diagnosis, classification, and clinical care. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017;44(2):207-217.
- 61.Maresh MJA, Holmes VA, Patterson CC, et al.; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:34–42.
- 62.Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2):S251-S260.
- 63.National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Feb 25. nice.org.uk/guidance/ng3
- 64.Ray JG, O’Brien TE, Chan WS. Preconception care and risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a metaanalysis. *QJM* 2001;94(8):435-44.
- 65.Rey E, Hudon L, Michon N, et al. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. *Clin Biochem* 2004;37:780-4.
- 66.Tamer G, Dinççağ N, Gebelik ve diyabet. ‘Satman İ, Boztepe H, Alagöl F (Eds), Endokrinoloji Diyabet Yıllığı, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007’ kitabında, s. 159-70.
- 67.The HAPO Study Cooperative Rsearch Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes. *N Egl J Med* 2008;358:1991-2002.
- 68.Thompson D, Berger H, Feig D, et al. Diabetes and pregnancy. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 1):S168-S183.
- 69.Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH Consensus Development Conference: Diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1–31.
- 70.Werner EF, Hauspurg AK, Rouse DJ. A cost-benefit analysis of low-dose aspirin prophylaxis for the prevention of preeclampsia in the United States. *Obstet Gynecol* 2015;126:1242–50.

71. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First detected in Pregnancy. WHO/NMH/MND/13.2. Geneva, WHO, 2013.
72. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989;107:237-43.
73. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-6.
74. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989;107:244-9.
75. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. *Ophthalmology* 1987;94:1389-1400.
76. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
77. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
78. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment Study findings. *Ophthalmology* 1978;85:82-106.
79. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108:958-64.
80. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
81. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9.
82. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-20.

83. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
84. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
85. Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, et al. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(suppl 2):S153-S155.
86. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
87. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
88. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497-504.
89. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
90. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Int Med* 1993;118:577-81.
91. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
92. Progression of long-term complications in insulin-independent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
93. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
94. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008;358:2560-72.
95. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Eng J Med* 2005;353:2643-53.

96. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
97. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
98. Woerle HHJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diab Res Clin Pract* 2007;77:280-5.
99. Bektas F, Eray O, Sari R, et al. Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. *Endocr Res* 2004;30:395-402.
100. Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the academy of nutrition and dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet* 2016;116:129-47.
101. American Diabetes Association. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S38-S50.
102. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S65-S72.
103. Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of noninsulin-dependent diabetes mellitus: A randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1009-17.
104. The Look Ahead Research Group, Wing RR. Long term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: Four year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75.
105. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıt Dayalı Beslenme Tedavisi Önerileri-2018. İstanbul.
106. Scavone G, Manto A, Pitocco D, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in type 1 diabetic subjects: A pilot study. *Diabet Med* 2010;27:477-79. Gillespie SJ, Kulkarni K, Daly A. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc* 1998;98:897-905.
107. Özer E. Karbonhidrat Sayımı. Türkiye Diyabet Vakfı, Gri Tasarım, İstanbul, 2003.
108. Diabetes UK Nutrition Working Group. Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes March

- 109.Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990;51:241-47.
- 110.Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2018;42:S54-S63.
- 111.Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2018 executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91-120.
- 112.Özer E. *Diyabetle Yaşamı Kolaylaştırma Kılavuzu*. Hayy Kitap, İstanbul, 2007.
- 113.Colagiuri S, Miller JJ, Edwards RA. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with noninsulindependent diabetes mellitus. *Am J ClinNutr* 1989;50:474-78.
- 114.Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:291–304.
- 115.Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD011737.
- 116.de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:h3978.
- 117.Kerr D, Macdonald IA, Heller SR, et al. Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1990;33:216–21.
- 118.Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic exercise training, resistance exercise, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-69.
- 119.Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol*1993;137:74-81.
- 120.Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518-27.
- 121.Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-41.
- 122.Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-36.

- 123.Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065-2079
- 124.Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. American College of Sports Medicine, American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and The American Diabetes Association: Joint Position Statement Executive Summary. *Diabetes Care* 2010; 33:2692-96.
- 125.Aguilar-Ryan L, Bryan J, Nakazaki M. Of mice and men: KATP channels and insulin secretion. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:47-68
- 126.Miki T, Nagashima K, Seino S. The structure and function of the ATP sensitive potassium channels. *Endocr Rev* 1999;20:101-135
- 127.Aschcroft FM. Mechanism of the glycaemic effects of sulfonylureas. *Horm Metb Res* 1996;28:456-463)
- 128.Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998;47:345-351
- 129.Hu S, Wang S, Fanelli B, et al. Pancreatic β -cell KATP channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J Pharmocol Exp Ther* 2000;293:444-445
- 130.Kahn SE, McCulloch DK, Porte D Jr. Insulin secretion in normal and diabetic humans. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, eds. *International textbook of diabetes mellitus*, 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley&Sons, 1997:337
- 131.Lebovitz HE, Melander A. Sulfonylureas: basic aspects and clinical use. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, eds. *International textbook of diabetes mellitus*, 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley&Sons, 1997:817
- 132.Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev* 1999;7:139-153.
- 133.Burge MR, Sood V, Sobhy TA, et al. Sulphonylureas-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a review. *Diabetes Obes Metab* 1999;1:199-206
- 134.Jennings AM, Wilson RM, Ward JD. Symptomatic hypoglycemic agents. *Diabetes Care* 1989;18:163-183
- 135.Campbell IW, Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Care* 1989;18:163-183
- 136.Hu S, Wang S, Dunning BE. Tissue selectivity of antidiabetic agent nateglinide: study on cardiovascular and beta-cell KATP channels. *J Pharmocol Exp Ther* 1999;291:1372-1379

137. Stenman S, Melander A, Groop PH, et al. What is the benefit of increasing the sulphonylurea dose? *Ann Intern Med* 1993;118:169-172
138. Wahlin-Boll E, Sartor G, Melander A, et al. Impaired effect of sulfonylurea following increased dosage. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:21-25
139. Kawaki J, Nagashima K, Tanaka J, et al. Unresponsiveness to glibenclamide during chronic treatment is induced by reduction of ATP-sensitive K⁺ channel activity. *Diabetes* 1999;48:2001-2006
140. Eliasson L, Renstrom E, Ammala c, et al. PKC-dependent stimulation of exocytosis by sulfonylureas in pancreatic β cells. *Science* 1996;271:813.
141. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Lipscombe L, Booth G, Butalia S, et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Can J Diabetes* 2018;42:S88-S103.
142. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73-S85.
143. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm- 2018 executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91-120
144. Goldberg RB, Damsbo P, Einhorn D, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1897-1903.
145. Jovanovic L, Dailey GIII, Huang W-C, et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 2000;40:49-57
146. Guay DRP. Repaglinide, a novel, short-acting hypoglycemic agent for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 1998;18:1195-1204
147. Damsbo P, Marbury TC, Clauson P, et al. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:789-794
148. Culy CR, Jarvis B. Repaglinide: a review of its therapeutic use type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001;61:1625-1660
149. Marbury T, Huang W-C, Strange P, et al. Repaglinide versus glyburide: a one year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:155-166
150. Hanefeld M, Dickinson S, Bouter KP, et al. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000;23:202-207
151. Levien TL, Baker DE, Campbell RK, et al. Nateglinide therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001;61:1625-1660

152. Draeger KE, Wemicke-Panten K, Lomp H-J, et al. Long term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996;28:419-425
153. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Protection from type 2 diabetes persists in the TRIPOD cohort eight months after stopping troglitazone. *Diabetes* 2001;50:(Suppl2):327PP(abst.)
154. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care* 1999;22:1347-1353
155. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;6:453-458
156. Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, et al. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation* 1999;100:123-128
157. Knoeler WC, Barrett-Connor E, Flower SF, et al. Diabetes Prevention Program Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2001;346:393-403
158. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:867-872
159. Bell PM, Hadden DR. Metformin. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:523-537
160. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550-554
161. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49:2063-2069
162. Chu NV, Kong APS, Kim DD, et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;25:542-549
163. Willson TM, Brown PJ, Stenbach DD, et al. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000;43:527-550
164. Willson TM, Lambert MH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: from gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem* 2001;70:342-367
165. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:239-264

166. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Lipscombe L, Booth G, Butalia S, et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Can J Diabetes* 2018;42:S88–S103.
167. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73–S85.
168. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm– 2018 executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91-120.
169. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
170. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–57.
171. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22.
172. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.
173. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, Mayıs 2018, Syf. 88
174. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
175. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1337-44.
176. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
177. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003287.
178. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, et al. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004;8:1-57.
179. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003;25:1541-77.

180. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, et al. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003;63:1743-78.
181. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64:2577-95.
182. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29:1607-19.
183. Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin detemir - a new basal insulin analog. *Ann Pharmacother* 2005;39:502-7.
184. Liu D, McManus RM, Ryan EA. Improved counter-regulatory hormonal and symptomatic responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after 3 months of less strict glycaemic control. *Clin Invest Med* 1996;19:71-82
185. Lingenfelter T, Buettner U, Martin J, et al. Improvement of impaired counterregulatory hormone response and symptom perception by short-term avoidance of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1995;18:321-25.
186. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86
187. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
188. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-47.
189. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: Meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011;343:d3805.
190. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-32.
191. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
192. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.

- 193.Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Canadian J Diabetes 2008;32(Suppl.1):1-215.
- 194.National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. 2008. (www.nice.org.uk).
- 195.Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes -a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009;32:193-203.
- 196.Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. A long-acting insulin analogue versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD005613.
- 197.Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, et al.The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. Ann Intern Med 1994;121:928-35.
- 198.Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:2632-7.
- 199.Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care 2006;29:2638-43.
- 200.Ahren B, Gomis R, Standl E, et al.Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:2874-80.
- 201.Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, et al. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. Clin Ther 2003;25:472-84.
- 202.Ristic S, Collober-Maugeais C, Pecher E, et al. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone. Diabet Med 2006;23:757-62.
- 203.Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretinbased medications in patients with type 2 diabetes. Pharmacology 2010;86:44-57.
- 204.Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Endocrinol 2009;160:909-17.
- 205.Roach P,Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. Humalog Mix25 Study Group. Diabetes Care 1999;22:1258-61.

- 206.Boehm BO, Home PD, Behrend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2002;19:393-9.
- 207.Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2363-8.
- 208.Ross SA, Zinman B, Campos RV, et al. A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. *Clin Invest Med* 2001;24:292-8.
- 209.Rosenfalck AM,Thorsby P, Kjems L, et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41-6.
- 210.Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-12.
- 211.Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- 212.Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- 213.Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- 214.Marso SP, Bain SC, ConsoliA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- 215.Zumoff B, Strain G, Miller L. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:929-931
- 216.Bray G. In defense of a body mass index of 25 as the cut-off point for defining overweight. *Obes Res* 1998;6:461-462
- 217.Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-660
- 218.Pi-Sunyer FX. Weight and non-insulin dependent diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1595S-1603S
- 219.Ramsay LE, Ramsay MH, Hettiarachchi J, et al. Weight reduction in a blood pressure clinic. *BMJ* 1978;2:244-245
- 220.Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract*. 2007;61: 737-747.

- 221.Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26:2261.
- 222.Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014; 60: 110–7.
- 223.Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al: Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016; 22 Suppl 3:1-203.
- 224.Gennuso KP, Gangnon RE, Thraen-Borowski KM et al. Dose-response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components. *Diabetologia* 2015; 58:485.
- 225.Grossmann M, Gianatti EJ, Zajac JD. Testosterone and type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:247–56.
- 226.Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735.
- 227.Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel
- 228.Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al: Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA.*2013; 309(21):2240-9.
- 229.Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, et al. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol* 2005;63:239–50.
- 230.Kebede MA, Attie AD. Insights into obesity and diabetes at the intersection of mouse and human genetics. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 493–501.
- 231.Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393.
- 232.Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343.
- 233.Ross BD, Espinal J, Silva P. Glucose metabolism in renal tubular function. *Kidney Int* 1986;29(1):54-67.

234. Conjard A, Martin M, Guitton J, et al. Gluconeogenesis from glutamine and lactate in the isolated human renal proximal tubule: longitudinal heterogeneity and lack of response to adrenaline. *Biochem J* 2001;360(Pt2):371-7.
235. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, et al. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diab Care*. 2001;24(2)382-91.
236. Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. Insulin regulation of renal glucose metabolism in humans. *Am J Physiol* 1999;276(1 pt 1):E78-84.
237. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V et al. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1998;102(3):619-24.
238. Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2041-3.
239. Bishop JH, Green L, Thomas S. et al. Free-low reabsorbsiyon of glucose, sodium, osmoles and water in rat proximal convoluted tubule. *J Physiol* 1979;288:331-51.
240. Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch* 2004;447(5):510-8.
241. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF, et al. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261(1):32-43.
242. Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009;53(5):875-83.
243. Hediger MA, Kanai Y, You G, et al. Mammalian ion-coupled solute transporters. *J Physiol* 1995;482(suppl):7S-17S.
244. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition-a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(7):551-9.
245. Patel AK, Fonseca V. Turning glucosuria into a therapy: Efficacy and safety with SGLT2 inhibitors. *Curr Diabetes Rep* 2010;10(2):101-7.
246. Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporters SGLT2. Delineation of the major renal reabsorbtive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994;93(1):397-404.
247. Chin E, Zhou J, Bondy C. et al. Anatomical and developmental patterns of facilitative glucose transporter gene expression in the rat kidney. *J Clin Invest* 1993;91(4):1810-5.
248. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003;89(1):3-9
249. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF, et al. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261(1):32-43.
250. Hediger MA, Kanai Y, You G, et al. Mammalian ion-coupled solute transporters. *J Physiol* 1995;482(suppl):7S-17S.

- 251.Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporters SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994;93(1):397-404.
- 252.Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr* 2003;89(1):3-9.
- 253.Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM. et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54(12):3427-34.
- 254.Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2041-3.
- 255.White JR. Apples trees to sodium glucose co-transporter inhibitors. A review of SGLT2 inhibition. *Clinical Diabetes* 2010;28(1):5-10.
- 256.Perez Lopez G, Gonzalez Albarran O, Cano Megias M, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glycosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrologia* 2010;30(6):618-25.
- 257.Rossetti L; Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987;79(5):1510-5.
- 258.Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, et al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(2):158- 69.
- 259.Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose excretion: Results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36(8):2154-61. doi: 10.2337/dc12-2391. Epub 2013 Feb 14.
- 260.Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S, et al. SGLT2 inhibitors: A new emerging therapeutic class in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2012 ;52(4):457-63.
- 261.Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol ther* 2009;85(5):513-9.
- 262.Obermeier M, Yao M, Khanna A, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and human. *Drug Metab Dispos* 2010;38(3):405-14.
- 263.Zhang L, Feng Y, List J, et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(6):510-6.

264. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33(10):2217-24.
265. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375(9733):2223-33.
266. Nauck MA, DelPrato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diab Care* 2011;34(9):2015-22.
267. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, et al. Effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24 week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(10):928-38.
268. Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patient with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diab Care* 2012;35:1473-8.
269. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;32(9):1656-62.
270. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):47-54.
271. Anderson, S.L. (2014), Dapagliflozin efficacy and safety: a perspective review, *Ther Adv Drug Saf*, 5(6), 242-254.
272. Azam, M., Marwood, L., Ismail, K., Evans, T., Sivaprasad, S., Winkley, K., Amiel, S.A. (2015), Diabetes complications at presentation and one year by glycated haemoglobin at diagnosis in a multiethnic and diverse socioeconomic population: results from the south london diabetes study, *J Diabetes Res.*, 587673/1-587673/8.
273. Bakris, G.L., Fonseca, V.A., Sharma, K., Wright, E.M. (2009), Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications, *Kidney Int*, 75, 1272-1277.
274. Blaschek, W. (2017), Natural products as lead compounds for sodium glucose cotransporter (SGLT) inhibitors, *Planta Med*, 83(12-13), 985-993.
275. Banerjee, J., Nema, V., Dhas, Y., Mishra, N. (2017), Role of MicroRNAs in Type 2 Diabetes and associated vascular complications, *Biochimie*, 139, 9-19.

276. Beckman, J.A., Creager, M.A., Libby, P. (2002), Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management, *Jama*, 287(19), 2570- 2581.
277. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. (2012), Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin, *J Clin Endocrinol Metab*, 97(3), 1020-1031.
278. Brunton, S.A. (2015), The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*, 69(10), 1071-1087.
279. Carlson, C.J., Santamarina, L. (2016), Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus, *Expert Opin Drug Saf*, 15(10), 1401-1412.
280. Chao, E.C., Henry, R.R. (2010), SGLT2 inhibition - a novel strategy for diabetes treatment, *Nat Rev Drug Discov*, 9, 551-559.
281. Dandona, P., Chaudhuri, A. (2017), Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: An overview for the primary care physician, *Int J Clin Pract*, 71:e12937.
282. Duran, C., Kutlu, O. (2014), Tip 2 diyabet tedavisinde yeni bir alternatif: sodyum- glukoz cotransporter-2 inhibitörleri, *Selçuk Tıp Derg*, 30(Ek Sayı-1), 8-14.
283. Fioretto, P., Giaccari, A., Sesti, G. (2015), Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus, *Cardiovasc Diabetol*, 14,142-154. Fujimori, Y., Katsuno, K., Nakashima, I., Ishikawa-Takemura, Y.,
284. Giaccari, A.A., Fioretto, P., Genovese, S., Purrello, F., Giorgino, F., Del Prato, S. (2017), A consensus statement for the clinical use of the renal sodiumglucose cotransporter-2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus, *Expert Rev Clin Pharmacol.*, 10(7), 763-772.
285. Gerich, J.E. (2000), Physiology of glucose homeostasis, *Diabetes Obes Metab*, 2, 345-350.
286. Hasan, F.M., Alsahli, M., Gerich, J .E. (2014), SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes, *Diabetes Res Clin Pract*, 104, 297-322.
287. Idris, I., Donnelly, R. (2009) Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug, *Diabetes Obes Metab*, 11, 79-88.
288. Karuranga, S., Rocha Fernandes, J., Huang, Y., Malanda, B. (2017), *International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 8th Edition*, (a) Chapter 1, What is diabetes? 16; (b) Chapter 3, Global picture, 40-41.

289. Kasichayanula, S., Liu, X., Benito, M.P., Yao, M., Pfister, M., LaCreta, F.P., Humphreys, W.G., Boulton, D.W. (2013), The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus, *Br J Clin Pharmacol*, 76: 432-444.
290. Katsuno, K., Fujimori, Y., Takemura, Y., Hiratochi, M., Itoh, F., Komatsu, Y., Fujikura, H., Isaji, M. (2007), Sertogliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level, *J Pharmacol Exp Ther*, 320, 323-330.
291. Katz, P.M., Leiter, L.A. (2015), The role of the kidney and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes, *Curr J Diabetes*, 39, 167-175.
292. Katzung, B.G., Trevor, A.J. (2015), *Basic & Clinical Pharmacology*, 13th ed., McGraw-Hill Education, USA. Chapter 41; Nolte Kennedy, M.S., Masharani, U., "Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drug", 1092.
293. Koepsell, H. (2017), The Na⁺-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 are targets for the treatment of diabetes and cancer, *Pharmacol Ther*, 170, 148-165.
294. Kohan, D.E., Fioretto, P., Johnsson, K., Parikh, S., Ptaszynska, A., Ying, L. (2016), The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes, *J Nephrol*, 29, 391-400.
295. Kusunoki, M., Natsume, Y., Sato, D., Tsutsui, H., Miyata, T., Tsutsumi, K., Suga, T., Oshida, Y. (2016), Luseogliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, alleviates hepatic impairment in Japanese patients with type 2 diabetes, *Drug Res (Stuttg)*, 66(11), 603-606.
296. Landau, B.R., Wahren, J., Chandramouli, V., Schumann, W.C., Ekberg, K., Kalhan, S.C. (1996), Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state, *J Clin Invest*, 98(2), 378-385.
297. Lemke, T.L., Zito, S.W., Roche, V.F., Williams, D.A. (2017), *Essential of Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 7th ed., Philadelphia (USA): Wolters Kluwer, China. Chapter 17; "Insulin and Drugs Used to Treat Diabetes", 293.
298. Leiter, L.A., Yoon, K-H., Arias, P., Langslet, G., Xie, J., Balis, D.A., Millington, D., Vercruyse, F., Canovatchel, W., Meininger, G. (2015), Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: A randomized, double-blind, phase 3 study, *Diabetes Care*, 38, 355-364.
299. Madaan, T., Akhtar, M., Najmi, A.K. (2016), Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective, *Eur J Pharm Sci*, 93, 244-252.
300. Majewski, C., Bakris, G.L. (2015), Blood pressure reduction: An added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 38, 429-430.

301. Meng, W., Ellsworth, B. A., Nirschl, A. A., McCann, P.J., Patel, M., Girotra, R.N., Wu, G., Sher, P.M., Morrison, E.P., Biller, S.A.; Zahlar, R., Deshpande, P.P., Pullockaran, A., Hagan, D.L., Morgan, N., Taylor, J.R., Obermeier, M.T., Humphreys, W.G., Khanna, A., Discenza, L., Robertson, J.G., Wang, A., Han, S., Wetterau, J.R., Janovitz, E.B., Flint, O.P., Whaley, J.M., Washburn, W.N. (2008), Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes, *J Med Chem*, 51, 1145-1149.
302. Oku, A., Ueta, K., Arakawa, K., Ishihara, T., Nawano, M., Kuronuma, Y., Matsumoto, M., Saito, A., Tsujihara, K., Anai, M., Asano, T., Kanai, Y., Endou, H. (1999), T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes, *Diabetes*, 48(9), 1794-1800.
303. Prabhu, S., Vijayakumar, S., Manogar, P., Maniam, G.P., Govindan N. (2017), Homology modeling and molecular docking studies on Type II diabetes complications reduced PPAR γ receptor with various ligand molecules, *Biomed Pharmacother*, 92, 528-535.
304. Rossetti, L., Smith, D., Shulman, G., Papachristou, D., DeFronzo, R.A. (1987), Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats, *J Clin Invest*, 79, 1510-1515.
305. Steen, O., Goldenberg, R.M. (2017), The role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes, *Can J Diabetes*, 41(5), 517-523.
306. Stumvoll, M., Meyer, C., Mitrakou, A., Nadkarni, V., Gerich, J.E. (1997), Renal glucose production and utilization: new aspects in humans, *Diabetologia*, 40(7), 749-57.
307. Tahara, A., Takasu, T., Yokono, M., Imamura, M., Kurosaki, E. (2017), Characterization and comparison of SGLT2 inhibitors: Part 3. Effects on diabetic complications in type 2 diabetic mice, *Eur J Pharmacol*, 809, 163-171.
308. Tang, H., Dai, Q., Shi, W., Zhai, S., Song, Y., Han, J. (2017), SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *Diabetologia*, 60(10), 1862-1872.
309. Taylor, S.I., Blau, J.E., Rother, K.I. (2015), SGLT2- inhibitors trigger downstream mechanisms that may exert adverse effects upon bone, *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(1), 8-10.
310. Th rasher, J. (2017), Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies, *Am J Med*, 130(6S), S4-S17.
311. Togliatto, G., Dentelli, P., Brizzi, M.F. (2015), Skewed epigenetics: an alternative therapeutic option for diabetes complications, *J Diabetes Res*, 373708/1- 373708/7.

312. Tsujihara, K., Hongu, M., Saito, K., Kawanishi, H., Kuriyama, K., Matsumoto, M., Oku, A., Ueta, K., Tsuda, M., Saito, A. (1999), Na⁺-Glucose cotransporter (SGLT) inhibitors as antidiabetic agents. 4. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted on the B ring, *J Med Chem*, 42, 5311-5324.
313. Vallianou, N.G., Geladari, E., Kazazis, C.E. (2017), SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties, *Diab Met Syndr: Clin Res Rev*, 11(4), 311-315.
314. Veltkamp, S.A., Kadokura, T., Krauwinkel, W.J.J., Smulders, R.A. (2011), Effect of ipragliflozin (ASP1941), a novel selective sodium-dependent glucose co-transporter 2 inhibitor, on urinary glucose excretion in healthy subjects, *Clin Drug Investig*, 31(12), 839-851.
315. Wanner, C. (2017), EMPA-REG OUTCOME: The nephrologist's point of view *Am J Cardiol*, 120, (Suppl.), S59-S67.
316. Washburn, W.N. (2009), Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2, *J Med Chem*, 52(7), 1785-1794.
317. Wilding, J.P.H. (2014), The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors, *Metab Clin Exp*, 63, 1228-1237.
318. Wright, E.M. (1998), Genetic disorders of membrane transport I. Glucose galactose malabsorption, *Am J Physiol*, 275(5), G879- G882.
319. Wright, E.M., Hirayama, B.A., Loo, D.F. (2007), Active sugar transport in health and disease, *J Intern Med*, 261, 32-43.
320. Wright, E.M., Loo, D.D.F., Hirayama, B.A. (2011), Biology of human sodium glucose transporters, *Physiol Rev*, 91(2), 733-794.
321. Calsolaro V, Edison P. Novel GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Analogues and Insulin in the Treatment for Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *CNS Drugs* 2015; 29(12):1023-39.
322. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, Holst JJ. Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28(2):88-103.
323. Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical application of glucagon-like Peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2013; 28(4):262-74.
324. Brubaker PL, Gil-Lozano M. Glucagon-like peptide-1: The missing link in the metabolic clock? *J Diabetes Investig* 2016; Suppl 1:70-5.
325. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 8:728-742.
326. Sobrino Crespo C, Perianes Cachero A, Puebla Jiménez L, Barrios V, Arilla Ferreiro E. Peptides and food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5:1-13.

327. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi / Turkish Journal of Diabetes and Obesity Hale SAYAN ÖZAÇMAK1 , Taner BAYRAKTAROĞLU, Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak
328. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today* 2016; 21(5):802-18.
329. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
330. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
331. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-2635.
332. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-2940.
333. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2005;4:361-370.
334. Thorens B, Porret A, Bühler L, et al. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes* 1993;42:1678-1682.
335. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:173-181.
336. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3082-3089.
337. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996;271:848-856.
338. Xu G, Stoffers D.A, Habener J.F, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48:2270-2276.
339. Egan J.M, Clocquet A.R, Elahi D, The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1282-1290.

- 340.De Fronzo R.A, Ratner R.E, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
- 341.İç Hastalıkları Dergisi 2011;18:181-223 , Up to Date on Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus , Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ
- 342.Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 7. Diyabet Atlası, Kısa Bilgilendirme (Daha fazlası için <http://www.diabetesatlas.org/>)
- 343.Türk Diyabet Cemiyeti TURDEP-II Sonuçları
- 344.Türkiye Diyetisyenler Derneği, /www.tdd.org.tr/
- 345.Türkiye Diyabet Vakfı, Dyt. Nevin Avhan, Diayabet Diyetisyeninin Rolü: Beslenme Eğitim Teknikleri
- 346.Bain S.C., Mijovic C.H. and Barnett A.H.. Genetic factors in the pathogenesis of insulin diabetes mellitus. *Textbook of Diabetes*. Pickup J, Williams G. (eds),2nd edition 1997, p 13.1-13.13.
- 347.YoonJ., Environmental factors in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Textbook of Diabetes* Pickup J, Williams G. (eds.) 2nd edition 1997, p 14.1-14.14
- 348.İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları.Güneş Kitabevi ,2003
- 349.American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. *Diabetes Care* 31:S12-S54, 2008
- 350.Decker T, Norgorad K et al.Microalbuminuria: Implication for Micro and Macrovascular Disease. *Diabetes Care* 1992 s:1181-1191
- 351.Mogensen CE. Renal Changes and Nephropathy in Diabetes. Hoechst Marion Rousel. Bridgewater NJ. 1996 s:3-12
- 352.Mogensen CE. Microalbuminuria, Blood Pressure and Development on Ideas. *Diabetologica* 1999;41:736-41
- 353.Garg JP, Bakris GL: Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 7:35–43, 2002
- 354.Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS: Very low levels of microalbuminuria are associated with increased 72 risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110:32–35, 2004
- 355.Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:304–309, 1993

- 356.DCCT: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 47:1703–1720, 1995
- 357.UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS)
- 358.UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:854–865, 1998
- 359.UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837–853, 1998
- 360.Laffel LM, McGill JB, Gans DJ: The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 99:497–504, 1995
- 361.Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36:646–661, 2000
- 362.Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456–1462, 1993
- 363.Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P: Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 17:S90–S97, 2006
- 364.Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851–860, 2001
- 365.Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861–869, 2001
- 366.Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870–878, 2001
- 367.HOPE: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 355:253–259, 2000

368. Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, van Eijk JT: The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 14:1445–1453, 1999
369. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:627–632, 1996
370. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 62:220–228, 2002
371. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 31:954–961, 1998
372. Kramer H, Molitch ME: Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 28:1813–1816, 2005
373. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY: Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 289:3273–3277, 2003
374. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Sinha A, Panagiotopoulos S, Cooper ME, Jerums G: Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 43:649–655, 1994
375. UKPDS: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317:703–713, 1998
376. Klein R: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 18:258–268, 1995
377. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW: Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 31:947–953, 1998
378. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, Schachat AP: Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the 74 Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 112:799–805, 2005
379. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, III, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27:2540–2553, 2004
380. DCCT: Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 23:1084–1091, 2000
381. DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329:977–986, 1993

- 382.UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:854–865, 1998
- 383.UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837–853, 1998
- 384.Nöropati iç hastalıkları (156:Harrison’s Principles of Internal Medicine 2005 Braunwald D)
- 385.Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26:1553–1579, 2003
- 386.Adrogué HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1989;262:2108-13.
- 387.Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with “conventional” insulin therapy. *Arch Intern Med* 1977;137:1377-80.
- 388.Butkiewicz EK, Leibson CL, O’Brien PC, et al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 1995;18:1187-90.
- 389.Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117:291-6.
- 390.Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687–93.
- 391.Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990;150:589-93. 2.
- 392.Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240–7.
- 393.Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2016;39:1230–40.
- 394.Paty BW, Lanz K, Kendall DM, et al. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation* 2001;72:1103–7.
- 395.The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 1993; 329: 977-986.

- 396.18. UKPDS Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *British Medical Journal*, 2000; 321:405-412.
- 397.Yenigün M. Mikroanjiyopati ve makroanjiyopati. Ed: M Yenigün, M Altuntaş., *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001, s.315-376.
- 398.Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-19.
- 399.Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, et al; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001;24:1053-9.
- 400.Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
401. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- 402.UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- 403.Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-59.
- 404.Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- 405.Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia:Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401-9.
- 406.Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al; INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44:637-42.
- 407.Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al.The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.

408. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
409. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
410. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
411. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-92.
412. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
413. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). *JAMA* 2014;311:507-20.
414. Collins R, Armitage J, Parish S, et al; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
415. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
416. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL-cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-26.
417. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350: 1495-504.
418. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.

419. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713–22.
420. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
421. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate 1 statin versus gemfibrozil 1 any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120–122.
422. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
423. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al.; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–67.
424. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al.; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–12.
425. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565–71.
426. Bardin N, George F, Mutin M, et al. S-Endo 1, a pan-endothelial monoclonal antibody recognizing a novel human endothelial antigen. *Tissue Antigens*. 1996;548:531-539.
427. Dignat-George F, Bardin N, Buckley C, et al. Endo/Muc18 preCD workshop report. In: Kishimoto T, ed. *Leucocyte Typing VI*. New York, NY: Garland Publishing; 1997:755-759.
428. Bardin N, Francès V, Lesaule G, Horchowski N, George F, Sampol J. Identification of the S-Endo 1 endothelial-associated antigen. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;218:210-216
429. Shih IM. The role of CD146 (Mel-CAM) in biology and pathology. *J Pathol*. 1999;189:4-11
430. Johnson JP, Rothbacher U, Sers C. The progression associated antigen MUC18: a unique member of the immunoglobulin supergene family. *Melanoma Res*. 1993;3:337-340
431. Tsukamoto Y, Matsumoto T, Taira E, et al. Adhesive activity of gicerin, a cell adhesion molecule, in kidneys and nephroblastomas of chickens. *Cell Tissue Res*. 1998;292:137-142
432. Vainio O, Dunon D, Aissi F, Dangy JP, McNagny KM, Imhof BA. HEMCAM, an adhesion molecule expressed by c-kit⁺ hemopoietic progenitors. *J Cell Biol*. 1996;135:1655-1668

433. Bowen MA, Aruffo A. Adhesion molecules, their receptors, and their regulation: analysis of CD6-activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166) interactions. *Transplant Proc.* 1999;31:795-796
434. Fournier-Thibault C, Pourquie O, Rouaud T, Le Douarin NM. BEN/SC1/DM-GRASP expression during neuromuscular development: a cell adhesion molecule regulated by innervation. *J Neurosci.* 1999;19:1382-1392
435. Shih IM, Speicher D, Hsu MY, Levine E, Herlyn M. Melanoma cell-cell interactions are mediated through heterophilic Mel-CAM/ligand adhesion. *Cancer Res.* 1997;57:3835-3840
436. Schlagbauer-Wadl H, Jansen B, Muller M, et al. Influence of MUC18/MCAM/CD146 expression on human melanoma growth and metastasis in SCID mice. *Int J Cancer.* 1999;81:951-955
437. Johnson JP, Bar-Eli M, Jansen B, Markhof E. Melanoma progression-associated glycoprotein MUC18/MCAM mediates homotypic cell adhesion through interaction with a heterophilic ligand. *Int J Cancer.* 1997;73:769-774
438. Seftalioglu A, Karakoc L. Expression of CD146 adhesion molecules (MUC18 or MCAM) in the thymic microenvironment. *Acta Histochem.* 2000;102:69-83
439. Shih LM, Hsu MY, Palazzo JP, Herlyn M. The cell-cell adhesion receptor Mel-CAM acts as a tumor suppressor in breast carcinoma. *Am J Pathol.* 1997;151:745-751
440. Shih I, Wang T, Wu T, Kurman RJ, Gearhart JD. Expression of Mel-CAM in implantation site intermediate trophoblastic cell line, IST-1, limits its migration on uterine smooth muscle cells. *J Cell Sci.* 1998;111:2655-2664
441. Klymkowsky MW, Parr B. The body language of cells: the intimate connection between cell adhesion and behavior. *Cell.* 1995;83:5-8
442. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(Suppl. 1): S68-77.
443. Armstrong DG, Fiorito JL, Leykum BJ, Mills JL. Clinical efficacy of the pan metatarsal head resection as a curative procedure in patients with diabetes mellitus and neuropathic forefoot wounds. *Foot Ankle Spec.* 2012;5(4): 235-40.
444. Ertugrul MB, Oncul O, Tulek N, et al. A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(9): 2345-52.
445. Saltoglu N, Yemisen M, Ergonul O, et al. Predictors for limb loss among patient with diabetic foot infections: an observational retrospective multicentric study in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(7): 659-64.

- 446.API of textbook MEDICINE, Part 9, chapter 1, 457, Epidemiology and Basic Considerations of Diabetes, A.Ramachandran and C.Snehalatha
- 447.International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 4th Edition, 2009, <http://www.diabetesatlas.org>
- 448.World Health Organization: Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermedia Hyperglycemia. Report of WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland, 2006.
- 449.United Nations Resolution 61/225: World Diabetes Day <http://www.idf.org/book/export/html/23155>
- 450.Unvin, N, Marlin, A. Diabetes action now: WHO and IDF working together to raise awareness worldwide. Diabetes Voice, 2004;49(2) 27-31.
- 451.The TURDEP-II Study Group, Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II)
- 452.47. Ulusal Diyabet Kongresi, "Türkiye'de Diyabetin Toplumsal Yükü, Hastalık Yönetimi ve Maliyet Açısından Bir Değerlendirme" İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hasan
- 453.Olgun N, Eti Aslan F, Coşansu G, Çelik S. Diabetes mellitus. "Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım" içinde. (ed) Karadakovan A, Aslan FE. Adana, Nobel Tıp Kitabevi, 2010;829-864.
- 454.Paulweber B, Valensi P, Lindsröm J, Lalic NM, Greaves CJ, Mckee M, et al, for the Writing Group, on behalf of the IMAGE Study Group. A European Evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. Horm Metab Res 2010;42(1):3-36.
- 455.Lindstrom J, Neumann A, Sheppard KE, Gilis-Januszewska A, Greaves CJ, Handke U et al. Take action to prevent diabetes – the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. Horm Metab Res. 2010;42 (1):37-55.
- 456.The DPP Study Group. The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. Diabetes Care 2000; 23(11):1619-29.
- 457.Absetz P, Oldenburg B, Hankonen N, Valve R, Heinonen H, Nissinen A, et al. Type 2 diabetes prevention in the real world: three-year results of the GOAL lifestyle implementation trial. Diabetes Care 2009;32(8):1418-1420.
- 458.Balkau B, Lange C, Fezeu L, Tichet J, Lauzon-Guillain B, Czernichow S, et al. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR).Diabetes Care 2008; 31(10): 2056-61.

- 459.Schwarz PE, Lindstrom J, Kissimova-Scarbeck K, Szybinski Z, Barengo NC, Peltonen M et al. The European perspective of type 2 diabetes prevention: diabetes in Europe– prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:167-172.
- 460.Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice, *Horm Metab Res* 2009;41:86-97.
- 461.Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling, *Health Technol Assess* 2007; 11:1-125.
- 462.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD): Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grupları 2018. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Klavuzu.
- 463.American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*, 2011;34 (1):11-61.
- 464.Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003;26:881-885.
- 465.Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-1576.
- 466.International Diabetes Federation. Studies. <http://www.idf.org/studies>
- 467.Diyabetes Mellitus'un Güncel Farmakolojik Tedavisi, Current Pharmacologic Treatment of Diabetes Mellitus, Ayten OĞUZ, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
- 468.Endokrinoloji Temel ve Klinik.Prof.Dr.Selahattin Koloğlu. 2.Baskı,2005,MN Medikal ve Nobel,İstanbul,155-280.
- 469.Tietz textbook of clinical chemistry. Carl A.Burtis,Ph.D.Edward R.Ashwood,M.D.Third Edition.2003.790-796.
- 470.Harrison's principles of internal medicine. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauris, Longo,Jameson,2019-2025,2003. 15th edition.,
- 471.Textbook of Family Practice.Robert E.Rakel,MD.Sixth edition-2002.1053,1044-1045
- 472.Stenlöv K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canaglifozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metabol* 2013;15(4):372-382
473. Bode B, Stenlöv K, Sullivan D, et al. Efficacy and safety of canaglifozin treatment in older subjects with type diabetes mellitus: a randomized trial. *Hosp Pract.* (1995). 2013;41(2):72-84

474. US Food and Drug Administration. FDA briefing document NDA 204042. Invokana (canagliflozin) Tablets, Applicant: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting January 20, 2013.

475. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375(9733):2223-33.

476. *Int J Clin Pract*, 2015, 69:1071-87 Ferrannini E, Diabetes Care. 2010;33:2217-2224 Schwartz S et al. Current Medical Research and Opinion, 2016, 289:doi.org/10.1185/03007995.2016.1151774

477. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes, Michael A Nauck, *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1335–1380, Published online 2014 Sep 11. doi: 10.2147/DDDT.S50773

478. https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/CountrySites/Turkey/Medicines%2011.05.16/Forziga%205-mg_SMPC29%2003%202016.pdf

479. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis, Li J¹, Gong Y, Li C, Lu Y, Liu Y, Shao Y. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(27):e7201. doi:10.1097/MD.00000000000007201

480. Clinical Factors Associated with Initial Decrease in Body-Fat Percentage Induced by Add-on Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus, Kurinami N¹, Sugiyama S^{1,2}, Nishimura H¹, Morita A¹, Yoshida A¹, Hieshima K¹, Miyamoto F¹, Kajiwara K¹, Jinnouchi K¹, Jinnouchi T¹, Jinnouchi H³, *Clin Drug Investig.* 2018 Jan;38(1):19-27. doi: 10.1007/s40261-017-0580-6.

481. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis, Zaccardi F^{1,2}, Webb DR^{1,2}, Htike ZZ^{1,2}, Youssef D^{1,2}, Khunti K^{1,2}, Davies MJ^{1,2}, *Diabetes Obes Metab.* 2016 Aug;18(8):783-94. doi: 10.1111/dom.12670. Epub 2016 May 13

482. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Chart-Based Analysis, Katsuyama H¹, Hamasaki H¹, Adachi H¹, Moriyama S¹, Kawaguchi A¹, Sako A¹, Mishima S¹, Yanai H¹, *J Clin Med Res.* 2016 Mar;8(3):237-43. doi: 10.14740/jocmr2467w. Epub 2016 Jan 26.

483. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial, Clifford J Bailey,¹ Jorge L Gross,² Delphine Hennicken,³ Nayyar Iqbal,⁴ Traci A Mansfield,⁴ and James F List⁴, Published online 2013 Feb 20. doi: 10.1186/1741-7015-11-43

484. 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, Bolinder J¹, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjöström CD, Sugg J, Parikh S, Diabetes Obes Metab. 2014 Feb;16(2):159-69. doi: 10.1111/dom.12189. Epub 2013 Aug 29.

485. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin, Bolinder J¹, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260. Epub 2012 Jan 11.

486. 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, Tobita H¹, Sato S¹, Miyake T¹, Ishihara S¹, Kinoshita Y¹, Curr Ther Res Clin Exp. 2017 Jul 8;87:13-19. doi: 10.1016/j.curtheres.2017.07.002. eCollection 2017.

487. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin, Hayashi T¹, Fukui T², Nakanishi N², Yamamoto S², Tomoyasu M², Osamura A², Ohara M², Yamamoto T², Ito Y³, Hirano T⁴, Cardiovasc Diabetol. 2017 Jan 13;16(1):8. doi: 10.1186/s12933-016-0491-5.

488. Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels, Bays HE¹, Sartipy P², Xu J³, Sjöström CD⁴, Underberg JA⁵, J Clin Lipidol. 2017 Mar - Apr;11(2):450-458.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.018. Epub 2017 Feb 10

489. Effects of Six Kinds of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters, and Summarized Effect and Its Correlations With Baseline Data, Yanai H^{1,2}, Hakoshima M¹, Adachi H¹, Kawaguchi A¹, Waragai Y¹, Harigae T¹, Masui Y¹, Kakuta K¹, Hamasaki H¹, Katsuyama H¹, Kaga T², Sako A^{1,2}, J Clin Med Res. 2017 Jul;9(7):605-612. doi: 10.14740/jocmr3046w. Epub 2017 May 22.

490. Assman E, Schulte H. The prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or type 2 diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am Heart J 1988;116:1713-24

491. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Prof. Dr. Selahattin Koloğlu. 2. Baskı, 2005, MN Medikal ve Nobel, İstanbul, 155-280.

492. Tietz textbook of clinical chemistry. Carl A. Burtis, Ph.D., Edward R. Ashwood, M.D. Third Edition. 2003. 790-796.

493. Harrison's principles of internal medicine. Braunwald, Fauci, Kasper, Hays R, Longo, Jameson, 2019-2025, 2003. 15th edition.

494. Higgins PJ, Garlick RI, Bunn HF. Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells. Role of glucose permeability. Diabetes 1982;31:743-748.

495.Diyabet Hastalarına Beslenme Açısından Yaklaşım, Aile Hekimi Uz.Dr.Osman Nuri Bulutlar, Okmeydanı Tıp Dergisi 31(Ek sayı):39-44, 2015 doi:10.5222/otd.2015.039

496.Kısa ve Uzun Etkili İnkretin Tedavilerinin Güvenilirlikleri, Prof.Dr.Abdurrahman Çömlekçi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

497.Tip 2 diyabetik bireyde oral ajanlar yetmiyor. GLP-1 Analogu ?, Prof. Dr. Erdiñç Ertürk, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Öğretim Üyesi, 52. Ulusal Diyabet Kongresi, 20-24 Nisan 2016, Antalya

498.Yeni Hipoglisemik Ajanlar, Doç. Dr. Mehmet Erdoğan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı

499.Journal Agent . 2017; 7(2): 174-180 DOI: 10.5505/kjms.2017.94830 , Diabetes Mellitus Tip 2'de İnkretin Temelli Tedaviler, Incretin Based Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus,Uğur Alp Göksu1,Aysun Ünal2 1Memorial Kayseri Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, 2Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

500.Journal of Experimental and Clinical Medicine Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi doi: 10.5835/jecm.omu.29.s1.007, Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler, Incretins in the treatment of type 2 diabetes mellitus, Ramis Çolak, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun

501.Role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in management of obesity,Isaacs D¹,Prasad-Reddy L²,Srivastava SB³.,Am J Health Syst Pharm. 2016 Oct 1;73(19):1493-507.doi:10.2146/ajhp150990.Epub 2016 Aug 12

502.Exenatide once weekly plus once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy / <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

503.Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes, Mensberg P^{1,2,3}, Nyby S^{1,2}, Jørgensen PG⁴, Storgaard H¹, Jensen MT⁴, Sivertsen J⁴, Holst JJ³, Kiens B², Richter EA², Knop FK¹, Vilsbøll T¹, Diabetes Obes Metab. 2017 Feb;19(2):172-180. doi: 10.1111/dom.12797. Epub 2016 Nov 4.

504.Effectiveness and safety of exenatide in Korean patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycemic agents: an observational study in a real clinical practice, Hwang YC¹, Kim A², Jo E², Yang Y³, Cho JH⁴, Lee BW⁵, BMC Endocr Disord. 2017 Oct 25;17(1):68. doi: 10.1186/s12902-017-0220-4.

505.Exenatide's effect in reducing weight and glycosylated hemoglobin level in an Arab population with type 2 diabetes, Bashier AM¹, Abdelgadir EI, Khalifa AA, Rashid F, Abuelkeir SM, Bachet FE, Saudi Med J. 2014 Nov;35(11):1404-7.

506.Efficacy and Tolerability of Exenatide Once Weekly Over 6 Years in Patients with Type 2 Diabetes: An Uncontrolled Open-Label Extension of the DURATION-1 Study, Henry RR¹, Klein EJ², Han J³, Iqbal N⁴, Diabetes Technol Ther. 2016 Nov;18(11):677-686. Epub 2016 Aug 15

507.Exenatide with Metformin Ameliorated Visceral Adiposity and Insulin Resistance, Du X¹, Lu W¹, Lu Z¹, Shao X¹, Hu C², Shi B¹, J Diabetes Res. 2018 Feb 6;2018:4019248. doi: 10.1155/2018/4019248. eCollection 2018

508.Treatment with exenatide once weekly or twice daily for 30 weeks is associated with changes in several cardiovascular risk markers, Chiquette E¹, Toth PP, Ramirez G, Cobble M, Chilton R, Vasc Health Risk Manag. 2012;8:621-9. doi: 10.2147/VHRM.S37969. Epub 2012 Nov 1

509.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, Frias JP¹, Guja C², Hardy E³, Ahmed A⁴, Dong F³, Öhman P³, Jabbour SA⁵, Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Dec;4(12):1004-1016. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30267-4. Epub 2016 Sep 16

510.Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Plus Dapagliflozin Once Daily Versus Exenatide or Dapagliflozin Alone in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: 52-Week Results of the DURATION-8 Randomized Controlled Trial, Jabbour SA¹, Frias JP², Hardy E³, Ahmed A⁴, Wang H³, Öhman P³, Guja C^{5,6}, Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2136-2146. doi: 10.2337/dc18-0680. Epub 2018 Aug 6.

511.Effects of exenatide once weekly plus dapagliflozin, exenatide once weekly, or dapagliflozin, added to metformin monotherapy, on body weight, systolic blood pressure, and triglycerides in patients with type 2 diabetes in the DURATION-8 study, Jabbour SA¹, Frias JP², Guja C³, Hardy E⁴, Ahmed A⁵, Öhman P⁴, Diabetes Obes Metab. 2018 Jun;20(6):1515-1519. doi: 10.1111/dom.13206. Epub 2018 Feb 4

512.Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes, Lundkvist P¹, Sjöström CD², Amini S¹, Pereira MJ¹, Johnsson E², Eriksson JW¹, Diabetes Obes Metab. 2017 Jan;19(1):49-60. doi: 10.1111/dom.12779. Epub 2016 Sep 26

513.Dapagliflozin once daily plus exenatide once weekly in obese adults without diabetes: Sustained reductions in body weight, glycaemia and blood pressure over 1 year, Lundkvist P¹, Pereira MJ¹, Katsogiannos P¹, Sjöström CD², Johnsson E², Eriksson JW¹, Diabetes Obes Metab. 2017 Sep;19(9):1276-1288. doi: 10.1111/dom.12954. Epub 2017 May 31

514.DECLARE-TIMI 58: HF Benefit for Dapagliflozin in Diabetes?, Medscape Monday, January 14, 2019

515.Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Heise T, Broedl UC, et al. Metabolic response to sodiumglucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499–508.

516.Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014;124:509–14.

517.Effect of 24-week treatment with ipragliflozin on proinsulin/C-peptide ratio in Japanese patients with type 2 diabetes, Nagai Y¹, Ohta A¹, Sada Y¹, Kato H¹, Tanaka Y¹, Send to Expert Opin Pharmacother. 2017 Jan;18(1):13-17.doi:10.1080/14656566.2016.1261110. Epub 2016 Nov 21.

518.GLP-1, exendin-4 and C-peptide regulate pancreatic islet microcirculation, insulin secretion and glucose tolerance in rats, Wu L¹, Olverling A, Huang Z, Jansson L, Chao H, Gao X, Sjöholm Å, *Clin Sci (Lond)*. 2012 Apr;122(8):375-84. doi: 10.1042/CS20090464.

Etik Kurul Onay Formu

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

SAYI:

Tarih: 12.12.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez Tip 2 Diyabetlilerde Tedavi Dapagliflozin ve Dapagliflozin İle Birlikte Eksenatid Eklennesinin Glisemik Kontrol ve Vücut Kitle İndeksi Üzerine Etkisinin Araştırılması	
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	Prof. Dr. Mehmet Sargın			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Bege Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Bege Adı			Açıklama	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0485	Tarih: 12.12.2018			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerçekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

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




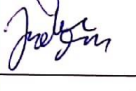


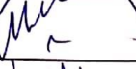
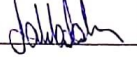
SAYI:

Tarih: 12.12.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez Tip 2 Diyabetlilerde Tedavi Dapagliflozin ve Dapagliflozin İle Birlikte Ekstenatid Eklennesinin Glisemik Kontrol ve Vücut Kitle İndeksi Üzerine Etkisinin Araştırılması
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
			E	K	H	E	H	E	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

