

T.C
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



OBEZ VE OBEZ OLMAYAN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS
HASTALARINDA SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ KULLANIMININ
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE KAN ŞEKERİ
REGÜLASYONUNA ETKİSİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. BÜŞRA DEDEMEN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

EKİM 2023
BOLU

TEŞEKKÜR



"Beni Türk hekimlerine emanet ediniz."

Gazi Mustafa Kemal Atatürk

Bu milletin evlatlarına açtığı yollarla, kız çocuklarının eğitime verdiği önemle,
hekim olmama imkan sağlayan,
ülkemizin kurucusu, ulu önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e sonsuz
sevgi, saygı ve minnetimi sunarım.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecimde, bilgi ve tecrübeleriyle beni destekleyen;
kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN'a;

Asistanlık sürecinde emek ve öğretilerini eksik etmeyen, başta İç Hastalıkları
Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV başta olmak üzere; Doç. Dr.
Gülali AKTAŞ, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ, Doç.
Dr. Müjgan GÜRLER, Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ, Dr. Öğr. Üyesi Murat
TAŞÇI'ya;

Bu süreçte bana yardımcı olan sevgili iş arkadaşlarım Abant İzzet Baysal
Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim dalı uzmanları ve asistanlarına;
Öğrencileri olmaktan gurur duyduğum Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp
Fakültesi'nin saygıdeğer öğretim görevlilerine;

Yakın arkadaşlarım ve büyük destekçilerim; Dr. Havva AKIN ÇAKIR, Dr.
Semanur YURUM, Dr. Didar NACAĞCI, Dr. Mehtap KAYNAK'a

Emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim canım annem
Maksude DEDEMEN, canım babam Erdal DEDEMEN ve
en iyi arkadaşım biricik canım kardeşim Dr. Metin Mert DEDEMEN'e;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Büşra Dedemen, 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

Büşra DEDEMEN tarafından hazırlanan “**Obez ve obez olmayan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında SGLT2 İnhibitörleri kullanımının antropometrik ölçümler ve kan şekeri regülasyonuna etkisi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 26/10/2023

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

.....

Üye

Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

.....

Üye

Doç. Dr. Gülali AKTAŞ

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Araştırmalar Etik Kurulundan 19 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
BÜŞRA DEDEMEN

ÖZET

OBEZ VE OBEZ OLMAYAN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ KULLANIMININ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE KAN ŞEKERİ REGÜLASYONUNA ETKİSİ

DOKTORA TEZİ

BÜŞRA DEDEMEN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR. TUBA TASLAMACIOĞLU DUMAN)

BOLU, KASIM - 2023

xiii + 93

Amaç: Obezite, tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Tüm obezlerde tip 2 diyabet olmasa da, tip 2 diyabetli hastaların büyük çoğunluğu obezdir. Kilolu ve insüline dirençli obez bireylerde %5 civarındaki kilo kaybı bile insülin direncini azaltır. Bu nedenle, tip 2 diyabet tedavisinde son yıllarda kilo verdirici özellikteki ajanların kullanımı yaygınlaşmaktadır. Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, diyabet tedavisinde son 10 yıldır kullanagelen, nispeten yeni ajanlardır. Temel etki mekanizması proksimal renal tübülden glukoz reabsorbsiyonunu engelleyerek üriner glukoz ekskresyonunu arttırmaktır. Klinik kullanımda kilo kaybı sağlaması ve kan basıncını dengelemesi üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Çalışmamızda obez ve obez olmayan diyabet hastalarında SGLT2 inhibitör kullanımının antropometrik ölçümler (bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı, body mass indexi ve Biyoelektrik İmpedans Ölçümü) kullanılarak diyabet regülasyonuna etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya kliniğimize başvuran obez ($BMI \geq 30$) ve obez olmayan ($BMI < 30$) tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastaların alınması planlandı. Çalışmada bireylerin öğün sayılarına, yediklerine, egzersiz programlarına müdahale edilmeksizin ve mevcut diyabet tedavisine SGLT2 inhibitörü eklendi. Hastaların başlangıç antropometrik ölçümleri (bel çevresi, kalça çevresi, boy, kilo, BMI, Biyoelektrik İmpedans Ölçümleri) ve laboratuvar verileri (glukoz, ürik asit, AST, ALT, albümin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri, HbA1c, CRP) kaydedildi. Hastaların 3. Ay kontrolünde antropometrik ölçümleri, laboratuvar değerleri kaydedilerek gruplar arası başlangıç değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma popülasyonun; obezite grubu 12 kadın ve 8 erkek; obez olmayan 7 kadın ve 13 erkek olmak üzere toplamda 40 kişiden oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,11$). Obez olan grubun yaş ortalaması 62 ± 11 yıl, obez olmayan grubun yaş ortalaması 61 ± 11 yıl idi. Grupların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,69$). Çalışma popülasyonundaki hastaların BMI (%), kilo(kg), bel çevresi(cm), yağ (%) tedavi sonrası 3. ay değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde başlangıca göre düşük saptandı. Hastaların biyoelektrik impedans ölçümü kas (%) başlangıca göre tedavinin 3. ay kontrolünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,001$). Hasta grubunun kalça çevresi(cm) tedavi sonrası 3. ay değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde başlangıca göre düşük bulundu ($p=0,001$). Çalışma popülasyonunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayı ortalama HbA1c (%) ve glukoz (mg/dL) düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p < 0,001$). Çalışma grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. ay CRP (mg/dL), ALT (U/L), LDL kolesterol (mg/dL), total kolesterol (mg/dL) düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Sırasıyla $p=0,009$ $p=0,022$ $p=0,003$ $p=0,021$). Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayı ortalama albümin (g/L) ve hct (%) düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,002$ $p < 0,001$)

Sonuç: SGLT2 inhibitörleri diyabet hastalarında kan şekeri regülasyonuna katkısının yanında kilo vermeye yardımcı olması ve bu kilo kaybını biyoelektrik impedans ölçümü ile tespit ettiğimiz yağ yüzdesinde azalma ile sağlaması, bel çevresinde azalmayla birlikte santral obeziteyi azaltarak hastaların klinik ve

laboratuvar parametreleri düzeltmede önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle özellikle obez diyabetik hastaların tedavisinde SGLT 2 inhibitörlerinin kullanımının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: Obezite, Tip 2 Diyabet, Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri, Bel Çevresi, Biyoelektrik İmpedans Ölçümü



ABSTRACT
SGLT-2 INHIBITOR EFFECT REGARDING ANTHROPOMETRIC
MEASUREMENTS AND BLOOD SUGAR REGULATION ON OBESE AND
NON-OBESE PATIENTS WHO HAVE TYPE 2 DIABETES

PHD THESIS
BÜŞRA DEDEMEN
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
INTERNAL MEDICINE
(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. TUBA TASLAMACIOĞLU DUMAN)

BOLU, OCTOBER 2023

xiii+93

Objective: Obesity is a kind of metabolic disorder that generally accompanies type 2 diabetes as well as a risk factor indicating who is likely to have type 2 diabetes. Although, all obese patients do not have type 2 diabetes, most of type 2 diabetes patients suffer from obesity. Even %5 weight loss can lead to decreasing insulin resistance in obese and insulin resistant patients. Which is why, agents which can promote weight loss become more popular lately. SGLT-2 inhibitors (Sodium-Glucose cotransporter-2 inhibitors) are being considered the new agents that have been being prescribed for diabetes treatment for the last 10 years.

Medication's main effect mechanism is enhancing glucose secretion in proximal tubules by hindering glucose uptake. Promoting weight loss and positive effect on blood pressure were noted in clinical trials. In our study, we aimed to evaluate the effect of SGLT2 inhibitor use on diabetes regulation using anthropometric measurements (waist circumference, hip circumference, BMI and Bioelectric Impedance Measurement) in obese and non-obese diabetic patients.

Materials and Methods: Obese ($BMI \geq 30$) and non-obese ($BMI < 30$) patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus who applied to our university's internal medicine outpatient clinics were planned to be included in the study. In the study, SGLT2 inhibitor was added to the patients' current diabetes treatment without interfering with the number of meals they ate, their diet, or their exercise programs. Patients' initial anthropometric measurements (waist circumference, hip circumference, height, weight, BMI, Bioelectrical Impedance Measurements) and

laboratory data (glucose, uric acid, AST, ALT, albumin, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride levels, HbA1c, CRP) were recorded. The patients were invited for a check-up at the 1st month to monitor their blood sugar. Anthropometric measurements, laboratory values, and laboratory values of the patients for whom the decision was made to continue treatment were recorded and compared statistically with the baseline values between the groups.

Results: The study group consisted of 40 people that covered 12 obese women, 8 obese men and 13 non-obese men, 7 non-obese women. No statistically significant difference was measured in gender distribution between the groups ($p = 0,11$). The average age of the obese group was 62 ± 11 years, and the average age of the non-obese group was 61 ± 11 years. There was no statistically significant difference between the average ages of the groups ($p = 0,69$). BMI (%), weight (kg), waist circumference (cm), bioelectrical impedance measurements fat (%) values of the patients in the study population were found to be statistically significantly lower at the 3rd month after treatment compared to the onset of study. Bioelectrical impedance measurements muscle percentage (%) of the patient population was found to be statistically significantly higher at the 3rd month control of the treatment compared to the baseline ($p < 0,001$). Hip circumference (cm) values of the patient group at the 3rd month after treatment were found to be statistically significantly lower than at the beginning ($p = 0,001$). The difference between the average HbA1c(%) and glucose (mg/dL) levels of the study population before treatment and in the 3rd month of treatment was found to be statistically significantly lower ($p < 0,001$). The difference between the study group's CRP (mg/dL), ALT (U/L), LDL (mg/dL), total cholesterol (mg/dL) levels before treatment and in the 3rd month of treatment was found to be statistically significantly lower (Consecutively, $p = 0,009$ $p = 0,022$ $p = 0,003$ $p = 0,021$). The difference between the patients' average albumin (g/L) and hct (%) levels before treatment and in the 3rd month of treatment was found to be statistically significantly higher ($p = 0,002$ $p < 0,001$, respectively).

Conclusion: In addition to contributing to blood sugar regulation in diabetic patients, SGLT2 inhibitors have a significant effect on improving the clinical and laboratory parameters of patients by helping them lose weight and achieving this weight loss without losing % muscle or % water, losing % fat, reducing central obesity with a decrease in waist circumference. As a result of that, we consider that the use of SGLT 2 inhibitors will be beneficial, especially in the treatment of obese diabetic patients.

KEYWORDS: Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors, Waist Circumference Measurement, Bioelectric Impedance Measurement



İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	vi
ETİK BEYAN	vii
ÖZET.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	1
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	3
1. GİRİŞ.....	6
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1 Tip 2 Diyabetes Mellitus	9
2.1.1 Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tanı Kriterleri	9
2.1.2 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi	10
2.1.3 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi	12
2.1.4 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Risk Faktörleri ve Tarama	15
2.1.5 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Tedavisi.....	16
2.1.6 Tip 2 Diabetes Mellitus Komplikasyonları	26
2.2 OBEZİTE	28
2.2.1 Obezite tanımı.....	28
2.2.2 Obezite tanı yöntemleri ve Obezite Sınıflandırılması.....	28
2.2.3 Obezite Epidemiyolojisi	31
2.2.4 Obezite patofizyolojisi	32
2.2.5 Obezite ve Komplikasyonları	34
2.2.6 Obezite Tedavisi	37
2.3 Tip 2 DM Obezite İlişkisi	39
2.4 Sglt -2 İnhibörlerinin Tip 2 Diyabet Tedavisindeki Yeri ve Diğer Hastalıklarda Kullanım Yeri.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı	42
3.2 Antropometrik Ölçümler	43

3.3 İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR.....	44
4.1 Tüm Çalışma Grubunun Laboratuvar ve Klinik Verileri.....	44
4.2 Obez Ve Obez Olmayan Tip 2 DM Hastalarının Verileri	47
4.2.1 Obez ve Obez Olmayan Tip 2 DM Hastalarının Tanımlayıcı Verileri	47
4.2.2 Obez Ve Obez Olmayan Tip 2 DM Hastalarının Klinik Verileri.....	48
4.2.3 Obez olmayan tip 2 DM ve Obez olan tip 2 DM hastalarının Laboratuvar	
Verileri	51
4.2.4 Çalışma Grubunun Başlangıç - 3. Ay Klinik Ve Laboratuvar	
Parametreleriyle Korelasyonu	53
4.2.5 Obez Olmayan Tip 2 DM ve Obez Olan Tip 2 DM Hastalarının	
İstatistiksel Olarak Anlamlı Verilerinin ROC Analizi.....	67
4.3 İyi Glisemik Kontrollü Tip 2 Dm Hastaları ile Kötü Glisemik Kontrollü Tip	
2 DM Hastalarının Verileri	68
4.3.1 İyi Glisemik Kontrollü Tip 2 Dm Hastaları ile Kötü Glisemik Kontrollü	
Tip 2 DM Hastalarının Klinik Verileri	69
4.3.2 Glisemik Kontrollü Tip 2 Dm Hastaları ile Kötü Glisemik Kontrollü Tip	
2 DM Hastalarının Laboratuvar Verileri.....	71
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
7. KAYNAKLAR	83

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Diyabet Tedavi Algoritması	16
Şekil 4.1 Klinik verilerin obezite tanısını ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi .	67



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 Diyabet Tanı Kriterleri	10
Tablo 2.2 İnsülin Çeşitleri ve Etki Süreleri	25
Tablo 2.3 Tip 2 DM Tedavi Hedefleri	25
Tablo 2.4 Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin BKI'ye Göre Obezite Sınıflaması	29
Tablo 2.5 Bel Çevresi ve Obezite /Obeziteye Eşlik Hastalıklar İlişkisi (90) ..	30
Tablo 2.6 Metabolik Sendrom NCEP ATP III kriterleri (110).....	35
Tablo 4.1 Çalışma Grubun Cinsiyet Verileri.....	44
Tablo 4.2 Çalışma Popülasyonun Tedavi Öncesi Ve Sonrası Klinik Verileri..	44
Tablo 4.3 Çalışma Popülasyonun Tedavi Öncesi Ve Sonrası Laboratuvar Verileri	46
Tablo 4.4 Obezite Grubu Ve Obez Olmayan Grubun Cinsiyet Verileri	47
Tablo 4.5 Obezite Grubu Ve Obez Olamayan Grubun Tanımlayıcı Özelliklerinin Verileri	48
Tablo 4.6 Obezite Grubu Ve Obez Olmayan Grubun Klinik Ve Antropometrik Özelliklerinin Verileri.....	50
Tablo 4.7 Obezite Grubu Ve Obez Olmayan Grubun Laboratuvar Verileri ...	52
Tablo 4.8 Hastaların OAB İle Başlangıç Klinik Ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu	53
Tablo 4.9 Hastaların Tedavi Başlangıcındaki HbA1c Değeri İle Başlangıç Klinik Ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	53
Tablo 4.10 Hastaların Başlangıç Kreatinin Değeri İle OAB Ve BKO Verilerinin Korelasyonu	54
Tablo 4.11 Hastaların Başlangıç Akş ile HbA1c Verilerinin Korelasyonu.....	54
Tablo 4.12 Hastaların Başlangıç CRP İle Trigliserid Verilerinin Korelasyonu	54
Tablo 4.13 Hastaların başlangıç TG değeri ile OAB , Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	55
Tablo 4.14 Hastaların başlangıç BMI değeri ile OAB Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	55
Tablo 4.15 Hastaların başlangıç Kilosu ile OAB Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	56
Tablo 4.16 Hastaların Başlangıç Bel çevresi ile OAB Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	57
Tablo 4.17 Hastaların Başlangıç Kalça Çevresi ile Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	57
Tablo 4.18 Hastaların Başlangıç Kas Yüzdesi ile Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	58
Tablo 4.19 Hastaların Başlangıç Yağ Yüzdesi ile Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	58
Tablo 4.20 Hastaların Başlangıç Su Yüzdesi ile Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	59
Tablo 4.21 Hastaların Başlangıç BKO Hesabı ile OAB Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	59
Tablo 4.22 Hastaların OAB ile Tedavi 3. Ayındaki Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	60

Tablo 4.23	Hastaların Tedavi 3. Ayındaki HbA1c Değeri İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	60
Tablo 4.24	Hastaların Tedavi 3. Ayındaki Kreatinin Değeri İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	61
Tablo 4.25	Hastaların Tedavi 3. Ayındaki İle HbA1c ve T.kolesterol Verilerinin Korelasyonu	61
Tablo 4.26	Hastaların Tedavi 3. Ayındaki TG İle T.kolesterol Verilerinin Korelasyonu	62
Tablo 4.27	Hastaların Tedavi 3. Ayındaki HDL Kolesterol İle Total kolesterol Verilerinin Korelasyonu.....	62
Tablo 4.28	Hastaların Tedavi 3. Ay Kilosu İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu	62
Tablo 4.29	Hastaların Tedavi 3. Ay BMI İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu	63
Tablo 4.30	Hastaların Tedavi 3.Ay Kontrol Kalça Çevresi İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	63
Tablo 4.31	Hastaların Tedavi 3. Total kolesterol İle OAB Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	64
Tablo 4.32	Hastaların Tedavi 3.Ay Kontrol Bel Çevresi İle OAB Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	64
Tablo 4.33	Hastaların Tedavi 3. Ay Kas Yüzdesi İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	65
Tablo 4.34	Hastaların Tedavi 3. Ay Yağ Yüzdesi İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	65
Tablo 4.35	Hastaların Tedavi 3. Ay Su Yüzdesi İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu.....	66
Tablo 4.36	Hastaların Tedavi 3. Ay Hesaplanan BKO İle Ortalama Arter Kan Basıncı ve Klinik Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu	66
Tablo 4.37	Regüle Diyabet Grubu Ve Unregüle Diyabet Grubun Cinsiyet Verileri	68
Tablo 4.38	Regüle Hasta Grubu Ve Unregüle Hasta Grubunun Tanımlayıcı Özelliklerinin Verileri.....	69
Tablo 4.39	Regüle Ve Unregüle Grubun Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası 3. Ay Klinik Verileri	70
Tablo 4.40	Regüle Ve Unregüle Grubun Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası 3. Ay Laboratuvar Verileri	72

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ADA: American Diabetes Association

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BÇ : Bel Çevresi

BGT:Bozulmuş glukoz toleransı

BiÖ : Biyoelektrik İmpedans Ölçümü

BKO : Bel-Kalça Oranı

BMI: Body Mass Index

Ca: Kalsiyum

CRP: C-Reaktif Protein

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diabetes Mellitus

DN: Diyabetik Nöropati

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DPP4-İ: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

DR: Diyabetik Retinopati

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

GLP-1A: Glucagon Like Peptide-1 Agonistleri

GÖRH : Gastroözefageal Reflü Hastalığı

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

Hb: Hemoglobin

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HCT: Hematocrit

HDL: High Density Lipoprotein

IDF: International Diabetes Federation

IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1

IL-6: Interlökin-6

K: Potasyum

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KVH: Kardiyo Vasküler Hastalık

LDL: Low Density Lipoprotein

LYM: Lymphocytes

Na: Sodyum

NASH : Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NEU: Neutrophil

NCEP : National Cholesterol Education Programs Adult Traitment Panel

NCEP:ATP III: National Cholesterol Education Programs Adult Treatment Panel III

NCD-RisC: Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration

OAB:Ortalama Arter Kan Basıncı

OAD: Oral Antidiyabetik

OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

OSAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1

PCOS : Polikistik Over Sendromu

PLT: Platelet

PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma

SGLT2İ: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

SVO: Serebro Vasküler Olay

SÜ: Sülfonilüre

VAİ : Visseral Adipozite İndeksi

TNF α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi

TZD: Tiazolidindion

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

T.Kolesterol: Total Kolesterol

WBC: White Blood Cells

WHO:Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Diyabet, pankreasta üretilen ve plazma glikozunun kullanımını düzenleyen insülin hormonu salgısının mutlak veya kısmen yetersizliği veya eksikliği sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır (1). Etiyolojik olarak endokrin kökenli olmasına rağmen temel bulgular metaboliktir. Hastalığın prognozu kroniktir ve ilerleyerek devam eder. Pankreatik beta hücrelerinin yıkımı sonucu oluşan insülin yetersizliği ve bazı anomaliler sonucu oluşan insülin direnci, diyabetin oluşmasına sebep olan patojenik süreçlerdir. Azalmış beta hücre fonksiyonu primer bozukluk gibi görünse de, patogeneizde insülin rezistansı önemli rol oynar (2).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2003 yılı verileri, dünya genelinde 122 milyon yetişkin diyabetlinin yaşamakta olduğunu ve 2025 yılında diyabetli sayısının 243 milyona ulaşacağını öngörmekteydi. Fakat diyabetli sayısı, beklenenden o kadar hızlı bir biçimde arttı ki daha 2025'e 3 yıl varken, IDF tarafından düzenli aralıklarla güncellenen Diyabet Atlası'nın 10. baskısına göre 2021 yılı sonunda, dünya diyabet nüfusunun 537 milyona ulaştığı görüldü (3).

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Obezite, başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin tip 2 Diyabetes Mellitusla olan ilişkisi de aşıkardır (4).

BMI (body mass index) sağlıklı yetişkin bir erkeğin vücut yağ yüzdesinin %8-15, kadının %15-22 aralığında olması beklenir. Her 2 cinsiyette de %30 üzerinde yağ oranı obezite olarak tanımlanabilmektedir (5). BMI; yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu ve vücut yağ dağılımı hakkında bilgi vermediği için obezite tanısı koymada ve obezitenin tipini belirlemede; bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, deri kıvrım kalınlıkları, üst orta kol çevresi gibi antropometrik ölçümlere de ihtiyaç

duyulabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği referans değerlerine göre bel çevresinin kadınlarda 80 cm'nin, erkeklerde 94 cm'nin üzerinde olması risk durumu; bel çevresinin kadınlarda 88 cm ve erkeklerde 102 cm ve üzeri ise obez olarak değerlendirilmiştir (6).

BMI, bel-kalça çevresi gibi antropometrik ölçümlerin kullanımının yanında vücuttaki kas, yağ, sıvı dağılımı hakkında bilgi vermesi ve obeziteyi objektif olarak değerlendirmek amacıyla Biyoelektrik İmpedans Ölçümü de kullanılmaktadır. İmpedans, herhangi bir sistemin elektrik akımına karşı gösterdiği direnç ve sisteme gönderilen alternatif akımlara karşı akım geriliminin azalması olarak değerlendirilir. İletkenin uzunluğuyla doğru orantılı olup, kesit alanı ile ters orantılıdır. Biyoelektrik impedans ölçümü (BİÖ) vücutta bir kol ve bir bacağı uygulanan elektrotlar aracılığıyla veya özel ayak plakaları üzerinde durularak yapılır. Vücutta bulunan su ve yağsız vücut kütlelerini ölçerek vücuttaki yağ oranını hesaplar (7).

Obezlerde varolan insuline karşı duyarsızlık da kişiden kişiye değişmektedir. Ayrıca insulin direnci ile obezite arasında, hangisinin diğerinin sonucu olduğu konusunda da kesin bir görüş birliği yoktur. Bilinenler ise, özellikle abdominal obezite ile insulin direnci arasında sıkı ilişki olduğudur (8). Abdominal obezite insülin direnci için bağımsız bir risk faktörüdür ve NASH oluşumuna yardımcı bir etkidir (9). Bel kalça oranının yüksek ölçümüne bağlı görülen artmış visseral yağlanma da ayrıca hepatik steatoz derecesiyle önemli ölçüde ilişkilidir ve bu durum karın içi yağlanmanın NASH habercisi olması yönünden önemini vurgulamaktadır (10). Beden yağı dağılımı da hepatik steatoz gelişmesi için önemlidir. Bel-kalça oranı ile hepatik steatoz derecesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İntra abdominal veya visseral yağ, yağlı karaciğer için bir belirteçtir(11). Yetmiş diyabetik ve diyabetik olmayan bireyle yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre, bakılan herhangi bir BKİ ve bel çevresi değerinde diyabetik olan ve diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, T2DM'li hastaların %80'i daha fazla yağlı karaciğere sahip, %16'sı da daha fazla karın içi yağlanmaya sahip olduğu bulunmuştur(12).

Santral obezite ve tip 2 diyabet birbiri ile nedensellik üzerine kurulan bir ilişkiye sahiptir. Kilo kontrolü ve insülin direnci arasındaki ilişki nedeni ile kilo fazlalığı

veya obezitesi olan diyabetli bireylere kilo kaybı önerilir. Fiziksel aktivite ve yeme davranış değişikliği kilo yönetimi programlarının önemli birleşenlerindendir. Tip 2 Diyabet gelişme riski olan bireylerin beslenme alışkanlıklarında sağlanan değişim (enerji alımının azaltılması, yağ tüketiminin azaltılması) ve fiziksel aktivitenin artırılması (150 dk/hafta) vücut ağırlığında %7 azalma sağlayarak, Tip 2 Diyabet gelişme riskini azaltmaktadır. Kilolu ve insüline dirençli obez bireylerde %5 civarındaki kilo kaybı bile insülin direncini azaltır. Bu nedenle diyabet riski olan kilolu veya obez bireylere de kilo kaybı önerilir. Ayrıca kilo artışının önlenmesi de önemlidir ancak diyabetli bireylerde besin alımındaki artma, enerji harcamasındaki azalmanın dışında vücut ağırlığının artışını etkileyen birçok faktörün varlığı da (insülin, insülin sekretogogları gibi) unutulmamalıdır (13).

Bu nedenle medikal tedavilerde kilo verdirici özellikte olanların son yıllarda önemi artmaktadır. Kilo verdirici özellik açısından son yıllarda diyabetes mellitus tedavisinde GLP-1 analogları ve SGLT2 inhibitörleri başı çekmektedir (14). Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, diyabet tedavisinde son 10 yıldır kullanmaya başlanılan nispeten yeni ajanlardır. Temel etki mekanizması proksimal renal tübülden glukoz reabsorbsiyonunu engelleyerek üriner glukoz ekskresyonunu arttırmaktır. Klinik kullanımda kilo kaybı sağlaması ve kan basıncını dengelemesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kronik böbrek hastalığına gidiş erken safhalarında renal fonksiyonları koruyucu etkileri ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda da kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Tüm bu kapsamlar göz önüne alındığından OAD içerisinde önemli bir ajan olarak yerini almıştır (15).

Sonuçta diyabet hastalarında yaşam tarzı değişikliği ve kilo vermenin önemi de iyi bilinmektedir(16). Tip Diyabet hastalarında rutin kontrollerinde kan şekeri regülasyonunu sağlama amacıyla yaygın kullanılan SGLT2 inhibitörlerinin de kilo verici etkisi de kullanıma girdiğinden bu yana literatürde tartışılmaktadır. Biz de çalışmamızda obez, obez olmayan (aşırı kilolu) ve kan şekeri regüle, regüle olmayan (unregüle) diyabet hastalarında SGLT2 inh kullanımının antropometrik ölçümler (bel çevresi, kalça çevresi, BMI ve Biyoelektrik İmpedans Ölçümü) kullanılarak diyabet regülasyonuna etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tip 2 Diyabetes Mellitus

2.1.1 Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tanı Kriterleri

Diyabet, pankreasta üretilen ve plazma glikozunun kullanımını düzenleyen insülin hormonu salgısının mutlak veya kısmen yetersizliği veya eksikliği sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize anormal karbonhidrat metabolizmasının olduğu, heterojen metabolizma bozuklukları içinde yer alan kronik bir hastalıktır. Etiyolojik olarak endokrin kökenli olmasına rağmen temel bulgular metaboliktir. Hastalığın prognozu kroniktir ve ilerleyerek devam eder (2,17).

Diyabet tanısı; en az 8 saatlik açlık sonrası venöz kanda ölçülen glukozun ≥ 126 mg/dL olması durumunda, 75 gram standart oral glikoz tolerans testindeki 2 .saat plazma glikoz konsantrasyonu ≥ 200 mg/dL olması halinde, dm semptomları varlığında herhangi bir zamanda alınan venöz kanda >200 mg/dL ölçülmesi ve glikolize hemoglobinin (HbA1c) ≥ 6.5 ile koyulur. Bu kriterlerden birinin pozitif olması durumunda başka bir zaman diliminde bu kriterlerin pozitifliğinin doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl üzerinde olması ile birlikte poliüri, polifaj, polidipsi ve kilo kaybı gibi tipik diyabet semptomlarının varlığında ikinci bir doğrulama testine gerek olmadan tanı gerçekleşmiş olur (18).

AKŞ ve HbA1c ile aşikar diyabet tanısı konulamamış, fakat glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden bireylerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır.

Açlık kan plazma glukoz düzeyi 101-125 mg/dL aralığında olan kişilerde ise oral glukoz tolerans testi (OGTT) endikasyonu vardır. OGTT, gebe olmayan erişkinlerde standart 75 g glukoz ile yapılır. Karbonhidrat toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut veya kronik enfeksiyon durumlarında test yapılmaması gerekir. Teste hazırlık için önceki üç gün boyunca 150 g/gün ilave karbonhidrat içeren diyet yapılmış olması gerekir. Test günü çay, kahve veya sigara içilmemesi gereklidir. Test sırasında kişinin istirahat halinde olması istenmektedir. 75 g glukoz 200 cc su içinde eritilerek 3-5 dk. içinde kişiye içirilerek; test için alınan venöz kandan örnekleme 0. ve 120. dakikalarda yapılır ve çıkan

sonuçlara göre OGTT yorumlanır. Eğer kişinin 120. Dakika sonunda $k\leq 140$ mg/dl ise bozulmuş açlık glukozu, $k\leq 140-199$ mg/dl ise bozulmuş glukoz toleransı, ≥ 200 mg/dl ise Diyabet tanısı alır (23).

Diyabet tanı kriterleri tablo 2.1.'de özetlenmiştir (17).

	Normal	Prediyabet	Diyabet
Açlık Glukozu(Mg/Dl)	<100	100-125	≥ 126
75 gr. OGTT 2. Saat glukozu (mg/dl)	<140	140-199	≥ 200
HbA1c(%)	<5.7	5.7-6.4	≥ 6.5
Rastgele ölçülen plazma glukozu (mg/dl)			>200(hastanın *dm semptomlarının varlığı eşliğinde)

(*dm semptomları: polifaji, polidipsi, poliüri, kilo kaybı ile birlikte)

Tablo 2.1 Diyabet Tanı Kriterleri

2.1.2 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

Diyabet sınıflandırması içerisinde en sık görülen tip 2 diyabet olup, tüm diyabet olgularının yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır(18). Toplumda bir hastalığın beklenenden daha çok sayıda görülmesi 'epidemi' olarak ifade edilmektedir. Diyabet epidemiyolojisi tabiri 20. yüzyılın son çeyreğinde gündeme gelmiştir. Özellikle 1990'lı yıllardan itibaren hızla artan tip 2 diyabetli sayısı 21. yüzyılın ilk çeyreği için öngörülen artışların önüne geçmiş ve 'diyabet epidemisi' nitelendirilmesini gerektirmiştir. 2000'li yıllardan bu yana diyabet bulaşıcı bir hastalık olmamasına rağmen salgın boyutunda arttığı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "epidemik" hastalık olarak kabul edilmekte ve son yıllarda tüm dünyada artış kaydedildiği için de diyabet pandemisinden bahsedilmektedir. Bu sebeple 2000'li yıllardan bu yana DSÖ ve IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) gibi kurumlar bu hastalığın üzerine dikkat çekmekte ve düzenli aralıklarla dünyada diyabet epidemiyolojisi ile ilgili verileri toplamakta yayınlamaktadır (18,19).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2003 yılı verileri, dünya genelinde 122 milyon erişkin diyabetlinin yaşamakta olduğunu ve 2025 yılında diyabetli sayısının 243 milyona ulaşacağını öngörmekteydi. Fakat diyabetli sayısı, beklenenden o kadar hızlı bir biçimde arttı ki daha 2025'e 3 yıl varken, IDF 2021 yılı sonu raporuna göre, dünya diyabetli nüfusunun 537 milyona ulaştığı görüldü ve bunların

%81'inin düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığı bildirildi. Eğer önlem alınmazsa %46'lık bir artışla 2030 yılına kadar bu rakamın 643 milyona ve 2045 yılında ise 783 milyona ulaşması beklenmektedir. Aynı raporda, 2021 yılında diyabete bağlı ölümlerin sayısının 6,7 milyon olduğu bildirilirken, bu her 5 saniyede 1 diyabete bağlı ölüm gerçekleştiği anlamına gelmektedir (19–22).

Ülkemizde de diyabet, epidemik boyutlarda artmaya devam etmektedir. IDF'in 2021 yılı Diyabet Atlası'na göre Türkiye, son 10 yılda %6.4 prevalans artışıyla Avrupa'da diyabetin en yüksek olduğu ülke olarak saptanmıştır (23). Ülkemizde yakın zamana kadar IDF'in yayınladığı gibi kapsamlı diyabet prevelans çalışması bulunmamaktaydı. Diyabet sıklığını belirlemeye yönelik ilk çalışmalar 1940'lı yıllarda başlatılmış olmasına rağmen, yakın zamana kadar diyabet epidemiyolojisi alanında toplum genelini yansıtacak şekilde ve uluslararası standartlarda gerçekleştirilmiş araştırma bulunmamaktaydı. 1997-1998 yılında 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-I (TURDEP-I) ardından 12 yıl sonra 2010 yılında 26.499 hastayı kapsayan TURDEP-II çalışması yayınlanmıştır ve TURDEP-II 'nin verileri, Türk toplumunda erişkin yaş grubundaki diyabet prevalansının %13.7'ye ulaştığını göstermiştir. TURDEP-I çalışmasında diyabet prevalansının %7.2 olduğu dikkate alındığında; Türkiye'de diyabetin, 12 yılda yaklaşık olarak %90 oranında arttığı görülmüştür. Bu rakam, Türkiye diyabetli nüfusunun 6.5 milyonu aştığına işaret etmektedir. Bu çalışmada bölgesel diyabet prevalansı; Kuzey Anadolu'da %14.5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18.2 ile en fazla olarak tespit edilmiştir. Bilinen diyabetlilerin toplam diyabetlilere oranı şeklinde ifade edilen 'diyabet farkındalığı', Batı Anadolu'da en yüksek (%61.6), Doğu Anadolu Bölgesinde ise en düşük (%47.2) olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmaya göre, kadınlarda diyabet prevalansı (%14.6), erkeklerden (%12.4) yaklaşık olarak %15 kadar daha yüksek bulunmuştur (24).

IDF 2021 Diyabet Atlası'na göre 2045 yılına kadar Türkiye'de diyabetli birey sayısının 13.4 milyona ulaşarak dünyada diyabetli sayısının en yoğun olduğu 10. ülke olacağı tahin edilmektedir. (25).

Sonuç olarak günümüzde ülkemizde de epidemik boyutlarına varan diyabet, önümüzdeki yüzyılda da ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaya devam edecektir (26).

2.1.3 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Patofizyolojisi

Diabetes Mellitus (DM), insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da insüline direnç ile oluşan hiperglisemi ile kendini belli eden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin patogenezi karmaşıktır. Çevresel ve genetik etmenlerin etkileşimi söz konusudur. Pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya göreceli yetersizliği, insülin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan bu hastalık etiyolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen özelliktedir ve bir sendromdur. Halen immunolojik ve genetik çalışmalar ile yeni bilgiler kazanılmaktadır(27). Ayrıca günümüzde diyabetin artmasına katkısı büyük olan çevresel etmenlerden aşırı kalori tüketimi, hareketsiz yaşam biçimi sonucunda oluşan obezite önemli bir rol oynar.

Patofizyolojik açıdan diyabetliler üç majör anormallik gösterirler:

1-İnsülin Salınımında Bozukluk: Açlık glikoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde plazma insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2.5 kat artmaktadır. 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücre insülin salgısı daha fazla artamaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgısı da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısındaki bu azalmaya karşılık hepatik glukoz üretimi artmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine katkıda bulunur. 250- 300 mg/dl arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgısı ciddi olarak azalır (28).

İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etiyolojik faktörler;

a) **İnsülin salgısında kantitatif bozukluklar:** Preklinik dönemde varolan insülin direncinin normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılmasıyla normal glikoz toleransı sürdürülmeye devam etmektedir (28).

b) **İnsülin salgısında kalitatif bozukluklar:** Birinci faz insülin salgısında bozulma durumunda intravenöz glikoz verilmesini izleyen ilk 10 dk.'da insülin salgısındaki hızlı artış olup 2-4 dk.'da zirve yapar; 6. dakikadan itibaren bu hızını kaybeder. Birinci faz insülin salgısının kaybolması ile glukagonun hepatik glukoneogenezi arttırıcı etkisi belirginleşmektedir. Bu arada ikinci faz insülin salınmasında azalma ile de hepatik glukoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisi azalmaktadır(28).

İnsülin normalde her 5-15 dakikada bir periyodik olarak salgılanmaktadır. Bu pulsatil salgılanma hedef dokularda insülin reseptörlerinin down regülasyonunu önleyerek insülin sensitivitesinin normal sınırlarda kalmasını sağlamaktadır. Pulsatil olmayan sürekli insülin salgılanması ise reseptörlerde down regülasyona yol açarak insülin direncine neden olmaktadır. Tip 2 diyabette veya bozulmuş glukoz toleransı olanlarda, Tip 2 diyabetli olanların birinci derece yakınlarında bu hızlı ve kısa süreli dalgalanmalar yerine düzensiz ve kısa süreli dalgalanmalar oluşmaktadır. Tip 2 diyabetli ve obez hastalarda insulinin pulsatile salınımında olan bu bozulmalar kilo verilmesi ve metabolik kontrol ile büyük oranda düzelmekle beraber tamamen normale dönmemektedir (28).

İnsülin salgılanması genetik nedenlere bağlı olarak da değişebilir. Glukozun beta hücresi tarafından tanınmasında, insülin sentez ve salgılanmasında rol oynayan spesifik proteinlerdeki mutasyonlar; glikokinaz geninde çeşitli defektlerin görüldüğü MODY tipi diyabet örneğinde olduğu gibi, beta hücre disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır. Bu mutasyonlar oldukça nadir görülmekte olup tip 2 diyabetlilerin %1-2'sini oluşturmaktadır (28).

2-İnsülin Direnci: İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az yanıt oluşturması ya da glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. Beta hücreleri bu direnci kırabilmek için insülin salgısını arttırmaya çalışır. Bu hiperinsülinemik süreçte beta hücresinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücre fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve ortaya diyabet çıkmaktadır. Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktör insülin duyarlılığını etkileyebilmektedir. Diyabette insülin direnci dört dönemde gelişir (29).

a) **Preklinik diyabet dönemi** (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem): Açlık ve tokluk kan şekerleri normal, açlık ve tokluk insülinleri yüksek bulunur.

b) **Glukoz intoleransı dönemi** (Postprandiyal hiperglisemik ve hiperinsülinemik dönem): Bu dönemde açlık kan şekeri normal olduğu halde tokluk kan şekeri yüksektir. Hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferdeki direnci aşabilecek düzeyde insülin salgılanamamaktadır.

c) **Erken klinik diyabet dönemi** (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): Bir ve ikinci dönemdeki kompensasyon bozulmaya başlar ve karaciğerde glukoz yapımı artarak açlık plazma glisemisine yol açar. Tokluk hiperglisemisi yanında açlık glisemisinin henüz 140 mg/dl'yi aşmadığı bu dönemde insülin salgısı daha fazla artmamaktadır.

d) **Klinik diyabet dönemi** (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem): Açlık plazma glisemisi 140 mg/ dl'yi geçtiğinde insülin salgılanması azalmaya başlar. İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde hiperglisemi insülin artışı ile kompanse edilemediği gibi glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülin salgısı daha da azalmaya başlamaktadır. Bu dönemde insülin direncinin ağırlaşmasında lipotoksitenin yani serbest yağ asitleri artışının da katkısı vardır. İnsülin direnci endojen sekrete edilen veya egzogen verilen insüline karşı ortaya çıkan bozuk biyolojik yanıttır. İnsülin direnci kas ve yağ dokusunda insüline uyarılan glukoz transportu ve metabolizmasında azalma ve hepatik glukoz üretiminin insülinle baskılanamamasıyla karakterizedir. İnsülin direnci glikoz intoleransı ve diyabetin gelişiminde belirleyici rol oynar. İnsülin aracılığı ile glukoz kullanımında defekt iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu olmak üzere başlıca 3 dokuda meydana gelmektedir. Tip 2 diyabette insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla iskelet kasında olduğu gösterilmiştir. Kastaki insülin direnci postreseptör düzeyinde olup insülinin glikojen sentetazı aktive etmesi sonucu öğün sonrası glukoz oksidasyonu bozulmaktadır.

Açlık durumunda karaciğer insülin direncinin primer bölgesidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açmaktadır. Ağır hiperglisemili olgularda hepatik glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glukozun yükselmesine katkıda bulunacaktır, çünkü üretilen glukoz insulin direnci nedeniyle periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseritleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar ve bu işlem insülin tarafından inhibe edilmektedir. Bu nedenle yağ dokuda gerçekleşen lipolizis insüline duyarlıdır. İnsülin direnci ile hormon sensitif lipaz aktivitesi artışı esterleşmemiş yağ asidi salınmasını arttırmaktadır. Esterleşmemiş yağ asitleri diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına neden olmaktadır (30).

2.1.4 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Risk Faktörleri ve Tarama

Tip 2 Diyabet oluşumudaki risk faktörleri; modifiye edilebilir ve modifiye edilemez olmak üzere iki grupta özetlenebilir.

Modifiye Edilemez Faktörler:

- Yaşlanma: Tip 2 diyabet sıklığı yaşlanma ile paralel artış göstermektedir(31).
- Cinsiyet: Gelişmekte olan toplumlarda hastalık kadınlarda daha sık görüldüğü halde gelişmiş toplumların çoğunda cinsiyet farkı bildirilmemiştir (31,32).
- Ailede diyabet öyküsü: Ailede 1. derece akrabalarında diyabet bulunması güçlü bir risk faktörü olup diyabet riskini 2-6 kat arttırmaktadır (33).
- Genetik belirteçler: Bazı etnik gruplarda Tip 2 diyabetin bir takım HLA grupları ile ilişkili olabileceği bildirilmiş ve özel diyabet formlarında spesifik gen mutasyonları gösterilmiştir(31).
- Düşük doğum ağırlığı (31).

Modifiye Edilebilir Faktörler:

- Obezite (özellikle santral tipte kilo artışı): Obezite Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmanın yanı sıra kişide diyabet gelişebileceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür ((31,34).
- Diyet: Posa oranı düşük, doymuş yağlardan zengin diyet ile beslenme tarzı tip 2 diyabet riskini artıran ve değiştirilmesi mümkün olan faktörle arasındadır.
- Fiziksel aktivite azlığı (sedanter yaşam tarzı).
- Alkol ve sigara kullanımı: (31).Sigara mikrovasküler komplikasyonların erken dönemde gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur (35).
- Cinsiyet hormonları (36).

Değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik tedavi yöntemleri epidemi haline gelen diyabeti önlemede faydalı olabilir (13) (31). Özellikle tip 2 diyabetli hastalarda obeziteye de yönelik uygulanan tedavi modalitelerinin kullanılmasının önemi artmaktadır.

2.1.5 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Tedavisi

Tip 1 diyabette insülin salgılayan beta (β) hücrelerinin otoimmünite sonucu yıkılmış olması insülin tedavisini zorunlu kılmaktadır. Bizim üzerinde durduğumuz diyabet vakalarının %90'ını oluşturan Tip 2 diyabette ise temel sorunların başında insülin direnci gelmektedir (1).

Tip 2 Diyabette tedaviler altta yatan patofizyolojik bozuklukları mümkün olduğunca düzeltmeye yöneliktir. Tip 2 diyabette başlıca bozukluklar karaciğerde glukoz yapımının artışı, kas ve yağ dokusunda insülin direnci ve pankreasta insülin sekresyonunda progresif azalmasına bağlı olmaktadır. Tip 2 diyabette görülebilen diğer hormonal bozukluklar ise β (beta) hücresinden amilin salınımının azalması, alfa hücresinden glukagon salınımının artması ve inkretin hormon salınımındaki bozukluklar olarak sayılabilir. Tip 2 diyabet tedavisinde bu bozuklukları düzeltmeye yönelik farklı mekanizmalarla etki gösteren çok sayıda antidiyabetik ilaç kullanılmaktadır. Ancak tip 2 diyabette yıllar içerisinde insülin rezervi tükenebilir ve insülin tedavisini kullanımı gerekli olabilmektedir. (37,38).

2.1.5.1 Tip 2 Diabetes Mellitus'ta İlaç Dışı Yaklaşımlar

Tip 2 diyabet hastalarında yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin olmazsa olmaz kısmını oluşturmaktadır. Bu yaşam tarzı değişiklikleri tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve egzersiz programının yanında hastaya diyabet hastalığı hakkında bilgi ve eğitim verilmesinden oluşmaktadır. Tedavinin temelini oluşturan yaşam tarzı değişiklikleri her aşamada gerekmektedir ve Şekil 2.1 de ifade edilmiştir.



Şekil 2.1 : Diyabet Tedavi Algoritması

ADA; öncelikle düşük glisemik indeksli karbonhidrat kaynaklarının tüketilmesini (130 g/gün'ün altında olmayacak şekilde) ve diyet yağının azaltılmasını (enerjinin %7'sinin altında doymuş yağ alımı, en düşük düzeyde trans yağ alımı, <200 mg/gün kolesterol alımı), ayrıca deri sıyrılmış tavuk, hindi, balık ve az yağlı süt ürünleri gibi protein kaynaklarının tercih edilmesi şeklinde önermektedir. Kişinin beslenme programındaki posa miktarının her 1000 kcal için 14 g olması gerektiğini vurgulamış, tuz (sodyum) ve alkol alımının sınırlandırılmasının, sebze, meyve tüketiminin artırılmasının, yağı azaltılmış süt ürünlerinin tercih edilemesini olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir.

Yaşam tarzı değişikliği içerisinde yer alan diğer önemli bir birleşen ise egzersizdir. Diyabetli bireyler için egzersiz planlanırken, bireysel özellikler göz önünde bulundurulmalıdır ki sürdürülebilirlik açısından önem arz etmektedir. Egzersiz programının türü ve şiddeti her hastaya göre özgü olmakla birlikte, ideal bir egzersiz programının haftada en az 150 dakika orta şiddette aktivite içermesi gerektiği önerilmektedir. Yine ADA'nın rehberleri doğrultusunda, aerobik egzersizin yanında yapılan direnç egzersizlerinin (haftada 2 kez, 2-4 set ve 8-10 tekrar) de kan şekeri regulasyonu sağlamasında üzerinde oldukça etkili olduğu ve plazma glukozunu düşürmede önemli bir etmen olduğu bildirilmiştir (39).

T2DM'li bireylerde kilo kaybının sadece glisemik kontrol açısından değil, aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının önlemesi , yaşam kalitesinin artırılması açısından da faydalı olacağı bilinmektedir. Ayrıca obezite, T2DM'li bireylerde başlıca ölüm nedeni olan KVVH'nin yanı sıra hipertansiyon ve dislipidemi için bağımsız bir risk faktörü olup kilo kaybı T2DM'nin yönetiminde kilit rol oynamaktadır (40).

2.1.5.2 Oral Antidiyabetik İlaçlar

Günümüzde tip 2 diyabet tedavisinde daha erken optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak farmakolojik tedavi neredeyse zorunluluk haline gelmektedir. Çünkü uzun vadede diyet ve yaşam tarzı

değişiklikleri ,metabolik kontrolü sağlamada yetersiz kalabilmektedir ilave olarak oral antidiyabetik tedavisi başlanması önerilmektedir (41).

Kan şekerini kontrol altında tutmaya yarayan oral antidiyabetik (OAD) ajanlar genel olarak insülin sekresyonunu arttırma, insüline duyarlılığı arttırma veya karbonhidrat absorpsiyonunu azaltma yoluyla etki göstermektedir (42). İdeal bir oral antidiyabetik ajan plazma glukoz değerlerini normal aralığa çekerken, yan etkileri en az olmalı ve mikro-makrovasküler komplikasyon gelişimini de engellemelidir (43).

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetikler (1) :

1. İnsülin Duyarlılığını Arttıranlar İlaçlar (Sensitizer): Biguanidler , Tiazolidinedionlar (glitazonlar)
2. İnsülin Salgılatıcılar(Sekretegoglar) : Sülfonilüreler , Meglitinidler (glinidler)
3. Alfa glukozidaz enzim inhibitörleri
4. İncretin bazlı tedaviler; dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, GLP-1 analogları
5. Amilin analogları (pramlintid)
6. Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri

1.İnsülin Duyarlılığını Arttıranlar İlaçlar:

Bu grupta insülin direncini azaltan biguanidler (metformin) ve tiazolidindionlar bulunmaktadır. Biguanidler ağırlıklı olarak karaciğerde, tiazolidindionlar ise daha çok yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırıcı etki gösterirler (44,45)

a. Biguinidler (Metformin): Metformin, hem karaciğerin hem de periferik dokuların insüline duyarlılığını arttırarak etki gösterir. Hepatik glukoz üretimini baskılar ve periferik dokulardaki insulin direncini azaltarak iskelet kasında glukoz kullanımını arttırır. Etkisini esas olarak AMP- aktive protein kinaz (AMPK) aktivasyonu ile sağlar (46). Karaciğerde hem glukoneogenezi hem de glukojenolizi baskılar. Kaslarda ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini, GLUT 4 sayısını ve glukojen sentezini arttırarak etkili olmaktadır (47).

Metformin tek başına kullanıldığında belirgin hipoglisemiye neden olmadığı için hipoglisemik değil antihiperglisemik ilaç olarak kabul edilmektedir. Daha belirgin olarak açlık, kısmen de tokluk kan şekeri düşürür. Kilo aldırılmaz, kilo üzerine nötr etkilidir. Etkin dozu günlük 2 g'dır, ancak günlük 3 g'a kadar çıkılabilir (48).

En önemli yan etkileri bulantı, kusma, gaz, karın ağrısı, diyare gibi gastrointestinal şikâyetlerdir. Bu etkiler düşük dozda başlanıp yavaş doz artışlarıyla genellikle 15 gün sonra kaybolmaktadır. Diğer yan etkileri ağızda metalik tat, vitamin B12 eksikliği ve laktik asidozdur. Laktik asidozun insidansı çok düşüktür ancak ciddi bir komplikasyon olduğundan laktik asidozu kolaylaştırabilecek durumlar varlığında kullanılması önerilmez (49,50).

İleri yaş (>80), böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinini erkeklerde ≥ 1.5 mg/dl, kadınlarda ≥ 1.4 mg/dl), laktik asidoz öyküsü, kronik alkolizm, karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, kronik akciğer hastalığı (KOA), major cerrahi girişim, sepsis ya da azalmış doku perfüzyonu, ketonemi-ketonüri, intravenöz radyografik kontrast incelemede kullanılmamalıdır (44).

b. Tiyazolidindionlar (Glitazonlar; Pioglitazon): PPAR- γ (Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- γ) agonistleridir. PPAR aktivasyonu ile insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Bu grup ilaçlar özellikle iskelet kasında olmak üzere birçok periferik dokuların insülin duyarlılığını arttırarak etki gösterirler. Kas dokusundaki glukoz transporter (GLUT)-1 ve GLUT-4 ekspresyonunu arttırarak insülin duyarlılığını arttırırlar (51). Serbest yağ asidi düzeylerini düşürürler ve hepatik glukoz yapımını azaltırlar.

Ülkemizde kullanımda olan tek üyesi pioglitazondur. Monoterapi veya diğer oral antidiyabetiklerle kombine kullanımı vardır (52)

Yan etkileri, ödem, anemi, hepatotoksisite, osteoporoz, kilo alımı, LDL'de artış ve son zamanlarda ortaya çıkan artmış mesane kanseri riskidir (10). Glitazonlar sıvı retansiyonuna ve ödeme neden olabilir, bu nedenle kalp yetmezliği hastalarında kullanılmaları, özellikle de insülinle beraber kullanımları önerilmemektedir (53).

ALT'nin normalin üst sınırının 2.5 katından yüksek olduğunda, New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre evre I-IV konjestif kalp yetersizliği olanlarda, kronik

ağır böbrek yetersizliğinde, gebelikte, T1DM’de, makula ödemi riski bulunan kişilerde kullanılmamalıdır. Yine bu grup ilaçların postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde özellikle el ve ayakta kırık riskini arttırdığı da bildirilmiştir (52).

2.İnsülin Salgılatıcılar

a. Glinidler: Kısa etkili insülin salgılatıcı ajanlardır. Glinidler, Pankreas β hücrelerinde SÜ’ler ile benzer biçimde, ATP-bağımlı potasyum kanalları üzerinden fakat farklı reseptörler aracılığıyla insülin sekresyonunun 1. fazını arttırarak etkilerler (54). Reseptörlere daha çabuk bağlanır ve daha hızlı ayrılırlar. Bu nedenle etkileri hemen başlar ancak etki süreleri kısadır. Daha çok postprandiyal hiperglisemi kontrol etmede etkilidirler (55).

Nateglinid ve repaglinid olarak 2 farklı farmakolojik yapısı vardır. Ana öğünlerde yemeklerden hemen önce kullanılır (55).

En önemli yan etkileri hipoglisemidir, fakat bu etki SÜ’lerde olduğu kadar belirgin değildir. Kilo aldırıcı etkileri ise SÜ’ler ile benzerdir (55).

b. Sülfonilüreler: Pankreasın β hücrelerindeki SUR reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu uyarırlar. Artan insülin sekresyonu hepatik glukoz çıkışını baskılamak, periferik dokuda glukoz kullanımını arttırır. Bu nedenle sülfonilüreler beta hücre rezervi yeterli olduğu düşünülen olgularda tercih edilmelidir (56).

Yemekten önce aç karna günde 1 ya da 2 kez verilir. Zamanla SÜ grubu ilaçların antihiperglisemik etkileri azalmaktadır. Tip 2 DM tedavisinde SÜ’ler monoterapi veya diğer tüm oral antidiyabetikler (kısa etkili insülin sekretegogları – Glinidler– dışında) ve insülin ile kombine olarak kullanılabilirler(57).

En önemli yan etkileri hipoglisemiyee sebep olmalarıdır. Diğer yan etkileri kilo artışı, allerji, nadiren deri döküntüsü, hepatotoksisite, ender olarak agranülositoz ve kemik iliği aplazisidir(58).

SÜ tedavisi; ağır karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, pankreas hastalığına sekonder oluşan diyabette, gebelerde, laktasyon dönemindeki kadınlarda, büyük cerrahi girişim, travma, ciddi infeksiyon, sepsis ve ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz varlığında kullanımları kontrendikedir (54).

3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa-glukozidaz; ince bağırsakta fırçamsı kenar hücrelerinde bulunan oligosakkaridleri ve disakkaridleri monosakkaridlere parçalayan enzimdir. Bu gruptaki ilaçlar, enterositlerde bulunan α -glukosidaz enzimlerinin kompetitif inhibitörleridir böylece kompleks karbonhidratların bağırsaktan absorpsiyonu geciktirirler (59).

Tek başına kullanıldıklarında genellikle hipoglisemiye yol açmazlar ve kilo artışı yapmazlar. Monoterapi olarak sulfonilüreler ve metforminden daha az etkilidirler. Bu grubun ülkemizde bulunan tek üyesi olan akarboz, alfa-glukozidaza reversibl bağlanır. Akarboz özellikle tokluk kan şekeri üzerine etkilidir.

Başlıca yan etkileri şişkinlik, gaz, diyare gibi gastrointestinal sisteme ait şikayetlerdir. Olguların %3'ünde ciddi ishal görülebilmektedir.

Laktasyon, malabsorbsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, kronik ülser, inflamatuvar barsak hastalığı, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve gebelikde kullanılmaz (54).

4. İncretin bazlı tedaviler; dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, GLP-1 analogları :

İncretinler; gıda ile alınan karbonhidratlara cevap olarak ince barsak hücrelerinden salgılanırlar. (GIP = gastrik inhibitör polipeptid veya glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid; GLP-1 = glukagon like polipeptid-1). Pankreastan insülin salgısını arttırır. Artmış postprandial glukagon salgısını baskırlar. Tip 2 DM'li hastalarda inkretinlerin etkisi bozulduğu ve bu etkinin düzeltilmesinin kan glukoz düzeyinin regülasyonunda önemli olduğu çalışmalarda tespit edilmiştir (45).

Liraglutid, Eksenatid GLP-1'e benzerlik gösteren uzun etkili analoglardır. Doza bağlı olarak kilo kaybı sağlamaktadır. Gastrik boşalmayı geciktirerek tokluk hissi oluşturabilmektedirler. Böylelikle kalori alımını azaltarak kilo kaybına yol açabilir. Tip 2 diyabet tedavisinde günde 1 kez subkutan uygulanmaktadır. Tip 2 diyabette monoterapi veya kombinasyonla uygulanabilir. Son yayınlanan American Diyabet Derneğinin bildirisine göre GLP-1 analoglarının uzun etkili insülinlerle birlikte de

kombine kullanılabileceği önerilmiştir (60).En önemli yan etkisi bulantıdır, zamanla yakınmalar azalmaktadır (61).

İnkretin hormonlarını yıkan enzim ise dipeptidil peptidaz IV (DPP – IV) enzimidir. DPP – IV inhibitörleri, endojen inkretinlerin (GLP-1, GIP) yıkılmasını önler. Böylece inkretin hormonların etkisini artırır. DPP-4 inhibitörleri oral kullanılan ajanlardır. Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin ise dipeptidilpeptidaz-4 (DPP-4) enziminin inhibitörleridir. (62).Hipoglisemi yaratıcı etkileri bulunmamaktadır. Kilo üzerine etkisizdirler. Böbrek yetmezliği olanlarda doz azaltılması gereklidir (63).

5. Amilin analogları (pramlintid): Amilin; beta hücresinden insulin ve c-peptid ile birlikte öğünlere yanıt olarak salgılanan edilen hormondur. Bu hormon postprandiyal glukagon sekresyonunu baskılayarak ve gastrik boşalmayı geciktirerek öğünlerden sonra dolaşıma glukoz girişini azaltmaktadır (60). Pramlintid günümüzde subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarında özellikle postprandial glisemide düzelme, insulin dozunda ve kiloda azalma tespit edilmiştir (64–66). Bu ilaç ülkemizde bulunmamaktadır.

6.Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) (Dapagliflozin, Canagliflozin, ve Empagliflozin):

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, diyabet tedavisinde yeni kullanmaya başlanılan oral antidiyabetik ajanlardır.

SGLT2 inhibitörleri, 'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan renal proksimal tubuluslarından SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltıp idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu arttırarak etki gösterir. Ancak bu grup ilaçların etki gösterebilmesi için glomeruler filtrasyon hızının yeterli olması gerekmektedir ($GFR \geq 45 \text{ ml/dk/1.73m}^2$)(67). Dapagliflozin, canagliflozin, ve empagliflozin grubun üyeleridir, ülkemizde canagliflozin bulunmamaktadır.

SGLT2i insülininden bağımsız olarak glukozürik etki göstermeleri nedeniyle diyabetin herhangi bir aşamasında tedavide kullanılabılırler. Hipoglisemi riski düşüktür. Diğer başlıca avantajları; kilo kaybı sağlamaları, kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmeleridir.

Yan etki profili olarak; glukoz atılımı arttırdıkları için osmotik diürez, poliüri, sıvı kaybı ve buna bağlı öglisemik ketoasidoza, hipotansiyona neden olabilirler. Bu nedenle diüretik kullanan özellikle yaşlı hastalarda dehidratasyon açısından dikkatli olunmalıdır. İdrarla glukoz atılımını arttırdığı için genitoüriner enfeksiyon riski açısından dikkatli olunmalıdır. LDL kolesterol ve serum kreatinin (başlangıçta geçici olarak) düzeyini bir miktar yükseltebilirler (68). Canagliflozin kullanan hastaların bazılarında kırık ve alt ekstremita amputasyonu bildirilmiştir(15).

Başlıca kontrendikasyonları; böbrek yetmezliği (GFR <45 mL/dak/1.73 m²), gebelik, laktasyon, büyük cerrahi girişim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis, akut metabolik dekompanseasyon (ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz(69).

2.1.5.3 İnsülin Tedavisi

Tip 2 diyabette insülin tedavisi; diyet-yaşam tarzı değişikliği ve oral antidiyabetik (OAD) kombinasyonlarıyla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamadığı, çeşitli stresler nedeniyle glisemik kontrolün bozulduğu, akut ve kronik komplikasyonların geliştiği, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarında kullanılır (1).

Vücutta pulsatil tarzdaki insülin salınımı, bazal ve prandiyal olmaktadır. Yirmi dört saat boyunca salgılanan insülinin yaklaşık yarısını bazal insülin, geri kalanını da prandiyal insülin oluşturmaktadır. Bu fizyolojiyi taklit etmek üzere öğünlerle uygulanan kısa etkili insülinler ve bazal insülin gereksinimini karşılamak üzere kullanılan uzun etkili insülinler bulunmaktadır. Bazal insülin ihtiyacını karşılayan insülinlerin, tek başına veya prandiyal kısa etkili insülinlerle kombine edilerek kullanıldığı çok farklı insülin rejimleri bulunmaktadır. Günde çok kez insülin enjeksiyonunu gerektiren yöntemler daha çok T1DM hastalarında kullanılmaktadır ancak sıkı glisemik kontrol gerektiren ve beta hücre rezervi tükenmiş T2DM hastalarında da kullanılabilir (70).

İnsülin tedavi rejimleri yoğun insülin (günde ≥ 3 insülin uygulama doz), konvansiyonel insülin (günde tek ya da 2 doz insülin uygulama) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yoğun insülin tedavisinin dezavantajı hipoglisemi görülme riskinin konvansiyonel insülin kullanımına göre daha fazla olması, hipoglisemi sıklığına bağlı duyarlılık gelişmesi ve buna bağlı olarak glukoz regülasyonunda bozulmaya neden olabilmekte ve yaşamsal risk ortaya çıkabilmektedir (71). Bu nedenle yakın

glukoz monitorizasyon takibi gerekmektedir. Tip 2 diyabetiklerde hepatik glukoz çıkışını baskılayacak bazal insülin postprandial hiperglisemiye kontrol edecek kısa ya da çok kısa etkili insülinler ya da oral antidiyabetikler ile kullanılabilir(72).

İnsülin tedavisinin başlıca komplikasyonları; hipoglisemi, hiperinsülinemi, ateroskleroz, kilo artışı, masif hepatomegali, ödem, insülin antikorları ve alerji, lipoatrofi, lipohipertrofi, kanama ve sızmadır(73).

İnsülinler kısa, orta, uzun etkili ve karışım insülinler olarak sınıflandırılmaktadır.

Kısa etkili insülinlerin ilki olan regüler insan insülini çinkoya bağlanmış kristal yapıdadır. Subkutan enjeksiyonu takiben 15-30 dk. içinde etki göstermeye başlar, 1-3 saatte pik yapar ve etkisi 5-7 saatte sonlanmaktadır. Öğünden yaklaşık 1 saat sonra oluşan glukoz yüksekliğini karşılayabilecek insülin pikini oluşturmakta ve postprandial hiperglisemiye kontrol etmekte yetersiz kalabilmektedir (74).

Kısa etkili analog insülinler, hızlı etkili insülinlerden olup insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin bu gruptadır. Bu insülinlerin etkisi 15 dk.'da başlayıp, pik düzeyine 1 saatte ulaşır, 3,5-4,5 saatte etkisi sona ermektedir. Regüler insan insülinine göre daha kısa sürede, daha yüksek pik yaptığı ve bazal düzeye daha hızlı indiği için hipoglisemi riski daha düşüktür (75).

Orta etkili insülinin prototipi NPH (Nötral Protamin Hagedorn) insülinidir. Subkutan enjeksiyonu takiben 1-4 saatte etkisi başlamakta, 4-10 saat içerisinde pik yapmakta ve 10-18 saatte etkisi sonlanmaktadır (76). Yoğun enjeksiyon tedavisinde gece uygulandığında NPH subkutan verildikten yaklaşık 4 saat sonra pik yapması noktöurnal hipoglisemi riskini arttırır (77).

Uzun etkili analoglar olan detemir, glargin U100, biyobenzer insülin glargin U100, glargin U300, degludec U100 & U200; NPH insülinine göre daha uzun etkili ve pik oluşturmayan insülinlerdir. Yirmi dört- kırk iki saat süren bazal insülin düzeyi sağlamaktadırlar. Noktöurnal hipoglisemi riski düşüktür(75).

Karışım insülinler: Ülkemizde kısa etkili regüler insülin ve NPH, çok kısa etkili insülin lispro ve bunun orta etkili formu NPL, insülin aspart ve bunun orta etkili

formu olan NPA karışımı ve Degludec Aspart karışımı kullanımdadır. Tablo 2.2’de insülin çeşitleri ve etki süreleri özetlenmiştir (71).

İnsülin Tipi	Etki Başlangıcı (s)	Etki Süresi (s)
Hızlı etkili insülinler		
Aspart	0.25-0.5	3-5
Lispro	0.25-0.5	3-5
Glulisine	0.25-0.5	3-5
Regüler insülin	0.5-1	5-8
Orta etkili insülinler		
NPH	2-4	12-18
Uzun etkili insülinler		
Detemir	2-4	12-24
Glarjin U100	1.5	24
Glarjin U300	1.5	36 saate kadar
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	1.5	24
Degludec U100 & U200	0.5-1	42 saate kadar

Tablo 2.2 İnsülin Çeşitleri ve Etki Süreleri

2.1.5.4 TEDAVİ HEDEFLERİ

Tedavide amaç; gün içerisinde iyi glisemik kontrol, hedef kan glukozu düzeyine ulaşılması, akut komplikasyon gelişim riskinin azaltılması, mikro ve makrovasküler komplikasyonların engellenmesi, eşlik eden diğer sorunların düzeltilmesi ve böylelikle diyabetliden yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Tip 2 DM’de hedeflenen glisemi ve HbA1c düzeyleri tablo 2.3’de gösterildiği gibidir (13).

Glisemik Kontrol Hedefleri	Hedef	Gebelikte
HbA1c	≤%7	≤%6.5(Tercihen≤%6)
APG Ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dL	60-100 mg/dL
Öğün sonrası 1.saat PPG	-	<140 mg/dL(tercihen <120 mg/dL)
Öğün sonrası 2.saat PPG	<160 mg/dL	120 mg/dL

Tablo 2.3 Tip 2 DM Tedavi Hedefleri

2.1.6 Tip 2 Diabetes Mellitus Komplikasyonları

2.1.6.1 Akut komplikasyonlar:

a. **Diyabetik ketoasidoz** : Diyabetik ketoasidoz (DKA) ise insülin yokluğunda ve/veya yetersizliğinde ortaya çıkan çok ciddi ölümcül bir komplikasyondur. Hastaneye yatarak uygun tedavi edilmediğinde mortal seyredebilir. Hastada ketonemi veya ketonüri ile birlikte, plazma glukoz düzeyinin >300 mg/dl, kan gazında pH'nın $\leq 7,30$, serum bikarbonat düzeyinin ≤ 15 mEq/l, serum osmolalitesinin <320 mOsm/l olmasıyla tanı konulur (78).

b. **Nonketotik hiperosmolar hiperglisemik koma** : Ketoasidoz olmadan ileri derecede hiperglisemi, hiperosmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek olduğu ve genellikle ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur. Bu vakalarda minimal var olan bir endojen insülin rezervi lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavide komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır (79)

c. **Laktik asidoz**: Kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur. Kan laktat düzeyi >5 mmol/l (Normalde $0.5 - 1$ mmol/l'dir. Laktat >2 mmol/l ise hiperlaktatemi kabul edilir) ve pH <7.30 ile tanı konulur. Biguanid kullanan diyabetlilerde çok nadir görülen bir komplikasyondur (35).

d. **Hipoglisemi**: Diyabetik hastalarda kan glikozunun 70 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır. Hipogliseminin gelişmesinin nedenleri, uygulanan insülin dozunun fazlalığı, insülin uygulama hataları, oral antidiyabetik ilaç dozunun fazla alınması, aşırı ve ağır yapılan egzersiz, yetersiz karbonhidrat alımı gibi bir çok faktör olabilir. Hipogliseminin belirtileri arasında titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, baş dönmesi, baş ağrısı, konsantre olamama, sersemlik hissi, halsizlik, konuşmada güçlük, konfüzyon yer alır(80).

2.1.6.2 Kronik komplikasyonlar:

Kronik komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.6.2.1 Mikrovasküler komplikasyonlar:

a-Retinopati: Erişkin yaştaki diyabet hastalarının en önemli körlük nedenidir. Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom diyabetik retinopatide bu görme kaybı nedenleridir.

Diyabetiklerde retinopati klinik olarak 2 evrede incelenmektedir; Non-proliferatif retinopati: Sert eksüdalar, mikroanevrizmalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)

Proliferatif retinopati: Patolojik neovaskülarizasyon ile karakterize olup retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni oluşan bu damarların gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir. (35).

b-Nefropati: Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olup diyabetli vakaların%20 ile % 40'ında nefropati oluşmaktadır. Hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterize bir tablodur. Nefropatinin en ciddi sonucu son dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda nefropatiyi önlemek ve ilerlemesini geciktirmek için glisemik kontrolün en iyi şekilde yapılması gerekir. Bu nokta da son dönemde önem kazanan SGLT2 inh albuminürik safhada etki göstererek nefropati gelişimini önlemektedir (80–82).

c-Nöropati; Diyabet sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyebilmektedir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal simetrik duyusal polinöropati, iskemi ve infeksiyon ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedeni olarak gösterilmektedir. Simetrik periferik nöropati dışında Mononöropati ve Otonomik nöropati de gelişebilmektedir (35).

2.1.6.2.2 Makrovasküler komplikasyonlar: (20)

a-Koroner arter hastalığı: Diyabetli hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalık (KVH)'tır. Özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski diyabetik bireylerin non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Diyabetli bireylerde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkmaya başlar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır (35).

b-Serebrovasküler hastalık: Diyabetli bireylerde iskemik inme riski %1,8-3 oranında artmaktadır; bu durum diyabetin serebrovasküler hastalık gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir(83). Diyabetli hastalarda iskemik inme riskindeki artış, yüksek HT prevalansı ile ilişkilendirilebilmektedir (84).

c-Periferik damar hastalığı :Aorta, koroner arterler ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen durumlar olarak tanımlanmaktadır Diyabetlilerde periferik arter hastalığı riski 2 kat artmıştır. Özellikle alt ekstremitte arteriyel hastalığı diyabetin sık görülen bir vasküler komplikasyonudur.Klinik bulguları progresif daralmaya bağlı intermitan klaudikasyo, istirahatde ağrı, ülserasyon ve gangrene olarak sayılabilir (35).

Diğer Komplikasyonlar:

- Dermatolojik
- Genitoüriner bozukluklar (Seksüel disfonksiyon, üropati)
- Gastrointestinal bozukluklar (Gastroparezi, diyare) (20).

2.2 OBEZİTE

2.2.1 Obezite tanımı

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücuttaki yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır (85).

Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının %15-20'sini, kadınlarda ise %25-30'unu yağ dokusu oluşturur. Erkeklerde bu oranın % 25, kadınlarda ise %30'un üzerine çıkması durumu obezite olarak tanımlanır (85).

2.2.2 Obezite tanı yöntemleri ve Obezite Sınıflandırılması

Obeziteyi değerlendirmede birden fazla yöntem mevcuttur. En yaygın kullanılan yöntem BMI (body mass indexi)'dir. Kişinin kilosunu (kg olarak), boyunun (metre olarak) karesine bölmesiyle hesaplanır. BKİ, yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu ve vücut yağ dağılımı hakkında bilgi vermediği için obezite tanısı koymada ve obezitenin tipini belirlemede; bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, deri kıvrım kalınlıkları, üst orta kol çevresi gibi antropometrik ölçümlere de ihtiyaç duyulabilmektedir (86,87).

Obeziteden şüphelenmek için inspeksiyon yeterli görünmekle birlikte, her hastanın tanı ve tip tayini için klinikte kolay uygulanabildiğinden BMI hesaplama, antropometrik ölçümler ve/veya biyoelektrik İmpedans yöntemi kullanılır (6).

1) BMI:

Kilogram olarak vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanır (kg/m^2) (5). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin BMI'ya göre obezite sınıflaması Tablo 2.4'de gösterilmiştir (88).

	BMI (kg/m^2)
Normal altı (Zayıf)	<18,5
Normal	18,5 - 24,9
Kilolu	25,0 - 29,9
Obez	>30,0
Obez (sınıf 1)	30,0 - 34,9
Obez (sınıf 2)	35,0 - 39,9
Obez(sınıf 3) (morbid)	>40

Tablo 2.4 Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin BMI'ye Göre Obezite Sınıflaması

2) Bel çevresi ölçümü:

Beden kütle indeksi obezitenin tanısı ve vücut yağ dağılımının ortaya konması için her zaman iyi bir gösterge olmayabilir. Obeziteyi değerlendirmede vücut yağ oranı kadar vücut yağ dağılımı da önemlidir. Santral obezitenin (erkek tipi obezite), femoral obeziteye (kadın tipi obezite) göre tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar açısından daha riskli olduğu düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği referans değerlerine göre bel çevresinin kadınlarda 80 cm'nin, erkeklerde 94 cm'nin üzerinde olması risk durumu; bel çevresinin kadınlarda 88 cm ve erkeklerde 102 cm ve üzeri ise obez olarak değerlendirilmiştir(5).

Özellikle sporcu ve kas dokusu gelişmiş kişilerin BKİ değerleri yüksek olmasına rağmen yağ dokusu artmamış olabilir. Diğer yandan zayıf gibi gözükene ve BKİ değerleri normal olan kişilerin visseral obeziteyi olabilir. Bu kişiler metabolik ve kardiyovasküler açıdan riskli olmasına rağmen gözden kaçabilir (85).

Bu nedenle özellikle BKİ 25-35 kg/m² olanlarda bel çevresinin ölçümü BKİ'den bağımsız olarak bilgi vermektedir.

Vücut yağ dağılımı ayrıca bel çevresinin kalça çevresine oranı (BKO) ile de değerlendirilebilir. BKO'nun kadınlarda 0.9'un, erkeklerde 1'in üzerinde olması santral obeziteyi gösterir. Klinik pratikte bel çevresinin ölçümü, daha pratik olması ve abdominal obeziteyi gösterebilmesi nedeniyle olarak kullanılmaktadır(86).

Bel çevresinin kadınlarda 80 cm'nin, erkeklerde 94 cm'nin üzerinde olması risk durumu; kadınlarda 88 cm'nin, erkeklerde 102 cm'nin üzerinde olması yüksek risk durumu olarak değerlendirilir (89,90).

Bel Çevresi (cm)	Sağlık riski
E: <94 K: <80	Sağlık riski düşük
E: 94-102 K:80-88	Sağlık riski yüksek
E:>102 K:>88	Sağlık riski çok yüksek

Tablo 2.5 Bel Çevresi ve Obezite /Obeziteye Eşlik Hastalıklar İlişkisi (90)

Bel çevresi ölçümü spina iliaka anterior süperiordan geçecek şekilde göbek hizasından belin en ince yerinden yapılır. Ölçüm sırasında hasta inspiryum yapmaz, üzerinde giysi olmaz, ölçüm yapılan bel etrafında, mezura beli fazlaca sıkmadan, yere paralel olarak tutulur.

3)Vücut Yağ Yüzdesi Olarak Belirlenmesi

Obezite prevalansı arttıkça, yağ ve yağsız vücut kütlelerinin bölgesel dağılımı hakkındaki merak da artmaktadır. Obezitenin saptanmasında kullanılan ve son zamanlarda klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için uygun bir yöntem de biyoelektrik impedans analizi (BİA) dir. BİA metodu uygulama rahatlığı, tekrar edilebilir olması, sonuçları hızlıca vermesi, girişimsel olmaması nedeniyle vücut bileşiminin değerlendirilmesinde kullanılan en etkin yöntemler arasındadır (91,92).

2.2.3 Obezite Epidemiyolojisi

Obezite ve fazla kiloluluk her geçen gün artmaktadır. Obezite önceki yıllarda daha çok ekonomik düzeyi yüksek olan, gelişmiş ülkelerde görülürken günümüzde, her ekonomik düzeyden ülkede görülen yaygın bir halk sağlığı sorunudur (23,93). Diğer bir deyişle obezite, tüm ülkelerde sağlık sorunlarının başında yer almaya başlamıştır.

Dünya genelinde 18 yaş ve üzeri erişkin nüfusta, yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı, 1975 yılında erkeklerde %3.2 ve kadınlarda %6.4 iken; 2014 yılında sırasıyla %10.8 ve %14.8'e yükselmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre, 2016 yılında dünya genelinde, yetişkinlerin %39'u fazla kilolu ve %13'ü obezdir (93). Bu verilere göre 2016 yılında dünya çapında 2 milyardan fazla yetişkin fazla kilolu, yarım milyardan fazla yetişkin obez olduğu bilinmektedir(23). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2017 verilerine göre ise; 2016 yılında Türkiye'de 15 yaş ve üzeri obez bireylerin oranı %19.6'dır (19).

DSÖ'nün verilerine göre obezite tanısı alan bireylerin sayısı tüm dünyada 400 milyon civarındadır (94). Son birkaç on yılda obezite yaygınlığı ciddi bir oranda artış göstermeye devam etmektedir(95). Obezite oranlarındaki bu artış çoğunlukla Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de vurgulanmakta olup, günümüzde her 3 yetişkinden birinde obezite görülmektedir. ABD'de 1991-1999 yılları arasında obezite yaygınlığı %50 ila %70 arasında artış göstermiştir. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi (NHANES III), ABD'de 20 yaşın üzerindeki genel nüfusun %54,9'unun aşırı kilolu ve %22,5'inin obez olduğunu göstermiştir. Yeni yapılan tahminlere göre, 2030 yılında birçok eyalette obezite sıklığının %50'ye varacağı tahmin edilmektedir (32,96).

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development -Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü), ülkeleri tarafından 2013'de yayınlanan sağlık raporunda son on yılda obezitenin büyük oranda arttığı ve OECD ülkelerinde nüfusun yarısından fazlasının (%52,6) aşırı kilolu ya da obez olduğu bildirilmiştir (97). Gallus ve arkadaşları (2015) tarafından 16 farklı Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada obezite yaygınlığı kadınlarda % 11,5, erkeklerde ise % 14,0; BKİ 25'in üstünde olanların oranı kadınlarda % 40,8, erkeklerde ise % 54,5 olarak bulunmuştur. Bu oranlar 2010'da ABD verileriyle karşılaştırıldığında, obezite

yaygınlığının Avrupa ülkelerinde nerdeyse yarıya yakın daha az oranda olduğu bildirilmiştir (98).

Türkiye’de obezite yaygınlığına baktığımızda ise batılı ülkelere çok farklı olmadığı görülmektedir (99). Ülkemizde 1997-1998 yıllarında toplam 540 merkezde, 20 yaş ve üzeri 24.788 kişinin incelendiği TURDEP-I (Türkiye Diyabet Prevalans) çalışmasında obezite yaygınlığı kadınlarda %30, erkeklerde %13 ve genel toplumda %22,3 olduğu bildirilmiştir (100). Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının 30’lu yaşlarda artış gösterdiği, 45-65 yaşları arasında en üst seviyeye geldiği görülmüştür. TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışması yine aynı merkezlerde toplam 26.500 erişkinin katılımı ile yürütülmüştür. Bu çalışmada kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 olarak bildirilmiştir (101). Bu iki çalışmanın sonuçları ele alındığında; Türkiye’de erişkin toplumunda obezite prevalansının 1998’de %22,3’ten %40 artarak 2010’da %31,2’ye ulaştığı saptanmıştır. On iki yılda kadınlarda obezite %34, erkeklerde ise %107 oranında arttığı görülmektedir.

Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi tarafından 2010 tarihinde yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması’na göre Türkiye’de obezite sıklığı; kadınlarda %41,0, erkeklerde %20,5 olarak, toplamda ise %30,3 olarak bulunmuştur (102).

2.2.4 Obezite patofizyolojisi

Obezite gelişiminde genetik, epigenetik, fizyolojik, sosyokültürel, çevresel birçok fizyopatolojik etmen rol oynamaktadır. Genetik, humoral ve çevresel faktörlerin bir arada bulunması, hastalığın ortaya çıkmasındaki patolojik mekanizmadır (103).

Yeterli besinin olduğu durumda besin alımının kontrolü hipotalamus ve beyin bazı bölgeleri ile periferik bölgeler arasındaki etkileşim ile sağlanmaktadır. Adipoz dokudan birçok adipokin salgılanmaktadır. Obezite ile birlikte adipositlerde oluşan hipertrofi, hiperplazi ve inflamasyon adipoz dokunun yapısında ve adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğe yol açar (104).

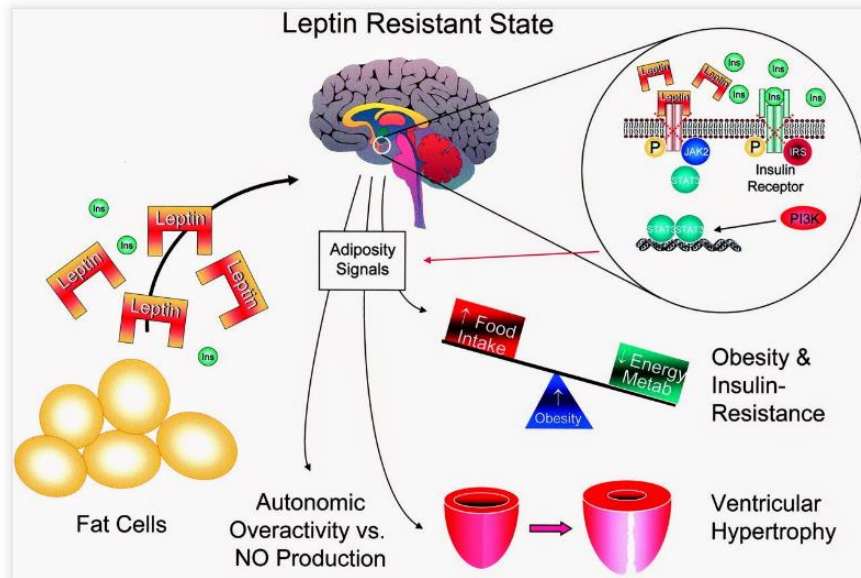
Obezite gelişimini belirleyen birçok gen bulunmakta ve de çevresel toksinler, yanlış beslenme alışkanlıkları bu genlerde değişikliklere neden olarak besin alımını dolayısıyla yağ dokusunu artırır (105).

Gastrointestinal sistemden salgılanan oreksijenik hormonların artışı ile anoreksijenik hormonların azalması sonucunda enerji alımı artarak kilo artışı ortaya çıkar (105,106).

Beynin enerji depolarını algılamasındaki en önemli aferent sinyal leptindir ; yağ doku hücrelerinden (adipositler) salgılanmaktadır. Leptin düzeylerinde azalma gıda tüketimini artırmakta ve enerji kullanımını minimize etmektedir (104). Ghrelin, mide fundusundan açlık ile uyarılarak secrete edilmektedir. Besin alımından sonra düzeyi azalmaktadır. Ghrelin oreksijeniktir, periferik olarak uygulanması halinde besin alımı artmaktadır (107).

İntestinal mikrobiyadaki değişikliklerin de obezite gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. (103).

Hareketsiz yaşam tarzı, yanlış diyet alışkanlıkları, çeşitli psikososyal faktörler obeziteye neden olabilir. Cushing sendromu, hipotiroidizm, polikistik over sendromu ve büyüme hormonu eksikliği gibi hormonal bozukluklar obeziteye neden olabilir. Antipsikotik, antiepileptik, antidepresan, kortikosteroid ve antidiyabetik (özellikle sülfanilüre ve insülin) ilaç kullanımları obezite gelişimine neden olabilir. Bunun yanında uyku bozuklukları, düşük sosyoekonomik durum, sigaranın bırakılması da obeziteye gelişine neden olabilecek faktörlerdendir (107,108).



Şekil 2.2 Obezitede Leptin Rezistansı (104).

2.2.5 Obezite ve Komplikasyonları

Obezite, mortalite ve morbidite gelişiminde başlı başına bir risk faktörüdür. Her yıl yaklaşık 300.000 insanın sadece obezitenin kendisi değil, obezitenin zemin hazırladığı metabolik sorunlar, kronik hastalıklar nedeniyle öldüğü rapor edilmektedir (109).

Bu bağlamda da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir (93).

Obezitenin Komplikasyonları:

1. Metabolik Sendrom: Metabolik sendrom (MetS), diyabet ve kardiyavasküler hastalık gelişim riskini belirgin şekilde arttıran bir çok risk faktörünün bir arada bulunduğu obezite prevalansı ile artış gösteren metabolik bir disfonksiyonu tanımlamaktadır (110). National Cholesterol Education Programs Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP III) uzlaşı kriterleri tanım için en sık tercih edilir. Bu kriterler içerisinde bel çevresi ölçümündeki artış, kan basıncı yüksekliği veya hipertansiyon tanısı olmak, açlık kan şekeri ve trigliserit yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü bulunur (Tablo 2.6). Metabolik sendrom tanısı için kriterlerden en az 3 tanesinin var olması gerekir (111).

Parametre	Kriterler
Abdominal Obezite	Bel çevresi düzeyinin erkek cinsiyette >102 cm, kadın cinsiyette >88 cm üzerinde olması
Trigliserid	>150 mg/dl üzerinde olması ya da TG yüksekliği nedeni ile medikal tedavi alıyor olması
HDL	Kadın cinsiyette <50 mg/dl olması, erkek cinsiyette <40 mg/dl olması ya da HDL düşüklüğü nedeniyle medikal tedavi alıyor olması
Kan Basıncı	>130/85 mmHg olması ya da kan basıncı düşürücü tedavi alıyor olması
Açlık Kan şekeri	> 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği nedeni ile tedavi alıyor olması

Tablo 2.6 Metabolik Sendrom NCEP ATP III kriterleri (110)

2. Dislipidemi: Enerji homeostazının bozulması durumunda yağ dokuyu oluşturan adipositlerde boyut olarak büyüme (hipertrofi), sonrasında sayıca artma (hiperplazi) meydana gelmektedir. Obezitede meydana gelen aşırı depolama sonucu olarak lipolizden aşırı yağ asitlerinin salınması görülmektedir(112).Obezlerde lipoprotein paneli değişken olmakla beraber genellikle trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol yüksek, HDL kolesterol ise düşüktür (113).
3. Tip 2 Diyabetes Mellitus: Vücutta artan lipotoksisite sonucu temizlenemeyen β lipoproteinler insülin reseptör disfonksiyonu ve beraberinde insüline dirençli durum, kompanse hepatic glukoneogenez ile hiperglisemiye neden olmaktadır. Serbest yağ asitleri ayrıca insülin ile uyarılan kas glikozunun kullanımını, β -hücresi insülininin salgılanmasını azaltarak β -hücresi tükenmesine neden olur hiperglisemiye daha fazla katkıda bulunur (8,114,115).
4. Hipertansiyon: Obezitenin hipertansiyona neden olduğu mekanizmalar hala araştırılmaktadır. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun obezite ile ilişkili hipertansiyonun patogenezinde önemli bir işlevi olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci ve inflamasyon, endotel disfonksiyonu hipertansiyona neden olabilir. Leptin ve diğer nöropeptitlerin obezite ile hipertansiyon gelişimi

arasında ilişki vardır (116).Obeziteye eşlik eden OSAS'ın da hipertansiyon gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir.

5. Kardiyovasküler Hastalıklar: Obezite bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olmasının yanında eşlik ettiği dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, tip 2 diyabetes mellitus gibi hastalıklar da kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Obezite, ateroskleroz ve semptomatik koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (117).
6. NASH: NASH, tüm dünyada tahmini prevalansı %20 olan yaygın bir durumdur. Artan obezite ve T2DM prevalansı ile dünya popülasyonda NASH klinik pratikte yaygın bir tanı haline gelmiştir. İnsülin direnci ve oksidatif stres NASH gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. NASH hastalarında karaciğerde sentezi artan inflamatuvar mediatörler arasında CRP, IL-6, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) bulunmaktadır (118–120).
7. PCOS: Stein ve Leventhal tarafından akne , hirsutizm ve obezitenin eşlik ettiği oligo-amenore durumu polikistik over sendromu olarak tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada kilo verenlerin (vücut ağırlığının %5'inden fazlasının kaybı olanlar) kilo veremeyenler ile karşılaştırıldığında, oligomenoreli hastaların %82'inde adet fonksiyonunda iyileşme olduğu saptanmıştır(121).
8. İnfertilite: Kadınlarda artan yağlanma ile androjenlerin östrojenlere periferik aromatzasyonunda bir artış görülür. Bozulmuş folikülogenez ve foliküler atrezi görülmektedir (122). Erkeklerde de aynı durum geçerlidir; adipositlerin aromataz enzim aktivitesinde artış görülür testosteronun estradiole periferik dönüşümünde artış ile sonuçlanır (123).
9. Uyku Apne Sendromu (OSAS): Uyku sırasında hipoksi/reoksijenizasyon ile sonuçlanan parsiyel ya da tam üst solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir tablodur. Obezite adipokinlerin akciğer üzerilerine etkileri, akciğer kapasitesinde azalma ve hava yolunda yağ depolanmasının artışına neden olarak obstrüksiyon riskini arttırmaktadır (124,125).
10. Osteoartrit: Obezite mekanik olarak osteoartrit için bir risk faktörü olmasının yanı sıra inflamatuvar süreç nedeni ile de hastalık gelişimine neden olmaktadır (126).
11. Gastrointestinal Hastalıklar: Yüksek BMI daha önce yapılan bir çok çalışmada

GÖRH için risk faktörü olarak belirtilmiştir (127). Obezitede karaciğerde artmış kolesterol salgısı olur, bununla safra taşı oluşumu da artar (128). Obez bireylerde safra kesesi taşı gelişimi sonucu buna bağlı pankreatit sıklığında da artış görülür. Hipertrigliseridemi sonucunda görülen pankreatit prevalansı da obez bireylerde yüksektir. Obezitenin kendisinin neden olduğu inflamasyon da pankreatit riskini artırır (129).

12. Kanser: Kanser ile obezite arasındaki ilişki multifaktöriyeldir ve tam olarak aydınlatılmış patogeneze bahsedilmemektedir. IGF-1 yolağı, adipokinler ve seks steroidlerin kanser gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir (129). 2007 Dünya Kanser Araştırma Fonu verilerine göre erkeklerde BMI artışı ile özefagus adenokarsinomu, tiroid kanseri, böbrek kanseri ve kolon kanseri; kadınlarda endometrium kanseri, safra kesesi kanseri, böbrek kanseri ve özefagus kanseri arasında güçlü ilişki olabildiği rapor edilmiştir (130).

Bu komplikasyonlar obezitenin kendisinin neden olduğu tıbbi maliyetlere ek olarak; işgücü piyasası üretkenlik maliyeti kaybı, obeziteye bağlı hastalıklar nedeniyle işine devam edemeyen çalışanların üretkenlik maliyeti, çalışanların işte üretkenliğinin azalması, erken ölümler, engellilik gibi dolaylı olarak ekonomik külfetlere de neden olmaktadır.

2.2.6 Obezite Tedavisi

Obezitenin tedavisi Antik Yunan'da Hipokrat'a kadar uzanmaktadır. Obezite tedavisinde amaç, obeziteye ilişkin morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Obezite tedavisi, yaşam boyu sürecek yeterli ve dengeli beslenme, artmış fiziksel aktivite ve davranış tedavilerini içeren bir kombinasyon tedavisidir. Bazen bu tedavideki yetersizlikler nedeniyle ek olarak medikal ilaç tedavisi ve bariatrik cerrahi yöntemlere başvurulabilir (5,131).

Obezite Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Diyet

Obezitesi olan bireylerde diyet, bireyin yaşına, cinsiyetine, fiziksel aktivite durumuna, yaşam biçimine ve fizyolojik durumuna uygun yeterli ve dengeli bir şekilde düzenlenmelidir. Verilecek kalori miktarı bireyin boy, ağırlık, aktivite düzeyine göre belirlendikten sonra ihtiyacı olan kaloriden 500-1,000 kcal daha az olacak şekilde ayarlanabilir. Günlük olarak belirlenen enerjinin %55-60'ı

karbonhidratlardan, %25-30'u yağlardan, %12- 15'i proteinlerden sağlanmalıdır. Basit şeker gibi basit karbonhidratların tüketimi azaltılmalı, yerine kuru baklagil, tam tahıl ürünleri, bulgur gibi kompleks karbonhidrat içeren besinlerin tüketimi arttırılmalıdır. Bireyin günlük enerji alımı haftada 0.5-1 kg ağırlık kaybını sağlayacak şekilde azaltılmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisi ile bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırılmalıdır (5,131).

Obezitesi olan bireylerde düzenli egzersizin, kilo verdirici etkisinin yanı sıra bu etkisinden bağımsız olarak obezite ile ilgili komorbid hastalıklar üzerine olumlu etkileri mevcuttur.(132,133). Egzersiz sadece kilo kaybı sağlamaz, aynı zamanda bel-kalça çevresinde azalma, vücut yağ oranında azalma, kas gücünde artışta sağlar. Obezitesi olan hastalara haftada 5-7 gün, en az 30 dak olacak şekilde düzenli, orta yoğunlukta egzersiz önerilmelidir (134,135).

Obezite Medikal tedavisi

Yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmasına rağmen kilo kontrolü sağlanamayan hastalarda BKİ ≥ 30 kg/m² olanlar ile BKİ ≥ 27 kg/m² olup tip 2 diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi gibi bir obezite ilişkili bir hastalığın eşlik ettiği bireylerde medikal tedavi düşünülmelidir. Medikal tedavide kullanılan onaylı ilaçlar; orlistat, liraglutid, lorcaserin, fentermin/topiramet, naltrekson/bupropiondur. Güncel tedavide ülkemizde obezite tedavisinde kullanım onayı olan ilaçlar orlistat ve liraglutidtir (136,137). Orlistat, güçlü ve selektif bir pankreatik lipaz inhibitörüdür. Bu sayede intestinal yağ sindirimini azaltır (137).

Diyabet tedavisinde kullanılan ajanlardan metformin, pramlintid, ekzenatid, liraglutid, SGLT2 inhibitörlerinin kilo kaybı sağladıkları gösterilmiştir, ancak şu an için obezite tedavisinde onaylı değildir. Obezitesi olan diyabetik hastalarda hasta ve ilaç özellikleri göz önüne alınarak diyabet tedavisi için kullanılabilirler. Metformin diyabet tedavisinde ilk 6 ayda 2-4 kg gibi ılımlı kilo kaybı sağlayabilir. Pramlintid de gastrik boşalmayı yavaşlatarak tokluk hissi oluşturur ve ılımlı kilo kaybı sağlar (2-3 kg) (61).

SGLT2 inhibitörleri üriner glukoz atılımını arttırarak etkilerini gösterir. Plasebo ile karşılaştırıldığında bazale göre ortalama. 2-2.5 kg kilo kaybı sağlarlar. Diyabetik olmayan bireylerde obezite için kullanım onayı yoktur (62,138).

Yaşam tarzı değişiklikleri ve maksimum dozda medikal tedavi ile 3-6 ayda başlangıç vücut ağırlığının %5'i kadar kilo kaybı sağlanamamışsa, risk-yarar oranı değerlendirilmeli ve ilaç kesilmesi düşünülmelidir. Obezite kronik bir hastalıktır bu nedenle gerekli durumlarda intermittan tedavide düşünülebilir (61).

Obezite Cerrahi Tedavisi

BKİ'nin 40 ve üzerinde olması morbid obezite olarak tanımlanmaktadır. Morbid obezitenin tedavisinde ilk olarak beslenme tedavisi, egzersiz, farmakoterapi, davranış terapisi gibi geleneksel yöntemler kullanılmakla birlikte, bu yöntemlerin etkisiz kaldığı durumlar olabilmektedir. En son basamak olarak cerrahi yöneme başvurulabilir. BKİ ≥ 40 kg/m² olması veya BKİ ≥ 35 kg/m² olup obezite ile ilişkili tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon dislipidemi, uyku-apne sendromu gibi en az bir komorbiditenin eşlik ettiği durumlarda cerrahi tedavi düşünülebilir (139). Cerrahi tedavi kararı öncesinde hastanın en az 6 ay yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal tedavi ile izlenmiş olması hastanın önerilere, vizitlere, tedaviye uyumunu değerlendirmede çok önemlidir.

2.3 Tip 2 DM Obezite İlişkisi

Obezite sıklığının artması, diyabet prevalansını da artırmıştır. Vücut ağırlığındaki her 1 kg artışa karşılık diyabet prevalansının %9 arttığı hesaplanmıştır.

Tip 2 diyabetli olguların % 80-90'ı obezdir. Obezite, Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen değiştirilebilir önemli bir risk faktörüdür. Obezite insülin direncini arttırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmaktadır. Obezlerde varolan insüline karşı duyarsızlık da kişiden kişiye değişmektedir. Ayrıca insülin direnci ile obezite arasında, hangisinin diğerinin sonucu olduğu konusunda da kesin bir görüş birliği bulunmasa da özellikle abdominal obezite ile insülin direnci arasında sıkı bir ilişki olduğu bilinmektedir. Obezite ve insülin direncinin tip 2 diyabete tam olarak nasıl dönüştüğü açık olmasa da, obezlerin adipositlerinde artan TNF-alfa (Tümör nekrozis faktör-alfa), insülin reseptör sayısının ve fonksiyonunun azalması ve

postreseptör bozukluklar, artmış serbest yağ asitleri insülin direncindeki suçlanan nedenlerdir (140). Bel çevresinin kadınlarda 80 cm'nin, erkeklerde 94 cm'nin üzerinde olması risk durumu; kadınlarda 88 cm'nin, erkeklerde 102 cm'nin üzerinde olması yüksek risk durumu olarak değerlendirilir (90).

BKİ 25 kg/m² veya üzerinde olan 40 yaş üstü bireylerde, rutin sağlık tarama programları içinde diyabetin de araştırılması önerilmektedir(90).

2.4 SglT -2 İnhibörlerinin Tip 2 Diyabet Tedavisindeki Yeri ve Diğer

Hastalıklarda Kullanım Yeri

Yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde son 10 yılda geniş kullanım alanı bulmaya başlamış ve antidiyabetik etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler ve böbrek koruyucu etkileri nedeniyle üzerinde çok çalışılan ve endikasyonu günden güne artan bir oral antidiyabetik haline gelmiştir (68,69,141,142).

SGLT2, proksimal tubülün S1 parçasında bulunur ve gün içinde glomeruler filtrata serbestçe geçen yaklaşık toplam 180 gr glukozun %90'ının geri emilimini sağlamakla görevlidir. Kalan %10'luk glukoz da yine proksimal tubülüsün S3 parçasında bulunan SGLT1 tarafından geri emilmektedir. SGLT1 ise başlıca intestinal sistemde olup glukoz ve galaktozun enterositlere Na⁺-K⁺ ATPaz yardımı ile taşınmasına aracılık sağlamaktadır (143).

Diyabette plazma glukoz konsantrasyonu arttığından hem glomeruler filtrasyonla proksimal tubule geçen glukoz yükü hem de paradoksik olarak üriner glukoz reabsorpsiyonu artmaktadır. Tip 2 diyabetiklerde SGLT-2 ekspresyonu ve aktivitesinde de artış gözlenmektedir (143).

Glukozürik etkileri plazma glukoz konsantrasyonları ile doğru orantılıdır ve düşük kan glukozu konsantrasyonlarında ihmal edilebilir düzeydedir. Glukotoksisiteyi azaltarak beta hücre fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinin yanı sıra glukotoksisitedeki bu azalmayla periferik insülin duyarlılığı üzerine de katkısı olduğu gösterilmiştir (144). Bu etki diyabet patogeneze katkı yapan iki faktöre (fazla kalori alımı ve kilo fazlalığı) azaltıcı yönde etki etmektedir(145). İdrarla atılan her bir gram glukoz için 4 kcal azalmaktadır ve SGLT2 inhibitör tedavisiyle

yaklaşık günde 400kcal böylelikle azalmaktadır (146). Başlangıçta olan hızlı kilo kaybı etkisinde bir miktar diürece bağlı sıvı atılmasının da katkısı bulunmaktadır(147). Ancak temelde SGLT2 inhibisyonu idrarla glukoz atılımını artırarak kalori azalmasına bağlı yağ kitlesini azaltarak kilo vermeye katkı sağlamaktadır(147).

Ülkemizde bu grupta bulunan dapagliflozin ve empagliflozinin diyabet tedavisinde yeri; kan şekerini düşürücü etkileri HbA1c değerinde ortalama % 0.4 ile 1.1 arasındadır. Genel olarak HbA1c'yi düşürücü etki bakımından metformin, sulfonilüre ve pioglitazon ile benzer özelliktedir(148). T2DM 'li hastaların incelendiği metaanaliz raporlarında kan şekeri regülasyonunda önemli derecede iyileşme sağladığı görülmüştür (149,150).

SGLT2 inhibitörleri tip 2 diyabetteki glisemik kontrol ve kilo verdirci etkilerinin yanı sıra; yapılan randomize kontrollü çalışmalarda kardiyovasküler ve renal klinik sonuçları üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Kalp yetmezliğinde diyabetten bağımsız şekilde klinik yarar sağladığı gösterilmiş oral antidiyabetiktir(151,152).

SGLT2 inhibitörleri proksimal tubül iş yükünü azalttığından tubülointerstisyel hipoksiyi iyileştirerek fibroblastların normal eritropoetin üretiminin devamını sağlamaktadır. Böylece son dönem böbrek hastalığına gidişte tubülointerstisyel hipoksiyi iyileştirerek renoprotektif etkilerine katkı sağlamaktadır (142).

SGLT2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda sadece hiperglisemiye iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda hipergliseminin indüklediği doku inflamasyonu azaltarak diyabet ilişkili glomerüloskleroz ve karaciğer fibrozunun progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir (153).Son zamanlarda yapılan invitro, hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalarda ortaya konduğu üzere, SGLT2 inhibitörlerinin; kilo kaybının yanı sıra, endoplazmik retikulum stres, oksidatif stres, düşük dereceli inflamasyon, otofaji, apoptozis gibi çoklu süreçlerin düzenlenmesi nedeniyle abdominal obezitenin komplikasyonlardan olan NASH tedavisinde de etkili olduğu görülmüştür (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 23/01/2023 tarih ve 19 sayılı etik onayı alındı. BAİBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Nisan 2023- Eylül 2023 tarihleri arasında başvuran 18-80 yaş arası tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya; ileri yaş (>80 yaş) ve <18 yaş, tip 1 diyabetes mellitus, gebelik durumu, aşikar hipertiroidi ve aşikar hipotiroidi olanlar, inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, GLP-1 analogu kullananlar, hemoglobinopatisi olanlar, kronik karaciğer hastalığı, karaciğer enzim yüksekliği (3 kat ve üzeri), evre 3-4 kronik böbrek hastalığı, ileri evre kalp yetmezliği (evre 3,4), akut üriner enfeksiyonu olanlar, sepsis, ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar durum/koma, immünsüpresif ilaç kullanan hastalar, son 3 aydır steroid tedavisi alanlar, obezite cerrahisi olanlar, son 1 hafta içinde majör cerrahi/travma geçirenler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı olup rutin takiplerinde mevcut tedavisine ek olarak diyabet regülasyonu sağlamak amacıyla SGLT2 inhibitörü eklenen hastalar alındı. Hastaların başlangıç ve SGLT2 inhibitörü tedavisi sonrası 3. ayda rutin kontrollerinde alınan antropometrik ölçümleri (boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, kliniğimizde var olan TANİTA isimli cihaz kullanılarak bakılan biyoelektrik impedans ölçümlerinden %kas, %yağ, %su oranları) ile laboratuvar değerlerinden rutin biyokimya (üre, kreatinin, AST, ALT, LDL kolesterol, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, açlık kan şekeri, ürik asit), HbA1c ve hemogram parametreleri kaydedildi. Hastalara bu rutin kontrollerde ek tetkik istenmedi.

Çalışma hastaları BMI <30 obez olmayan ve BMI>30 obez olarak iki ana gruba ayrıldı. Ayrıca diyabet regülasyonuna göre de HbA1c<7.5 iyi glisemik kontrollü (regüle), HbA1c≥7.5 kötü glisemik kontrollü (unregüle) grup olarak da

değerlendirildi. Hastaların başlangıç ve 3. ay değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alındı.

3.2 Antropometrik Ölçümler

Hastaların kilo, boyu, bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Bu ölçümlerden faydalanarak bel/kalça oranı ($BKO = \text{bel/kalça çevresi} \times 100$) hesaplandı. Hastaların boyları ayakkabısız olarak stadiometre ile santimetre biriminde ölçüldü. Ağırlık ölçümü ayakkabı ve çorapsız, günlük kıyafetlerle ve aç karna TANITA marka biyoelektrik impedans ölçüm cihaz ile ölçüldü. Hastaların yağ, kas ve su yüzdeleri (%) kaydedildi. Bel çevresi, mezura ile umbilikus ve her iki iliak kemik üst kısmından beli çevreleyerek, göğüs kafesi ile krsta iliakalar arasındaki en dar çevre baz alınarak ölçüldü. Kalça çevresi mezura ile kalçanın en geniş çevresi ölçülerek değerlendirildi. Tüm hastalarda kilonun boy uzunluğunun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile BMI hesaplandı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Veriler istatistik yazılımı (SPSS 20) ile analiz edilecektir (SPSS for Windows 20.0, IBM co, Chicago, IL, USA). Değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Hastaların başlangıç ve 3. Ay değerleri paired samples t test ile karşılaştırıldı. Obez/obez olmayan ve diyabetik kontrolü iyi/kötü olan hastaların verileri Kolmagorov Smirnov testine göre eğer homojen dağılım gösteriyorlarsa t testi ile analiz edildi ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Homojen dağılım göstermeyen veriler Mann Whitney U testi ile analiz edildi ve ortanca(min-max) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası Ki Kare testi ile gerçekleştirildi ve % olarak ifade edildi. Çalışma parametrelerinin bir biriyle ilişkisi pearson korelasyon analizi testi ile değerlendirildi. Diyabetiklerde obeziteyi ön görmede çalışma değişkenlerinin özgüllük ve duyarlılığı ROC analizi testiyle tespit edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1 Tüm Çalışma Grubunun Laboratuvar ve Klinik Verileri

Çalışmamıza 18-80 yaş arasında tip 2 dm tanılı toplam 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların 19'u kadın, 21'i erkekti. Cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (tablo 4.1)

Kadın	Erkek
19 (%47.5)	21(%52,5)

Tablo 4.1 Çalışma Grubun Cinsiyet Verileri

Çalışma popülasyonundaki hastaların; klinik ve antropometrik değerleri incelendiğinde BMI(%), kilo(kg), bel çevresi(cm), kalça çevresi(cm) , BKO(%), TANİTA yağ (%) başlangıç ve tedavi sonrası 3. ay değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ; TANİTA kas-su (%) istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı (hepsi için $p<0,001$). Tablo 4.2 hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik verilerini özetlemektedir.

	Başlangıç değerleri (standart sapma $\pm$)	3. ay değerleri (standart sapma $\pm$)	P *
BMI (kg/m²)	31,7600 $\pm$ 6,40	30,70 $\pm$ 5,92	<0,001
KİLO (KG)	85,5000 $\pm$ 17,90	82,7550 $\pm$ 16,79	<0,001
BEL (cm)	110,2000 $\pm$ 17,74	104,2750 $\pm$ 16,27	<0,001
KALÇA (cm)	115,3000 $\pm$ 14,98	111,5750 $\pm$ 13,45	0,001
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü kas yüzdesi (%)	64,4688 $\pm$ 9,01	66,0608 $\pm$ 8,57	<0,001
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü yağ yüzdesi (%)	31,8625 $\pm$ 9,37	30,1665 $\pm$ 9,12	<0,001
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü su yüzdesi (%)	47,6328 $\pm$ 6,80	48,8660 $\pm$ 6,11	0,004
BKO (%)	95,6716 $\pm$ 10,34	93,5593 $\pm$ 1,67	0,005

* Paired Samples T Test

Tablo 4.2 Çalışma Popülasyonun Tedavi Öncesi Ve Sonrası Klinik Verileri

Çalışma grubundaki hastaların üre (mg/dL), kreatinin(mg/dL), AST(U/L), wbc (K/ uL), neu (K/ uL), plt(K/ uL), Hb(g/dL), tg(mg/dL), HDL(mg/dL) tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(hepsi için $p>0,05$).

Çalışma popülasyonunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. Ayı ortalama HbA1c düzeyleri sırasıyla $8,97 \pm 1,83$ % ve $7,74 \pm 1,3$ % olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$).

Hasta popülasyonunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. Ayı ortalama ALT (U/L) düzeyleri sırasıyla $26,90 \pm 19,14$ U/L ve $19,14 \pm 13,02$ U/L olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,022$).

Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. Ayı ortalama CRP (mg/dL) düzeyleri sırasıyla $11,19 \pm 15,39$ mg/dL ve $7,11 \pm 10,48$ mg/dL olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,009$).

Çalışma popülasyonunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. Ayı ortalama albumin (g/L) düzeyleri sırasıyla $45,15 \pm 4,45$ g/L ve $47,30 \pm 3,38$ g/L olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,002$).

Hasta popülasyonunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. Ayı ortalama Hct yüzdeleri sırasıyla $41,5475 \pm 4,27$ % ve $43,0600 \pm 4,13$ % olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$).

Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. Ayı ortalama LDL kolesterol (mg/dL) değeri sırasıyla $122,3100 \pm 37,65$ mg/dL ve $107,5050 \pm 31,06$ mg/dL olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,003$).

Çalışma popülasyonunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. Ayı ortalama total kolesterol düzeyleri sırasıyla $198,0000 \pm 46,99$ mg/dL ve $184,9500 \pm 39,34$ mg/dL olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,021$).

Hasta popülasyonunun tedavi öncesi ve tedavinin 3. Ayı ortalama açlık gukozu (mg/dL) değerleri sırasıyla $194,42 \pm 78,25$ mg/dL ve $152,40 \pm 66,51$ mg/dL idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Tablo 4.3 hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerini özetlemektedir.

	Başlangıç değerleri (standart sapma ±)	3. ay değerleri (standart sapma ±)	P *
HbA1c (%)	8,97± 1,83	7,74±1,3	<0,001
Üre (mg/dL)	37,52±15,20	39,50±11,23	0,43
Kreatinin (mg/dL)	0,89±0,25	0,90±0,28	0,82
AST(U/L)	21,00± 12,91	12,91±9,16	0,77
ALT(U/L)	26,90±19,14	19,14±13,02	0,022
Glukoz (mg/dL)	194,42±78,25	152,40±66,51	<0,001
CRP (mg/L)	11,19±15,39	7,11±10,48	0,009
Albümin(g/L)	45,15±4,45	47,30±3,38	0,002
Wbc (K/ uL)	8,1373±1,87	8,0705±2,22	0,78
Neu (K/ uL)	4,9450±1,51	4,9915±1,77	0,82
Hb(g/dL)	14,0375±1,53	14,9025±4,99	0,24
Hct(%)	41,5475±4,27	43,0600±4,13	<0,001
Plt(K/ uL)	276,6750±63,72	275,4000±61,38	0,82
TG(mg/dL)	163,3750±74,56	154,1250±66,26	0,42
LDL(mg/dL)	122,3100±37,65	107,5050±31,06	0,003
HDL (mg/dL)	43,9475±9,87	46,0575±10,27	0,13
Total kolesterol (mg/dL)	198,0000±46,99	184,9500±39,34	0,021

* Paired Samples T Test

Tablo 4.3 Çalışma Popülasyonunun Tedavi Öncesi Ve Sonrası Laboratuvar Verileri

4.2 Obez Ve Obez Olmayan Tip 2 DM Hastalarının Verileri

4.2.1 Obez ve Obez Olmayan Tip 2 DM Hastalarının Tanımlayıcı Verileri

Çalışma grupları obez olmayan ve obez olarak belirlendi. Obezite grubu 12 kadın ve 8 erkek; obez olmayan 7 kadın ve 13 erkek hastadan oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi($p=0,11$). Obezite grubu ve obez olmayan grubun cinsiyet verileri tablo 4.4 de verilmiştir.

	Obez olmayan	Obez	p
Kadın	7 (%35)	12 (%60)	0,11
Erkek	13 (%65)	8 (%40)	

Pearson'ın ki-kare testi

Tablo 4.4 Obezite Grubu Ve Obez Olmayan Grubun Cinsiyet Verileri

Obez olan grubun yaş ortalaması 62 ± 11 yıl, obez olmayan grubun yaş ortalaması 61 ± 11 yıl idi. Grupların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,69$).

Obez olan grubun diyabet süresi 9 (9-19) yıl, obez olmayan grubun 8(1-30) yıl idi. Grupların diyabet süresi arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,53$).

Çalışmamızda obez grubun nabız ortalaması 77 ± 12 atım/dk, obez olmayan grubun nabız ortalaması 73 ± 9 atım/dk idi. Nabız değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,22$).

Obez grubun ortalama kan basıncı değeri 123 (115-135) mmHg, obez olmayan grubun ortalama kan basıncı değeri 118 (113-132) mmHg idi. Obez olan hasta grubun ortalama arter basıncı obez olmayan hasta grubundan istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p=0,001$). Obezite grubu ve obez olmayan grubun tanımlayıcı özelliklerinin verileri tablo 4.5 de özetlenmiştir.

	Obez	Obez Olmayan	p
	Ortalama $\pm$ std sapma		
Nabız (atım/Dk)	77 $\pm$ 12,00	73 $\pm$ 9	**0,22
Yaş(yıl)	62 $\pm$ 11	61 $\pm$ 11	**0,69
	Ortanca (min -max)		
Kan Basinci (mmhg)	123 (115-135)	118 (113-132)	*0,001
Dm Süresi (yıl)	9 (1-19)	8 (1-30)	*0,53

**Paired sample t testi , * Mann Whitney U test, DM:Diyabet

Tablo 4.5 Obezite Grubu Ve Obez Olamayan Grubun Tanımlayıcı Özelliklerinin Verileri

4.2.2 Obez Ve Obez Olmayan Tip 2 DM Hastalarının Klinik Verileri

Çalışmamızda olguların antropometrik ölçümleri incelendiğinde gruplar arasında kilo, BMI, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı ve bu veriler tablo 4.6 de gösterilmiştir.

Kilo başlangıç değerleri obez olanlarda 97,5 $\pm$ 14,8 kg, obez olmayanlarda 73,5 $\pm$ 12 kg idi. Obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Tedavi sonrası 3. Ay kilo değerleri obez olanlarda 94 $\pm$ 13 kg, obez olmayanlarda 71,6 $\pm$ 12 kg idi. Obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti(p<0,001).

BMI başlangıç değerleri obez olanlarda 36,8 $\pm$ 5,1%, obez olmayanlarda 26,8 $\pm$ 2% idi. Obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001). Tedavi sonrası 3. ay BMI değerleri obez olanlarda 35,5 $\pm$ 4,5% , obez olmayanlarda 25,9 $\pm$ 1,9% idi. Obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi (p<0,001).

Bel çevresi başlangıç değerleri obez olanlarda 121,1 $\pm$ 16,8 cm, obez olmayanlarda 99,3 $\pm$ 10,8cm idi. Obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,001). Tedavi sonrası 3. ay bel çevresi ölçüm değerleri obez olanlarda 114,6 $\pm$ 14,9 cm, obez olmayanlarda 94 $\pm$ 10 cm idi. Obezite grubunda obez olmayan gruba göre bel çevresi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlendi (p<0,001).

Kalça çevresi başlangıç değerleri obez olanlarda $125,1 \pm 14,2$ cm, obez olmayanlarda $106 \pm 7,5$ cm idi. Obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). Tedavi sonrası 3. Ay kalça çevresi değerleri obez olanlarda $120,4 \pm 12,7$ cm obez olmayanlarda 103 ± 7 cm idi. Obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak kaydedildi ($p < 0,001$).

Bel kalça oranı başlangıç değerleri obez olanlarda $97 \pm 11,3\%$, obez olmayanlarda $94,3 \pm 9,5\%$ idi . Obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktu. ($p = 0,4$). Tedavi sonrasındaki 3. ay BKO değerleri obez olanlarda $95,6 \pm 11,8\%$, obez olmayanlarda $91,6 \pm 9,2\%$ idi . Obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fark tespit edilmedi. ($p = 0,24$).

Olguların ayrıntılı vücut analizinde yağ yüzdesi, kas yüzdesi, su yüzdesi obezite obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı derecede farklı saptandı ($p < 0,001$) (tablo 4.3)

Kas yüzdesi başlangıç değerleri obez olanlarda $57,6 \pm 6,2\%$, obez olmayanlarda $71,4 \pm 5,2\%$ idi. Obez olmayan grubun obez gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). Tedavi sonrası 3. Ay kas yüzdesi obez olanlarda $59,7 \pm 6,2\%$, obez olmayanlarda $72,5 \pm 5,1\%$ idi. Obez olmayan grubun obezite grubu göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. ($p < 0,001$).

Yağ yüzdesi tedavi başlangıç değerleri obez olanlarda $38,9 \pm 6,9\%$, obez olmayanlarda $24,8 \pm 5,3\%$ idi. Obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$). Tedavi sonrası 3. Ay yağ yüzdesi obez olanlarda $37 \pm 6,7\%$, obez olmayanlarda $23,2 \pm 5\%$ idi. Obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi ($p < 0,001$).

Su yüzdesi başlangıç değerleri obez olanlarda $42,7 \pm 4,7\%$, obez olmayanlarda $52,7 \pm 4,6\%$ idi. Obez olmayan grubun obez gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). Tedavi sonrası 3. Ay su yüzdesi obez olanlarda $44,7 \pm 4,6\%$, obez olmayanlarda $53 \pm 4,4\%$ idi. Obez olmayan grubun obezite grubu göre istatistiksel olarak anlamlı derecede gözlendi ($p < 0,001$).

	Obez	Obez olmayan	p
	Ortalama $\pm$ std sapma		
BMI1*(%)	36,8 $\pm$ 5,1	26,8 $\pm$ 2	<0,001
BMI2**/%)	35,5 $\pm$ 4,5	25,9 $\pm$ 1,9	<0,001
Kilo1*(kg)	97,5 $\pm$ 14,8	73,5 $\pm$ 12	<0,001
Kilo2**(kg)	94 $\pm$ 13	71,6 $\pm$ 12	<0,001
Bel çevresi1*(cm)	121,1 $\pm$ 16,8	99,3 $\pm$ 10,8	<0,001
Bel çevresi2**(cm)	114,6 $\pm$ 14,9	94 $\pm$ 10	<0,001
Kalça çevresi1*(cm)	125,1 $\pm$ 14,2	106 $\pm$ 7,5	<0,001
Kalça çevresi2**(cm)	120,4 $\pm$ 12,7	103 $\pm$ 7	<0,001
Bko1*(%)	97 $\pm$ 11,3	94,3 $\pm$ 9,5	0,4
Bko2**(%)	95,6 $\pm$ 11,8	91,6 $\pm$ 9,2	0,24
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü kas yüzdesi 1*(%)	57,6 $\pm$ 6,2	71,4 $\pm$ 5,2	<0,001
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü kas yüzdesi2*** (%)	59,7 $\pm$ 6,2	72,5 $\pm$ 5,1	<0,001
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü yağ yüzdesi1** (%)	38,9 $\pm$ 6,9	24,8 $\pm$ 5,3	<0,001
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü yağ yüzdesi2** (%)	37 $\pm$ 6,7	23,2 $\pm$ 5	<0,001
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü su yüzdesi 1*(%)	42,7 $\pm$ 4,7	52,7 $\pm$ 4,6	<0,001
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü su yüzdesi 2** (%)	44,7 $\pm$ 4,6	53 $\pm$ 4,4	<0,001

Paired sample t test

Çalışma grubun başlangıç klinik ,antropometrik değerleri *1 olarak ifade edilmiştir , 3. Ay kontrol değerleri **2 olarak ifade edilmiştir. Bmı:Body mass indeksi, Bko:Bel kalça oranı

Tablo 4.6 Obezite Grubu Ve Obez Olmayan Grubun Klinik Ve Antropometrik Özelliklerinin Verileri

4.2.3 Obez olmayan tip 2 DM ve Obez olan tip 2 DM hastalarının Laboratuvar Verileri

Olguların laboratuvar verileri incelendiğinde gruplar arasında HbA1c, glukoz, hb, hct, plt, wbc, neu, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, LDL, HDL, TG değerleri obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (tablo 4.7).

Çalışmamızda olguların biyokimyasal verileri incelendiğinde; başlangıç üre değerleri, tedavi sonrası 3. Ay albümin değerleri, tedavi sonrası 3. Ay CRP değerleri arasında obezite grubunda obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptandı (tablo 4.7).

Obez grubun başlangıç üre değeri $44,7\pm4,6$ mg/dL, obez olmayan $53\pm4,4$ mg/dL idi. Obez olmayan hasta grubun üre değeri obez olan hasta grubundan istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). (tablo 4.7).

Obez hastaların tedavi 3. Ay kontrol albümin değeri $45,3 \pm 3$ g/L, obez olmayan $49,3\pm2,5$ g/L idi. Obez olmayan hasta grubun albümin değeri obez olan hasta grubundan istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). (tablo 4.7).

Obez hastaların tedavi 3. Ay kontrol CRP değeri 5,8 (1,3-62) mg/dL, obez olmayan 2,9 (0,1-14,5) mg/Dl idi. Obez olmayan hasta grubun CRP değeri obez olan hasta grubundan istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p=0,028$) (tablo 4.7).

	Obez	Obez olmayan	p
	Ortalama $\pm$ std sapma		
Hba1c 1 (%)	9 $\pm$ 1,75	8,9 $\pm$ 2	**0,715
Üre1(mg/dL)	44,7 $\pm$ 4,6	53 $\pm$ 4,4	**<0,001
Üre2 (mg/dL)	40,6 $\pm$ 4,6	38,4 $\pm$ 10,3	**0,54
Alb2(g/L)	45,3 $\pm$ 3	49,3 $\pm$ 2,5	**<0,001
Hb1(g/dL)	13,6 $\pm$ 1,35	14,5 $\pm$ 1,6	**0,051
Hct1(%)	40,6 $\pm$ 4	42,6 $\pm$ 4,4	**0,15
Hct2(%)	42 $\pm$ 4	44,2 $\pm$ 4	**0,078
LDL1(mg/dL)	113 $\pm$ 32,8	121,7 $\pm$ 40,7	**0,12
LDL2(mg/dL)	101,4 $\pm$ 29,5	113,7 $\pm$ 32,12	**0,22
HDL1(mg/dL)	42,4 $\pm$ 9,7	45,6 $\pm$ 10	**0,33
HDL2(mg/dL)	45,9 $\pm$ 11	46,3 $\pm$ 9,8	**0,89
Plt1(K/ uL)	271,4 $\pm$ 74,3	282 $\pm$ 52,6	**0,6
Plt2(K/ uL)	280 $\pm$ 76,8	271,3 $\pm$ 42,5	**0,68
Total kolesterol 1(mg/dL)	183,4 $\pm$ 43	212,7 $\pm$ 47,3	**0,47
Total kolesterol2(mg/dL)	175,2 $\pm$ 39,7	194,7 $\pm$ 37,5	**0,12
	Ortanca (min -max)		
Hba1c2 (%)	7,8 (5,7-9,4)	7,4 (6-11,5)	*0,70
Kreatinin 1(mg/dL)	0,83(0,56-1,36)	0,92(0,57-1,59)	*0,99
Kreatinin 2(mg/dL)	0,81(0,52-1,74)	0,83(0,57-1,44)	*0,75
Ast1(K/ uL)	19(9-81)	17,5(9-35)	*0,40
Ast2(K/ uL)	20(13-60)	18,5(10-27)	*0,65
Alt1(K/ uL)	22(14-111)	19,5(10-52)	*0,19
Alt2(K/ uL)	19(12-69)	18,5(9-29)	*0,56
Glukoz1(mg/dL)	177,5(78-432)	170(93-337)	*0,97
Glukoz2(mg/dL)	132,5(81-219)	137,5(88-449)	*0,80
CRP1(mg/dL)	11,95(0,1-77)	4,7(0,1-27)	*0,088
CRP2(mg/dL)	5,8 (1,3-62)	2,9 (0,1-14,5)	*0,028
Wbc1(K/ uL)	7,2(4,9-13,3)	8,7(6,6-10,6)	*0,32
Wb2(K/ uL)	8(4,9-16,2)	7,9(5,4-12,2)	*0,76
Neu1(K/ uL)	4,35(3,1-8,7)	4,65(3,37-7,35)	*0,35
Neu2 (K/ uL)	4,64(2,46-11,06)	4,8(2,8-9,2)	*0,87
Hb2(g/dL)	13,65(10,9-44,2)	15(12,4-17,1)	*0,07
TG1(mg/dL)	148,5(55-337)	142,5(90-290)	*0,33
TG2(mg/dL)	128(46-326)	166,5(88-250)	*0,056
Albümin1(g/L)	45(35-49)	47(34-56)	0,076

(Çalışma grubun başlangıç laboratuvar değerleri *1 olarak ifade edilmiştir , 3. Ay kontrol değerleri *2 olarak ifade edilmiştir.)

**Paired sample t testi , * Mann Whitney U test

Tablo 4.7 Obezite Grubu Ve Obez Olmayan Grubun Laboratuvar Verileri

4.2.4 Çalışma Grubunun Başlangıç - 3. Ay Klinik Ve Laboratuvar Parametreleriyle Korelasyonu

Pearson korelasyon analizine göre; hastaların ortalama arter kan basıncı ile hastaların başlangıç kreatinin değeri, TG değeri ve BMI, kilo, bel çevresi, BKO arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Sırasıyla $p:0,038$ $r: 0,332$ / $p:0,030$ $r:-0,343$ / $p:0,002$ $r:0,474$ / $p<0,001$ $r:0,549$ / $p:0,001$ $r:0,497$ / $p:0,001$ $r:0,521$ idi. Ortalama arter kan basıncı ile başlangıç kreatinin, BMI, kilo, ,bel çevresi , BKO arasında pozitif korelasyon ; trigliseridle arasında negatif korelasyon saptandı (tablo 4.8).

	Kreatinin(mg/dL)	TG(mg/dL)	BMI(%)	Kilo(kg)	BelÇ(cm)	BKO(%)
Kan basıncı(mmHg)	$P:0,038$ $r: 0,332$	$P:0,030$ $r:-0,343$	$P:0,002$ $r:0,474$	$P<0,001$ $r:0,549$	$P:0,001$ $r:0,497$	$P:0,001$ $r:0,521$

Tablo 4.8 Hastaların OAB İle Başlangıç Klinik Ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Hastaların başlangıç HbA1C değerleri ile başlangıç glukoz ve başlangıç tartı değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Sırasıyla $p<0,001$, $r:0,731$; $p:0,040$ $r:0,327$ (tablo 4.9).

	Glukoz(mg/dL)	Kilo(kg)
HbA1c(%)	$P<0,001$ $r:0,731$	$P:0,040$ $r:0,327$

Tablo 4.9 Hastaların Tedavi Başlangıcındaki HbA1c Değeri İle Başlangıç Klinik Ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Olguların başlangıç kreatinin değeri ile OAB ve başlangıç BKO arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Sırasıyla; $p:0,037$ $r:0,332$ ve $p:0,005$ $r:0,433$ (tablo 4.10).

	Kan basıncı(mmHg)	BKO(%)
Kreatinin(mg/dL)	P:0,037 r:0,332	P:0,005 r:0,433

Tablo 4.10 Hastaların Başlangıç Kreatinin Değeri İle OAB Ve BKO Verilerinin Korelasyonu

Olguların başlangıç açlık glukozu değeri ile başlangıç HbA1c arasında pozitif korelasyon saptandı. Sırasıyla; $p<0,001$ $r:0,731$ (tablo 4.11).

	HbA1c
Glukoz	P<0,001 r:0,731

Tablo 4.11 Hastaların Başlangıç Akş ile HbA1c Verilerinin Korelasyonu

Olguların başlangıç CRP değeri ile başlangıç trigliserid arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla ; $p:0,026$ $r:-0,351$ (tablo 4.12).

	Trigliserid
CRP	P:0,026 r:-0,351

Tablo 4.12 Hastaların Başlangıç CRP İle Trigliserid Verilerinin Korelasyonu

Hastaların başlangıç trigliserid değerleri ile OAB ,başlangıç CRP ve başlangıç BKO değerleri arasında negatif korelasyon saptandı.Sırasıyla p:0,030, r:-0,343; p:0,026, r:-0,343; p:0,036, r:-0,332 (tablo 4.13).

	Kan basıncı(mmHg)	CRP(mg/dL)	BKO(%)
Trigliserid(mg/dL)	P:0,030 r:-0,343	P:0,026 r:-0,351	P:0,036 r:-0,332

Tablo 4.13 Hastaların başlangıç TG değeri ile OAB , Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Pearson korelasyon analizine göre olguların başlangıç BMI ile OAB, başlangıç kilo, bel çevresi, kalça çevresi, yağ yüzdesi ile pozitif korelasyon, başlangıç kas yüzdesi ve su yüzdesi arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla p:0,002 r:0,474; p<,0,001, r:0,758; p<0,001, r:0,789; p<0,00,1 r:0,852; p<0,001, r:-0,842; p<0,001, r:-0,758 (tablo 4.14).

	OAB (mmHg)	Kilo(kg)	BelÇ(cm)	KalçaÇ(cm)	Kas(%)	Yağ(%)	Su (%)
BMI(%)	P:0,002 r:0,474	P<,0,001 r:0,758	P<0,001 r:0,719	P<0,001 r:0,789	P<0,001 r:-0,842	P<0,001 r:0,852	P<0,001 r:-0,758

Tablo 4.14 Hastaların başlangıç BMI değeri ile OAB Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Hastaların başlangıç kilo ile OAB, başlangıç HbA1c, BMI, bel çevresi, kalça çevresi, yağ yüzdesi, BKO ile pozitif korelasyon, başlangıç kas yüzdesi ve su yüzdesi arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla $p<0,001$, $r:0,549$; $p:0,04$, $r:0,327$; $p<0,001$, $r:0,776$; $p<0,001$, $r:0,631$; $p:0,003$, $r:0,457$; $p:0,010$, $r:0,405$ ve $p:0,003$, $r:-0,452$; $p:0,005$, $r:-0,433$ (tablo 4.15).

	OAB (mmHg)	HbA1c (%)	BMI (%)	BelÇ (cm)	Kalça Ç (cm)	Kas (%)	Yağ (%)	Su (%)	BKO (%)
Kilo(kg)	$p<0,001$ 1 $r:0,549$	$p:0,04$ $r:0,327$ 7	$p<0,001$ 1 $r:0,758$	$p<0,001$ 1 $r:0,776$	$p<0,001$ 1 $r:0,631$	$p:0,003$ 3 $r:-0,452$	$p:0,010$ 3 $r:0,405$ 7	$p:0,005$ 5 $r:-0,433$	$p:0,003$ 0 $r:0,405$ 5

Tablo 4.15 Hastaların başlangıç Kilosu ile OAB Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Pearson korelasyon analizine göre hastaların başlangıç bel çevresi ile OAB, başlangıç BMI, kilo, kalça çevresi, yağ yüzdesi ve BKO ile pozitif korelasyon, başlangıç kas yüzdesi ve su yüzdesi arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla p:0,001, r:0,497; p<0,001, r:0,719; p<0,001, r: 0,755; p:0,002, r:0,484; p<0,001 r:0,597 ve p:0,001, r:-,0,506; p:0,008, r: -0,415 (tablo 4.16).

	OAB (mmHg)	BMI(%)	Kilo(kg)	KalçaÇ(c m)	Kas (%)	Yağ (%)	Su (%)1	BKO(%)
BelÇ(c m)	p:0,001 r:0,497	p<0,001 r:0,719	p<0,001 r:0,776	p<0,001 r: 0,755	p:0,002 r:-,0,506	p:0,002 r: 0,484	p:0,001 r: -0,415	p<0,001 r:0,597

Tablo 4.16 Hastaların Başlangıç Bel çevresi ile OAB Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Pearson korelasyon analizine göre olguların başlangıç kalça çevresi ile başlangıç BMI, kilo, kalça çevresi, yağ yüzdesi ile pozitif korelasyon, başlangıç kas yüzdesi ve su yüzdesi arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla p<0,001, r:0,789; p<0,001, r:0,631; p<0,001, r:0,755; p<0,001, r:0,711 ve p<0,001, r:-0,734; p<0,001, r:-0,678 (tablo 4.17).

	BMI1(%)	Kilo(kg)1	BelÇ(cm)1	Kas (%)1	Yağ (%)1	Su (%)1
KalçaÇ(cm)	p<0,001 r:0,789	p<0,001 r:0,631	p<0,001 r:0,755	p<0,001 r:-0,734	p<0,001 r:0,711	p<0,001 r:-0,678

Tablo 4.17 Hastaların Başlangıç Kalça Çevresi ile Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Pearson korelasyon analizine göre olguların başlangıç kas yüzdesi ile başlangıç BMI, kilo, bel-kalça çevresi, yağ yüzdesi ile negatif korelasyon, başlangıç su yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Sırasıyla $p<0,001$, $r:-0,842$; $p:0,003$, $r:-0,452$; $p:0,001$, $r:-0,506$; $p<0,001$, $r:-0,734$; $p<0,001$, $r:-0,985$ ve $p<0,001$ $r:0,915$ (tablo 4.18).

	BMI(%)	Kilo(kg)	BelÇ(cm)	KalçaÇ(cm)	Yağ (%)	Su (%)
Kas (%)	$p<0,001$ $r:-0,842$	$p:0,003$ $r:-$ 0,452	$p:0,001$ $r:-$ 0,506	$p<0,001$ $r:-$ 0,734	$p<0,001$ $r:-$ 0,985	$p<0,001$ $r:0,915$

Tablo 4.18 Hastaların Başlangıç Kas Yüzdesi ile Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Pearson korelasyon analizine göre olguların başlangıç yağ yüzdesi ile başlangıç BMI, kilo, bel-kalça çevresi ile pozitif korelasyon, başlangıç kas yüzdesi ve su yüzdesi arasında negatif korelasyon olarak bulundu. Sırasıyla $p<0,001$ $r:0,852$, $p:0,003$ $r:0,457$, $p:0,002$ $r:0,484$, $p<0,001$ $r:0,711$ ve $p<0,001$ $r:-0,985$, $p<0,001$ $r:-0,904$ (tablo 4.19).

	BMI(%)	Kilo(kg)	BelÇ(cm)	KalçaÇ(cm)	Kas (%)	Su (%)
Yağ (%)	$p<0,001$ $r:0,852$	$p:0,003$ $r:0,457$	$p:0,002$ $r:0,484$	$p<0,001$ $r:0,711$	$p<0,001$ $r:-0,985$	$p<0,001$ $r:-0,904$

Tablo 4.19 Hastaların Başlangıç Yağ Yüzdesi ile Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Hastaların başlangıç su yüzdesi ile başlangıç BMI, kilo, bel-kalça çevresi, yağ yüzdesi ile negatif korelasyon, başlangıç kas yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Sırasıyla $p<0,001$, $r:-0,758$; $p:0,005$, $r:-0,433$; $p:0,008$, $r:-0,415$; $p<0,001$, $r:-0,678$; $p<0,001$, $r:-0,904$ ve $p<0,001$, $r:0,915$ (tablo 4.20).

	BMI(%)	Kilo(kg)	BelÇ(cm)	KalçaÇ(cm)	Kas (%)	Yağ (%)
Su (%)	$p<0,001$ $r:-0,758$	$p:0,005$ $r:-0,433$	$p:0,008$ $r:-0,415$	$p<0,001$ $r:-$ 0,678	$p<0,001$ $r:0,915$	$p<0,001$ $r:-$ 0,904

Tablo 4.20 Hastaların Başlangıç Su Yüzdesi ile Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Olguların tedavi başlangıç BKO ile OAB, başlangıç kreatinin, kilo ve bel çevresi ile pozitif korelasyon, başlangıç trigliserid değeri arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla $p:0,001$, $r:0,521$; $p:0,005$, $r:0,433$; $p:0,010$, $r:0,405$; $p<0,001$ $r:0,597$ ve $p:0,036$, $r:-0,332$ (tablo 4.21).

	Kan basıncı(mmHg)	Kreatinin((mg/dL)	TG(mg/dL)	Kilo(kg)	BelÇ(cm)
BKO(%)	$p:0,001$ $r:0,521$	$p:0,005$ $r:0,433$	$p:0,036$ $r:-$ 0,332	$p:0,010$ $r:0,405$	$p<0,001$ $r:0,597$

Tablo 4.21 Hastaların Başlangıç BKO Hesabı ile OAB Başlangıç Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Pearson korlasyon analize göre hastaların OAB ile tedavi sonrası kontrol 3. ay kreatinin, kilo, BMI, bel çevresi ve BKO arasında pozitif korelasyon saptandı. Sırasıyla $p:0,051$, $r:0,311$; $p<0,001$, $r: 0,553$; $p:0,002$, $r:0,478$; $p:0,001$, $r:0,501$; $p:0,010$, $r:0,405$ (tablo 4.22).

	Kr (mg/dL)	Kilo(kg)	BMI(%)	BelÇ2(cm)	BKO(%)
OAB(mmHg)	$p:0,051$ $r:0,311$	$p<0,001$ $r:$ $0,553$	$p:0,002$ $r:0,478$	$p:0,001$ $r:0,501$	$p:0,010$ $r:0,405$

Tablo 4.22 Hastaların OAB ile Tedavi 3. Ayındaki Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Hastaların kontrol 3. ay HbA1c 'leri ile tedavi sonrası kontrol 3. ay glukoz ve t.kolesterol arasında pozitif korelasyon saptandı. Sırasıyla $p<0,001$, $r:0,803$; $p:0,40$ $r:0,326$ (tablo 4.23).

	Glukoz (mg/dL)	Total kolesterol (mg/dL)
HbA1c (%)	$p<0,001$ $r:0,803$	$p:0,40$ $r:0,326$

Tablo 4.23 Hastaların Tedavi 3. Ayındaki HbA1c Değeri İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Hastaların kontrol 3. Ay kreatinin değeri ile OAB, tedavi sonrası kontrol 3. Ay bel çevresi, BKO arasında pozitif korelasyon saptanırken, trigliserit ve t.kolesterol arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla p:0,051, r:0,311; p:0,024, r:0,357; p:0,013, r:0,391 ve p:0,034, r:-0,336; p:0,017, r:-0,377 (tablo 4.24).

	Kan basıncı(mmHg)	TG(mg/dL)	Total kolesterol (mg/dL)	BelÇ (cm)	BKO (%)
Kreatinin (mg/dL)	p:0,051 r:0,311	p:0,034 r:- 0,336	p:0,017 r:- 0,377	p:0,024 r:0,357	p:0,013 r:0,391

Tablo 4.24 Hastaların Tedavi 3. Ayındaki Kreatinin Değeri İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Hastaların kontrol 3. ay açlık glukoz değeri ile tedavi sonrası kontrol 3. ay HbA1c ve t.kolesterol arasında pozitif korelasyon saptandı. Sırasıyla p<0,001, r:0,803; p:0,013, r:0,389 (tablo 4.25).

	Hba1c (%)	Total kolesterol (mg/dL)
Glukoz(mg/dL)	p<0,001 r:0,803	p:0,013 r:0,389

Tablo 4.25 Hastaların Tedavi 3. Ayındaki İle HbA1c ve T.kolesterol Verilerinin Korelasyonu

Olguların kontrol 3. ay trigliserit değeri ile tedavi sonrası kontrol 3. ay t.kolesterol arasında pozitif korelasyon saptandı. $p:0,009$ $r:0,410$ (tablo 4.26).

	Total kolesterol (mg/dL)
Trigliserid (mg/dL)	$p:0,009$ $r:0,410$

Tablo 4.26 Hastaların Tedavi 3. Ayındaki TG İle T.kolesterol Verilerinin Korelasyonu

Olguların kontrol 3. Ay HDL kolesterol değeri ile tedavi sonrası kontrol 3. ay t.kolesterol arasında pozitif korelasyon saptandı. $p:0,002$ $r:0,481$ (tablo 4.27).

	Total kolesterol (mg/dL)2
HDL(mg/dL) 2	$p:0,002$ $r:0,481$

Tablo 4.27 Hastaların Tedavi 3. Ayındaki HDL Kolesterol İle Total kolesterol Verilerinin Korelasyonu

Olguların kontrol 3. ay tartı kg değeri ile OAB, tedavi sonrası kontrol 3. ay BMI, kalça- bel çevresi, yağ yüzdesi ve BKO arasında pozitif korelasyon saptanırken, kas ve su yüzdeleri arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla $p<0,001$, $r:0,553$; $p<0,001$, $r:0,740$; $p<0,001$, $r:0,544$; $p<0,001$, $r:0,740$; $p:0,007$, $r:0,420$; $p:0,003$, $r:0,452$ ve $p:0,008$, $r:-0,412$; $p:0,039$, $r:-0,328$ (tablo 4.28).

	OAB (mmHg)	BMI (%)	KalçaÇ (cm)2	BelÇ(cm)	Kas (%)	Yağ (%)	Su (%)	Bko (%)
Kilo(kg)	$p<0,001$ $r:0,553$	$p<0,001$ 1 $r:0,740$	$p<0,001$ 1 $r:0,544$	$p<0,001$ $r:0,740$	$p:0,008$ 8 0,412	$p:0,007$ 7 $r:0,420$	$p:0,039$ 9 0,328	$p:0,003$ 3 $r:0,452$

Tablo 4.28 Hastaların Tedavi 3. Ay Kilosu İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Çalışma grubunun kontrol 3. ay BMI hesaplaması ile OAB, tedavi sonrası kontrol kilo, kalça-bel çevresi, yağ yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptanırken, kas ve su yüzdesi arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla; $p<0,002$, $r:0,478$; $p<0,001$, $r:0,740$; $p<0,001$, $r:0,781$; $p<0,001$, $r:0,176$; $p<0,001$, $r:0,850$ ve $p<0,001$, $r:-0,83$; $p<0,001$, $r:-0,694$ (tablo 4.29).

	Kan basıncı(mmHg)	Kilo(kg)	KalçaÇ(cm)	BelÇ(cm)	Kas (%)	Yağ (%)	Su (%)
BMI(%)	$p<0,002$ $r:0,478$	$p<0,001$ $r:0,740$	$p<0,001$ $r:0,781$	$p<0,001$ $r:0,176$	$p<0,001$ $r:-0,837$	$p<0,001$ $r:0,850$	$p<0,001$ $r:-0,694$

Tablo 4.29 Hastaların Tedavi 3. Ay BMI İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Olguların kontrol kalça çevresi ölçümü ile tedavi sonrası kontrol kilo, BMI, bel çevresi, yağ yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptanırken; kas ve su yüzdesi arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla; $p<0,001$, $r:0,544$; $p<0,001$, $r:0,781$; $p<0,001$, $r:0,698$; $p<0,001$, $r:0,712$ ve $p<0,001$, $r:-0,694$; $p<0,001$, $r:-0,580$ (tablo 4.30).

	Kilo(kg)	Bmi(%)	BelÇ (cm)	Kas (%)	Yağ (%)	Su (%)
KalçaÇ (cm)	$p<0,001$ $r:0,544$	$p<0,001$ $r:0,781$	$p<0,001$ $r:0,698$	$p<0,001$ $r:-0,694$	$p<0,001$ $r:0,712$	$p<0,001$ $r:-0,580$

Tablo 4.30 Hastaların Tedavi 3.Ay Kontrol Kalça Çevresi İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Hastaların kontrol 3. ay t.kolesterol değeri ile OAB, tedavi sonrası kontrol HbA1c, glukoz, trigliserit, HDL kolesterol arasında pozitif korelasyon saptanırken; OAB, kontrol kreatinin arasında negatif korelasyon saptandı.Sırasıyla: p:0,040, r:0,326; p:0,013, r:0,389; p:0,009, r:0,410; p:0,002, r:0,481 ve p:0,033, r:-0,338; p:0,017, r:-0,377 (tablo 4.31).

	OAB (mmHg)	HbA1c(%)	Kreatinin (mg/dL)	Glukoz (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)
Total kolesterol (mg/dL)	p:0,033 r:-0,338	p:0,040 r:0,326	p:0,017 r:- 0,377	p:0,013 r:0,389	p:0,009 r:0,410	p:0,002 r:0,481

Tablo 4.31 Hastaların Tedavi 3. Total kolesterol İle OAB Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyon

Hastaların kontrol 3. ay bel çevresi ölçümü ile ortalama arter kan basıncı, tedavi sonrası kontrol 3.ay verilerinden kreatinin, kilo, Bmı, kalça çevresi, yağ yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptanırken; kas ve yağ yüzdesi arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla: p:0,001, r:0,501; p:0,024, r:0,357; p<0,001, r:0,740; p<0,001, r:0,712; p<0,001, r:0,698; p:0,001 r:0,516; p<0,001 r:0,64 ve p:0,001, r:-0,486; p:0,035 r:-0,334 (tablo 4.32).

	OAB (mm Hg)	Kr(mg/ dL)	Kilo (kg)	BMI(%)	KalçaÇ(cm)	Kas (%)	Yağ (%)	Su (%)	BKO(%)
BelÇ(c m)	p:0,00 1 r:0,50 1	p:0,024 r:0,357	p<0,0 01 r:0,74 0	p<0,00 1 r:0,71 2	p<0,001 r:0,698	p:0,0 01 r:- 0,486	p:0,0 01 r:0,5 16	p:0,0 35 r:- 0,334	p<0,00 1 r:0,64

Tablo 4.32 Hastaların Tedavi 3.Ay Kontrol Bel Çevresi İle OAB Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Olguların kontrol 3. ay kas yüzdesi ile OAB, tedavi sonrası kontrol 3.ay değerlerinde kilo, Bmı, kalça-bel çevresi, yağ yüzdesi arasında negatif korelasyon saptanırken; su yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Sırasıyla; $p:0,008$, $r:-0,412$; $p<0,001$, $r:-0,837$; $p<0,001$, $r:-0,694$; $p:0,001$, $r:-0,486$; $p<0,001$, $r:-0,99$ ve $p<0,001$, $r:0,895$ (tablo 4.33).

	Kilo(kg)	BMI(%)	KalçaÇ(cm)	BelÇ(cm)	Yağ (%)	Su (%)
Kas (%)	$p:0,008$ $r:-0,412$	$p<0,001$ $r:-0,837$	$p<0,001$ $r:-0,694$	$p:0,001$ $r:-0,486$	$p<0,001$ $r:-0,99$	$p<0,001$ $r:0,895$

Tablo 4.33 Hastaların Tedavi 3. Ay Kas Yüzdesi İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Hastaların kontrol yağ yüzdesi ile tedavi sonrası kontrol 3.ay verilerinden kilo, BMI, kalça-bel çevresi, arasında pozitif korelasyon saptanırken; kas ve su yüzdesi arasında negatif korelasyon saptandı. Sırasıyla: $p:0,007$, $r:0,420$; $p<0,001$, $r:0,85$; $p<0,001$, $r:0,712$; $p:0,001$, $r:0,516$ ve $p<0,001$, $r:-0,990$; $p<0,001$, $r:-0,867$ (tablo 4.34).

	Kilo (kg)	BMI(%)	KalçaÇ(cm)	BelÇ(cm)	Kas (%)	Su (%)
Yağ (%)	$p:0,007$ $r:0,420$	$p<0,001$ $r:0,85$	$p<0,001$ $r:0,712$	$p:0,001$ $r:0,516$	$p<0,001$ $r:-0,990$	$p<0,001$ $r:-0,867$

Tablo 4.34 Hastaların Tedavi 3. Ay Yağ Yüzdesi İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Olguların kontrol 3. ay su yüzdesi ile tedavi sonrası kontrol 3.ay kilo, Bmi, kalça-bel çevresi, yağ yüzdesi arasında negatif korelasyon saptanırken; kas yüzdesi arasında pozitif korelasyon saptandı. Sırasıyla; $p:0,039$, $r:-0,328$; $p<0,001$, $r:-0,694$; $p<0,001$, $r:-0,580$; $p:0,035$, $r:-0,334$; $p<0,001$, $r:-0,867$ ve $p<0,001$, $r:0,895$ (tablo 4.35).

	Kilo (kg)	BMI(%)	KalçaÇ(cm)	BelÇ(cm)	Kas (%)	Yağ (%)
Su (%)	$p:0,039$ $r:-0,328$	$p<0,001$ $r:-0,694$	$p<0,001$ $r:-0,580$	$p:0,035$ $r:-0,334$	$p<0,001$ $r:0,895$	$p<0,001$ $r:-0,867$

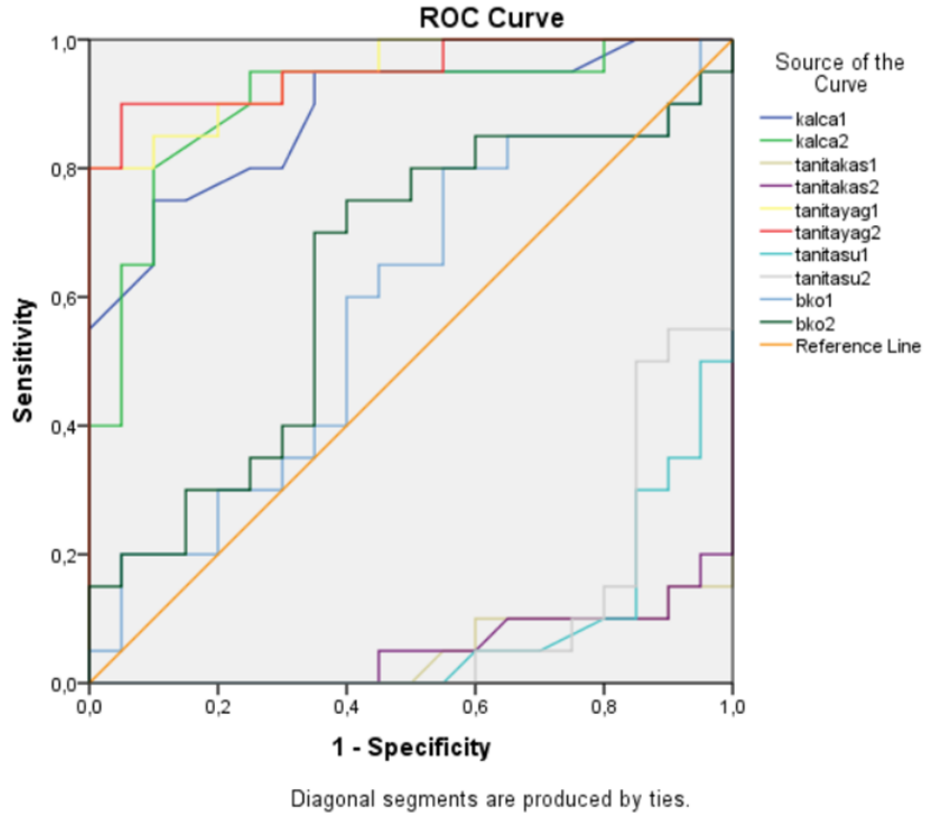
Tablo 4.35 Hastaların Tedavi 3. Ay Su Yüzdesi İle Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

Hastaların 3. ay kontrol hesaplanan BKO ile OAB, tedavi sonrası kontrol 3.ay kreatinin, kilo, bel çevresi arasında pozitif korelasyon saptandı. Sırasıyla: $p:0,01$, $r:0,405$; $p:0,013$, $r:0,391$; $p:0,003$, $r:0,452$; $p<0,001$, $r:0,654$ (tablo 4.36).

	Kan basıncı (mmHg)	Kreatinin(mg/dL)	Kilo(kg)	Belç(cm)
BKO	$p:0,010$ $r:0,405$	$p:0,013$ $r:0,391$	$p:0,003$ $r:0,452$	$p<0,001$ $r:0,654$

Tablo 4.36 Hastaların Tedavi 3. Ay Hesaplanan BKO İle Ortalama Arter Kan Basıncı ve Klinik Laboratuvar Verilerinin Korelasyonu

4.2.5 Obez Olmayan Tip 2 DM ve Obez Olan Tip 2 DM Hastalarının İstatistiksel Olarak Anlamlı Verilerinin ROC Analizi



Şekil 4.1 Klinik verilerin obezite tanısını ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi

*ROC analizinde obeziteyi göstermede 31,6 üzerindeki tedavi sonrası BİÖ ile bakılan yağ yüzde değerinin sensitivitesi %90, spesifitesi %95 olarak bulunmuştur (AUC:0,95, $P<0,001$, 95%CI:0,89-1).

*ROC analizinde obeziteyi göstermede 65,19 altındaki tedavi sonrası BİÖ ile bakılan kas yüzde değerinin sensitivitesi %90, spesifitesi %90 olduğu görülmüştür (AUC:0,95, $P<0,001$, 95%CI:0,88-1).

4.3 İyi Glisemik Kontrollü Tip 2 Dm Hastaları ile Kötü Glisemik Kontrollü Tip 2 DM Hastalarının Verileri

Çalışmamıza 18-80 yaş arasında tip 2 dm tanılı hastalar dahil edildi. Çalışma grupları HbA1c(%) değerine göre $<7,5$ regüle ve $\geq 7,5$ unregüle diyabet olarak belirlendi. Regüle olan grup 4 kadın ve 6 erkek ;unregüle olan grup 15 kadın ve 15 erkek hastadan oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi($p=0,58$) (tablo 4.37).

	Regüle Diyabet	Unregüle Diyabet	p
Kadın	4 (%40)	15 (%50)	0,58
Erkek	6 (%60)	15 (%50)	

Pearson'un Ki Kare testi

Tablo 4.37 Regüle Diyabet Grubu Ve Unregüle Diyabet Grubun Cinsiyet Verileri

Regüle olan grubun yaş ortalaması $64,6 \pm 11,95$ yıl, unregüle olan grubun yaş ortalaması $59,97 \pm 10,1$ yıl idi. Grupların yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede gözlenmedi($p=0,237$) (tablo 4.38).

Regüle hasta grubunun diyabet süresi 7,5 (1-15) yıl, Unregüle hasta grubunun 10(1-30) yıl idi. Grupların dm süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede izlenmedi ($p=0,47$) (tablo 4.38).

Çalışmamızda regüle grubun nabız ortalaması $69,5 \pm 11,87$ atım/dk, unregüle grubun nabız ortalaması $76,33 \pm 9,85$ atım/dk idi. Nabız değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı($p=0,79$) (tablo 4.38).

Regüle grubun ortalama kan basıncı değeri $121,6 \pm 5,36$ mmHg, unregüle grubun ortalama kan basıncı değeri $151,94 \pm 5,48$ mmHg idi. OAB açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi($p=0,634$) (tablo 4.38).

	Regüle	Unregüle	p
	Ortalama $\pm$ std sapma		
Kan Basıncı (mmHg)	121,6 $\pm$ 5,36	151,94 $\pm$ 5,48	0,634
Nabız(atım/dk)	69,5 $\pm$ 11,87	76,33 $\pm$ 9,85	0,79
Yaş(yıl)	64,6 $\pm$ 11,95	59,97 $\pm$ 10,10	0,237
	Ortanca (min-max)		
Dm süresi(yıl)	7,5 (1-15)	10(1-30)	0,47

Tablo 4.38 Regüle Hasta Grubu Ve Unregüle Hasta Grubunun Tanımlayıcı Özelliklerinin Verileri

4.3.1 İyi Glisemik Kontrollü Tip 2 Dm Hastaları ile Kötü Glisemik Kontrollü Tip 2 DM Hastalarının Klinik Verileri

Çalışmamızda regüle diyabet grubu ve unregüle diyabet grubu arasında başlangıçta ve tedavi sonrası 3 ay değerlerinden kilo , bel çevresi ,kalça çevresi, BMI, Tanita verileri(%kas, %yağ, %su) açısından istatistiksel açıdan fark yoktu (hepsi için $p>0,05$).

Sadece tedavi sonrası 3.ay BKO regüle diyabet hasta grubunun %87,21 $\pm$ 9,1, unregüle hasta grubundan 95,67 $\pm$ 10,31 anlamlı derecede düşük hesaplandı.($p=0,026$)

Tablo 4.39 hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerini özetlemektedir.

	Regüle	Unregüle	P
	Ortalama $\pm$ std sapma		
Kilo(kg)1	81,46 $\pm$ 11,57	86,85 $\pm$ 19,65	0,419
Kilo(kg) 2	79,65 $\pm$ 10,40	83,79 $\pm$ 18,48	0,507
Bel(cm)1	105,3 $\pm$ 14,26	111,83 $\pm$ 18,69	0,320
Bel(cm) 2	100,5 $\pm$ 14,59	105,53 $\pm$ 16,84	0,404
Kalça(cm) 2	115,4 $\pm$ 13,7	110,3 $\pm$ 13,36	0,305
Bko(%)1	91 $\pm$ 10,7	97,22 $\pm$ 9,92	0,101
Bko (%)2	87,21 $\pm$ 9,1	95,67 $\pm$ 10,31	0,026
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü kas yüzdesi (%)1	65,12 $\pm$ 10,36	64,25 $\pm$ 8,7	0,796
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü kas yüzdesi (%)2	67,55 $\pm$ 9,9	65,57 $\pm$ 8,2	0,534
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü yağ yüzdesi (%)1	30,52 $\pm$ 10,25	32,31 $\pm$ 10,24	0,607
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü yağ yüzdesi (%) 2	29 $\pm$ 10,4	30,5 $\pm$ 8,8	0,664
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü su yüzdesi (%)1	48,6 $\pm$ 8,3	47,32 $\pm$ 6,38	0,612
Biyoelektrik İmpedans Ölçümü su yüzdesi (%) 2	49,8 $\pm$ 7,91	48,56 $\pm$ 5,52	0,581
	Ortanca (min-max)		
Kalça(cm)1	116 (98-143)	110,5(89-152)	0,696
Bmi(%)1	28,95(21,9-46,1)	29,8(24,1-43,6)	0,827
Bmi(%)2	27,95(22,7-43,7)	28,5(22,8-40,6)	0,88

Tablo 4.39 Regüle Ve Unregüle Grubun Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası 3. Ay Klinik Verileri

4.3.2 Glisemik Kontrollü Tip 2 Dm Hastaları ile Kötü Glisemik Kontrollü Tip 2 DM Hastalarının Laboratuvar Verileri

Çalışmamızda regüle diyabet hastaları ve unregüle diyabet hastaları arasında başlangıçta ve tedavi sonrası 3 ay; Hct, wbc, neu, plt, AST, ALT, üre, kreatinin, albumin, CRP, total kolesterol, LDL, TG değerlerinden açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p>0,05$).

Çalışmanın başında regüle olan grubun Hb: $13,14\pm1$ g/dL; unregüle olan grubun Hb: $14,34\pm1,58$ g/dL idi. Unregüle dm grubunun Hb ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,031$).

Çalışmanın başında regüle olan grubun HDL: $38,35\pm6,32$ mg/dL; unregüle olan grubun HDL: $45,81\pm10,22$ mg/dL idi. Unregüle dm grubunun HDL kolesterol ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi. ($p=0,037$).

Çalışmanın hem başlangıcında hem de 3. ay kontrolünde; regüle olan grubunun ortalama HbA1c% değeri ve açlık glukoz değeri unregüle olan dm hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (hepsi için $p<0,001$)

Tablo 4.40 hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerini özetlemektedir.

	Regüle	Unregüle	p
	Ortalama ±std sapma		
Plt1(K/ uL)	274,9 ±56,15	277,26±66,9	0,921
Plt2(K/ uL)	259±36	280,50±67,48	0,363
TG(mg/dL)1	179,4±84,19	158±71,8	0,440
TG(mg/dL)2	160,7±50,7	151,9±71,3	0,722
Total kolesterol (mg/dL)1	178,8±51	204,4±44,6	0,138
Total kolesterol(mg/dL) 2	169,2±38	190,2±39	0,146
Üre (mg/dL)2	41,6±9,42	38,8±11,84	0,502
Kreatinin (mg/dL)1	1±0,3	0,87±0,23	0,149
Albümin(g/L) 2	47,5±3,78	47,23±4,37	0,832
Hb 1(g/dL)	13,14±1	14,34±1,58	0,031
Hct 1	39,93±2,32	42,1±4,66	0,170
Hct(%)2	41,47±2,99	43,59±4,37	0,163
LDL(mg/dL)1	107,24±34,63	127,3±37,82	0,146
LDL(mg/dL)2	94,78±30,2	111,75±30,67	0,137
HDL(mg/dL)1	38,35±6,32	45,81±10,22	0,037
HDL(mg/dL)2	40,75±6,6	47,83±10,75	0,058
	Ortanca (min-max)		
Hb2(g/dL)	13,25(12-15,20)	14,85(10,9-44,2)	0,38
Üre(mg/dL) 1	5,13(3-7,76)	4,6(2,5-11,1)	
Kreatinin(mg/dL) 2	0,88(0,7-1,44)	0,81(0,52-1,74)	0,111
Albümin (g/L)1	47(39-56)	45(34-51)	
Ast(K/ uL)1	20,5(12-50)	17(8-81)	0,205
Ast(K/ uL)2	19,5(15-64)	19,5(10-48)	0,594
Alt(K/ uL)1	19,5(12-76)	22(10-111)	0,802
Alt(K/ uL)2	20(10-67)	18,5(9-69)	0,531
CRP(mg/dL)1	2,05(0,1-77)	6,1(0,1-58,5)	0,142
CRP(mg/dL)2	2,5(0,1-30)	5,15(1,69-62)	0,107
Glukoz(mg/dL)1	118(78-184)	205(120-432)	<0,001
Glukoz(mg/dL)2	104(81-150)	148(104-449)	<0,001
Wbc(K/ uL)1	8,83(5,72-10,63)	7(4,94-13,3)	0,399
Wbc(K/ uL)2	8,47(5-10,07)	7,6(4,88-16,17)	0,303
Neu(K/ uL)1	4,93(3,27-7,34)	4,35(3,1-8,7)	0,303
Neu(K/ uL)2	5,13(3-7,76)	4,6(2,46-11,06)	0,241
Hba1c(%) 1	7(6-7,3)	9,55(7,6-13,4)	<0,001
Hba1c (%)2	6,45(5,7-7,3)	7,9(6,5-11,5)	<0,001

Tablo 4.40 Regüle Ve Unregüle Grubun Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası 3. Ay Laboratuvar Verileri

5. TARTIŞMA

Obez ve obez olmayan tip 2 dm hastalarında SGLT2i kullanımının antropometrik ölçümler ve kan şekeri regülasyonuna etkisi başlıklı çalışmamızın ana sonuçları:

- a) SGLT2İ tedavisi sonrasında hastaların antropometrik ölçümlerinden; kilo, BMI, bel ve kalça çevresi, BKO anlamlı olarak azaldı.
- b) Hastaların SGLT2İ tedavisi sonrası biyoelektrik impedans ölçümünde kas yüzdeleri ve su yüzdelerinde anlamlı olarak artış olduğu gösterildi.
- c) Hastaların SGLT2İ kullanımı sonrası biyoelektrik impedans ölçümünde yağ yüzdelerinde anlamlı olarak azalma saptandı.
- d) Hastaların SGLT2İ kullanımı sonrası laboratuvar parametrelerinden; HbA1c, plazma glukozu, CRP, ALT, total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde anlamlı olarak azalma tespit edildi.
- e) Olguların SGLT2İ tedavisi sonrası kontrol albumin ve hematokrit yüzdelerinde anlamlı olarak artma izlendi.
- f) Hastaların tedavi başlangıcındaki bel çevreleri ile ortalama arter kan basıncı, BMI, kilo, kalça çevresi ve biyoelektrik impedans ölçümünde yağ yüzdeleri arasında pozitif korelasyon; kas ve su yüzdeleri ile negatif korelasyon saptandı. Hastaların tedavi sonrası kontrolde ölçülen bel çevreleri ile ortalama arter kan basıncı, kreatinin, kilo, BMI, kalça çevresi ve biyoelektrik impedans ölçümünde yağ yüzdeleri arasında pozitif korelasyon; biyoelektrik impedans ölçümünde kas ve su yüzdeleriyle ise negatif korelasyon olduğu görüldü.
- g) Olguların tedavi başlangıcı ölçülen biyoelektrik impedans ölçümünde yağ yüzdeleri ile BMI, bel çevresi, kalça çevresi, kiloları arasında pozitif korelasyon; biyoelektrik impedans ölçümü kas ve su yüzdeleriyle negatif korelasyon saptandı. Hastaların tedavi sonrasında ölçülen biyoelektrik impedans ölçümünde yağ yüzdeleri ile BMI, bel çevresi, kalça çevresi, kiloları arasında pozitif korelasyon; biyoelektrik impedans ölçümü kas ve su yüzdeleriyle negatif korelasyon tespit edildi.
- h) Olguların başlangıçta biyoelektrik impedans ölçümü kas yüzdeleri ile biyoelektrik impedans ölçümünde su yüzdeleri arasında pozitif korelasyon, BMI, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ve biyoelektrik impedans ölçümünde yağ yüzdeleri arasında negatif korelasyon saptandı. Olguların tedavi sonrası biyoelektrik impedans ölçümü kas yüzdeleri ile biyoelektrik impedans

ölçümünde su yüzdeleri arasında pozitif korelasyon, BMI, kilo, bel çevresi ve biyoelektrik impedans ölçümünde yağ yüzdeleri arasında negatif korelasyon saptandı.

- i) Hastaların başlangıç biyoelektrik impedans ölçümü su yüzdeleri ile biyoelektrik impedans ölçümü kas yüzdeleri arasında pozitif korelasyon, BMI, kilo, bel-kalça çevresi ve biyoelektrik impedans ölçümünde yağ yüzdeleri arasında negatif korelasyon görüldü. Hastaların tedavi sonrasında ölçülen biyoelektrik impedans ölçümünde su yüzdeleri ile biyoelektrik impedans ölçümü kas yüzdeleri arasında pozitif korelasyon, BMI, kilo, bel-kalça çevresi ve biyoelektrik impedans ölçümünde yağ yüzdeleri arasında negatif korelasyon tespit edildi.
- j) Çalışmamızda obeziteyi göstermede tedavi sonrası biyoelektrik impedans yağ ölçümünün bir belirteç olarak ROC analizinde obeziteyi göstermede 31,6 üzerindeki tanita yağ 2 değerinin sensitivitesi %90, spesifitesi %95 olarak bulunmuştur (AUC:0,95, $P<0,001$, 95%CI:0,89-1).
- k) Çalışmamızda obeziteyi göstermede tedavi sonrası biyoelektrik impedans kas ölçümünün bir belirteç olarak ROC analizinde obeziteyi göstermede 65,19 altındaki tanita kas 2 değerinin sensitivitesi %90, spesifitesi %90 olduğu görülmüştür (AUC:0,95, $P<0,001$, 95%CI:0,88-1).

Obezite, tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Tüm obezlerde tip 2 diyabet olmasa da, tip 2 diyabetli hastaların büyük çoğunluğu obezdir. Obezite prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak Gallus ve arkadaşlarının (2015) 16 farklı Avrupa ülkesinde yaptığı bir çalışmada obezite yaygınlığını kadınlarda % 11,5, erkeklerde ise % 14,0; BMI 25'in üstünde olanların oranı kadınlarda % 40,8, erkeklerde ise % 54,5 olarak bulmuştur(98). Ülkemizde yapılan TURDEP-I (Türkiye Diyabet Prevalans) çalışmasında obezite yaygınlığı kadınlarda %30, erkeklerde %13 ve genel toplumda %22,3 olduğu bildirilmiştir (100) Yine ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasında kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 olarak bildirilmiştir (101). Çalışmamızda Tip 2 DM'li hastaları obez ve obez olmayan diye 2 gruba ayrıldığında literature benzer olarak obez kadınların sayısı obez erkeklerden fazlaydı ancak cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Obezite hem metabolik sendromun eşlikçisi hem de bağımsız bir risk faktörü olarak hipertansiyonla ilişkilidir. Obezlerin tansiyon arterleri obez olmayanlara göre daha yüksektir. Kotsis V. ve Mandiwala T. ark yaptığı bu iki ayrı çalışmada obezite ve hipertansiyon arasında sıkı bir ilişki olduğu görülmüştür. (116,117). Çalışmamızda obez ve obez olmayan hastaların ortalama arter basınçları arasında literatürle benzer olarak obezlerin ortalama arter basınçları obez olmayanlardan yüksekti.

Oral antidiyabetiklerden olan SGLT2 inhibitörleri günümüzde insülin bağımsız kan şekeri düşürücü etkisi ile dikkat çekmektedir. HbA1c'deki azalma ve kan glukoz seviyesinde azalma yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (143,144). SGLT2i grubundan dapagliflozin ve canagliflozinin yer aldığı 3398 katılımcının dahil edildiği bir metaanalizde, hastalar 12 hafta boyunca değerlendirilmiş. Hastaların plazma glukoz ve HbA1c değerleri karşılaştırılmış. Dapagliflozin tedavisi alan grupta plaseboya kıyasla HbA1c'de %0,54 azalma; canagliflozin grubunda da, %0,70 ile %0,95 arasında HbA1c azalması görülmüş, ayrıca plazma glukoz düzeylerinde anlamlı azalma saptanmış (144). Çalışmamızda da literature uygun olarak HbA1c yüzdelerinde ve açlık plazma glukozunda oldukça anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,001$).

SGLT2i tip 2 diyabet tedavisinde kan şekeri regülasyonunun yanında kilo vermeye yardımcı ajan olarak da ön plana çıkmaktadır. Literatürde kilo verdirici etkisine yönelik çalışmalar incelendiğinde hastaların kilo kaybının yanında hastaların bel çevreleri ölçülerek visseral obeziteye etkisini araştıran ve kilo kaybının hangi vücut kompartmanlarından olduğuna dair (yağ, su ve kas oranlarının çeşitli yöntemlerle ölçümü yapılarak) çalışmalar mevcut olup bu çalışmalarda SGLT2 inh kullanımı sonrasında hastaların toplam yağ oranında, visseral yağında ve bel çevresi ölçümünde azalma tespit edilmiştir (144,152). Bolinder J ve ark metformin ile yeterli düzeyde kontrol sağlanamayan T2DM'li 182 hastaya 24 hafta süreyle SGLT2İ'ü verilerek sonrasında hastaları dual-energy x-ray absorptiometry total-body fat mass (FM) isimli görüntüleme yöntemi ile değerlendirmişler. SGLT2i ile tedavi edilen olguların vücut total yağ kitlesinde azalma ve visseral obezitesinde azalma tespit etmişler (147). Neeland I ve ark.larının 3300 tip 2 DM'li hastaya 12 veya 24 haftalık takip süresinde empagliflozin verilerek plasebo ile karşılaştırılmalı olarak yaptığı randomize çift kör çalışmada; empagliflozinin plaseboya kıyasla

kilo, bel çevresi ve vücut yağlanma indekslerini azalttığını göstermişler. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yağ dağılımı arasındaki farkı tespit etmek için de total body fat by dual x-ray absorptiometry, abdominal VAT by magnetic resonance imaging (MRI) ve bel çevresi ölçümünden faydalanmışlar (154). Tobita H ve ark yaptığı çalışmada perkütan karaciğer biyopsisi ile doğrulanmış NASH tanısı olan 16 tip 2 DM'li hasta dahil edilmiş ve hastalara 24 hafta boyunca dapagliflozin tedavisi verilmiş. Hastaların vücut kas, yağ, su dağılımı; tedavi öncesi ve sonrası segmental multifrequency bioimpedance analysis with an InBody720 (Biospace, Denver, Colorado) ile değerlendirilmiş. Bu hastaların tedavi sonrasında; vücut ağırlığında ve BMI'da önemli azalmaların yanında toplam yağ kütlesi ve vücut yağ yüzdesinde belirgin azalmaların olduğu kaydedilmiş. Hastaların iskelet kas yüzdesinde artma tespit edilmesine rağmen toplam kas kütlelerinin değişmediği gösterilmiş. Ayrıca tedavi sonrasında toplam vücut suyunda belirgin bir değişiklik olmadığı kaydedilmiş. Bu sonuçların yanında hastaların bel çevresi ve bel-kalça oranında azalma görülmüş ve bunun da visseral yağ kütlelerinin azaldığının bir işareti olduğunu düşünmüşler (155). Bilgin S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; koroner kalp hastalığı olan 72 adet tip 2 diyabet hastasına empagliflozin tedavisi verilmiş; tedavinin 6. ay kontrolünde kilo kaybı ile birlikte bel çevrelerinde ve BMI'de azalma tespit edilmiş (161). Bizim çalışmamızda da litaretüre benzer şekilde SGLT2İ tedavisi sonrası hastaların kilo kaybı, BMI azalma ile birlikte visseral obeziteyi değerlendirmede kullanılabilen bel çevresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü; ayrıca yine literatürle uyumlu olarak hastaların kontrol biyoelektrik impedans ölçümünde kas ve su yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı artma yağ yüzdesinde ise istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi.

Ayrıca literatürü incelediğimizde tip 2 diyabette kilo verdirici ajan olarak kullanılan GLP1 analogları ile SGLT2İ'nin karşılaştırıldığı çalışmalara da rastladık. Sargeant ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde SGLT-2 inhibitörleri ve GLP1 analogları ile tedavi sonrasında her 2 ilaç grubunda da hastaların yağ kütlelerinde azalma olduğu görülmüş olup yağ kütlelerindeki değişim açısından gruplar arası anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda yağ kütlesi ve dağılımı biyoelektrik impedans ölçümü olarak (air displacement plethysmography (ADP)) ve dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ile değerlendirilmiştir. (156). Roussou M. ve arkadaşlarının tip 2 DM'li ve hepatostetozu olan hastaları değerlendirdikleri

bir çalışmada 39 hasta dahil edilmiş ve hastalara 6 ay GLP1 analogu veya SGLT2 inh verildikten sonra hastaların karaciğer yağlanmasındaki değişimler Vibration-controlled transient elastography (VCTE) (FibroScan®, Echosens, Paris) ölçümü yapılarak karşılaştırılmış ve çalışmada vücut kompozisyonundaki değişiklikler ise biyoelektrik impedans analizi ile karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrasında toplam vücut suyunda GLP-1 analogları ile değişme olmadığı, SGLT-2 inhibitörleri ile toplam vücut suyunun azaldığı gözlenmiştir. Her 2 grup ilaç tedavisiyle NASH'de azalma tespit edilse de SGLT2İ ile tedavi edilen hastaların karaciğer yağlanmasındaki azalma istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuş (157). Ağcakaya E. ve ark. yaptığı çalışmada tip 2 diyabet tanılı metformin kullanan 100 hastanın tedavisine SGLT2 inhibitörü veya GLP1 analogu eklenmiş ve 6 ay sonra hastalara kontrol yapılmıştır. Hastaların başlangıçta ve tedavi sonrasında biyoelektriksel impedans yöntemiyle kilo, total yağ oranı, yağsız vücut oranı, kas oranı ve abdominal, kol, bacak yağ oranı ölçümleri yapılmış, HbA1c, açlık kan glukoza, lipid paneli (Total kolesterol, LDL- kolesterol , HDL- kolesterol, Trigliserid) bakılmış. Bu iki ilaç grubunun vücut kompozisyonuna etkisi bakıldığında SGLT-2 inhibitörleri ve GLP1 analogu ile kilo kaybı ve toplam yağ oranında azalma sağlandığı gösterilmiş; ancak SGLT-2 inhibitörlerinin abdominal yağda istatistiksel olarak anlamlı değişime yol açmadığı tespit edilmiştir (158). GLP1 analoglarının kilo verdirici özelliklerinin yanında visseral yağlanmada azalma sağladıkları bilinmektedir. Ancak bu grup ilaçların subkutan kullanılması, tolerasyonu zor olması ve maliyetli olmaları nedeni ile her obez ve diyabetli hastada rahatlıkla kullanılamamaktadır. SGLT2İ'leri ise oral kullanılan, daha tolerabl ve daha uygun fiyatlı ilaçlar olmaları nedeniyle GLP-1 analogları ile karşılaştırıldığında obez tip 2 diyabet hastalarında tedavide daha maliyet-etkin olarak kullanılabileceği görülmektedir. Çalışmamızda SGLT2İ tedavisi kullandığımız obez tip 2 diyabetli hastalarda antropometrik ve laboratuvar verilerini değerlendirdiğimizde; kilo verdirme etkisinin yanı sıra biyoelektrik impedans analizinde yağ yüzdelerinde azalma olduğunu gördük. Yine bel çevresinde azalma ve ALT düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalma olması bize bu kilo kaybının özellikle visseral yağ dokudan olduğunu işaret etmektedir. Literatürdeki çalışmalarda kilo ve yağ doku üzerine etkileri benzer olmasına karşın etki-yan etki profilleri, kullanım şekilleri ve maliyetleri karşılaştırıldığında GLP1 analoglarına göre SGLT2İ'lerinin obez tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde daha sık kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Tip 2 diyabet hastalarında kilo vermayla lipid profilinde de diğ er metabolik parametrelerde olduğu gibi iyileşme olduğu bilinmektedir. SGLT2İ'nin kilo vermedeki ve visseral yağlanmadaki azalması sonucu hastaların lipid düzeylerinde de olumlu yönde değişimler olması beklenir ancak literatürde tedavide SGLT-2 inhibitörleri verilen hastaların lipid profilindeki değişimler incelendiğinde farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Katsuyama H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; tip 2 diyabetli 50 hastanın mevcut diyabet tedavisine SGLT2İ eklenip hastalar tedavinin 1,3 ve 6. Ayında değerlendirilmiştir. Tedavinin 3. Ve 6. Ay kontrolünde hastaların kilo ve ALT, HbA1c değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma olup; HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG'de istatiks l anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (159). Sanchez Garcia ve arkadaşlarının yaptığı 48 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde SGLT2 inhibitörleri tedavisi sonrası hastaların total kolesterol, LDL-kolesterol, ve HDL-kolesterolünde artış olduğu ve trigliserit düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (160). 31 tip 2 diyabet hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastalara SGLT2İ ailesinden dapagliflozin tedavisi verilmiştir. Tedavi  ncesi veriler ile üç ve altı aylık sonuçlar kaydedilmiştir. Tedavinin 6. ay kontrolünde total kolesterol düzeyinde 17,6 mg/dl, LDL kolesterol düzeyinde 13,4 mg/dl, trigliserit düzeyinde ise 25,9 mg/dl azalma tespit edilmiştir (161). Bizim  alışmamızda ise SGLT2İ tedavi sonrasında LDL kolesterol ve total kolesterolde istatiks l olarak anlamlı azalma saptandı; HDL kolestrerolde artma olsa da istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmedi ve trigliserid düzeyinde azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL kolesterol ve trigliserit düzeyi üzerinde değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edememizin hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Tip 2 DM hastalarının büyük çoğunluğunun obez olduğu bilinmektedir. Obezitenin kronik inflamasyonla ilişkisi de aşıkardır. Abdominal obez 34 kadın ve obez olmayan 34 kadından oluşan 68 kişilik bir çalışma grubunda olgularda inflamatuar ve oksidatif stres parametreleri değerlendirilmiş ve adominal obez kadınlarda CRP, TNF- , IL-6 daha yüksek görülmüştür (162). SGLT2İ hem kan şekeri regülasyonu hem de kilo kaybı sağlayarak obezite üzerine etkisinden diyabetin neden olduğu kronik inflamasyonu azaltır. Bu etkilerden bağımsız olarak SGLTİ'leri proinflamatuar mediatörlerin salınımını direkt ya da oksidatif balans yolunu inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (163–165).

Aynı zamanda hipergliseminin indüklediği doku inflamasyonu ve oksidatif stresi iyileştirerek diyabet ilişkili karaciğer fibrozunun progresyonunu yavaşlattığını ve NASH'ı azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kurinami N. ve ark.'nın Japanyo'da yaptığı bir çalışmada tedavide dapagliflozin verilen hastaların kontrol 6. Ay ALT değerinde 7.5 IU/L azalma olduğunu saptamışlardır (166). Li Tang ve arkadaşları tedavisinde dapagliflozin başlanan tip 2 diyabetik farelerle yaptığı çalışmada glisemik kontrolün sağlanmasının yanı sıra oksidatif stresin azaltılarak diyabetle ilişkili olan karaciğer fibrozisinin ilerlemesinin yavaşlatılmasına katkı sağladığını göstermiştir (153). Eriksson ve ark.'nın çalışmalarında, NASH ve tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2i tedavisi ile BMI azalma ile birlikte ölçülen tüm hepatosit hasarı biyobelirteçlerinin (AST, ALT, GGT) düzeylerinde anlamlı düşme saptamışlar ayrıca SGLT2i'nin FGF-21(Fibroblast büyüme faktör 21)'de azalttığını bunun da NASH'de hastalığı iyileştirici bir etkiyi ortaya koyabileceğini göstermişlerdir (167). Bizim çalışmamızda da literature benzer şekilde SGLT2İ tedavisi sonrasında BMI'de azalma, HbA1C düzeyi ve plazma açlık glukozu ile birlikte bel çevresi ve karaciğer fonksiyon testlerinden ALT'de azalma tespit edilmesinin bu ilaçların NASH ve visseral obezite üzerine olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda karaciğer fonksiyon testlerinden GGT düzeyi bakılmamış olup, AST düzeyinde tedavi sonrası istatistiksel fark saptanmadı. Ancak karaciğer parankiminin değerlendirilmesinde ALT, AST'den daha spesifik olduğu bilinmektedir.

Litaturde yapılan bazı çalışmalarda SGLT 2 inh ile tedavi edilen hastaların eritropoetin düzeyinin ve buna bağlı olarak retikülosit, hemoglobin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (142). Motoaki Sano ve ark yaptığı çalışmada diyabetli hastalara tedavide SGLT2 inhibitörü vererek; proksimal tübüllerde aşırı glukoz reabsorbsiyonu ve artan oksijen gereksinimi tübülointerstisyel hipoksiye neden olarak ve bunun sonucunda hasarlı tübül etrafındaki fibroblastların fonksiyon kaybına uğrayarak eritropoetin üretimde bozulma olduğunu belirtmiş ve SGLT2 inhibitörlerinin proksimal tübülün iş yükünü azaltarak ve böylece tübülointerstisyel hipoksiyi iyileştirerek normal eritropoetin üretiminin devamını sağladığını belirtmişler. Bunun sonucunda bu ilaçların, son dönem böbrek hastalığına gidişte önemli rol oynayan tübülointerstisyel hipoksiyi iyileştirmeleri de renoprotektif etkilerine katkı sağladığını ve diyabetli hastalarda hematokritteki yükselme,

tübülointerstisyel hasardaki iyileşmenin bir belirteci olabileceğini ortaya koymuşlardır (142). Eren ve ark.'nın SGLT2i ailesinde olan dapagliflozinin trombosit fonksiyonları ve inflamasyon üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarında; dapagliflozin tedavisinin 3. ve 6. ayında dapagliflozin ile hemoglobin, hematokritte anlamlı artış olduğu göstermişlerdir (168). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde hastaların tedavi sonrası inflamasyon belirteci olan CRP'de azalma ile birlikte Hct yüzdelerinde anlamlı yükselme saptandı. Litarürden farklı olarak Hb değerlerinde artış anlamlı olarak saptanmamıştır. Hct de olan artışın Hb de gösterilememesinin çalışma hasta sayısının azlığına bağlı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olan olgu sayısının az olmasının sebebi prospektif olan bu çalışmada tek merkez olmamızdan kaynaklanmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm dünyada prevelansı hızla artan diyabet, neden olduğu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile erken morbidite ve mortalitenin önde gelen sebebidir. SGLT2 inhibitörleri de diyabet tedavisinde son yıllarda revaçta olan, glisemik kontrol ve kardiyorenal üzerindeki faydaları ortaya konulmuş yeni nesil oral antidiyabetik ilaç grubudur.

Çalışmamızda obez diyabetli hasta grubumuzda SGLT 2 inhibitörlerinin HbA1c ve kan şekeri regülasyonu üzerine pozitif etkilerinin yanında kilo verdirici, BMI azaltıcı etkilerinin de istatistiksel olarak anlamlı olmasının yanında bu kilo verdirici etkisinin hastaların vücut komponentlerinden özellikle yağ komponentinden kayıp şeklinde olması ve bunu kilo, yüzde yağ değeri ile pozitif korelasyon gösteren santral obezitenin göstergesi olan bel çevresinde azalma yaparak sağlaması çok değerlidir. Bu bağlamda SGLT 2 inhibitörlerinin kilo verdirici bir oral antidiyabetik olarak özellikle visseral obezitesi olan hastalarda tip 2 diyabet tedavisinde ön plana çıkması gerektiği kanaatindeyiz.

Kilo, BMI, yağ yüzdesi ve bel çevresi ile ilgili bu pozitif etkilerinin yanı sıra çalışmamızda olguların kilo kayıplarında kas kaybı olmadığı gibi kas yüzdesinde de anlamlı artış olmasının bu ilaçların obezite tedavisinde diyabetten bağımsız olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen diyabet hastalarının lipid profillerinde değişik sonuçlar olmakla birlikte; çalışmamızdan çıkan sonuçta SGLT2i'nin total kolesterol ve LDL kolesterolde azalma, akut faz reaktanı olan CRP'de düşüş ve negatif akut faz reaktanı olan albüminde artış görülmesinin SGLT2i'lerinin inflamasyonla ilişkili süreçler üzerine pozitif etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bu etkilere ek olarak ayrıca çalışmamızda SGLT2İ ile tedavi sonrasında karaciğer parankim durumunu gösteren ALT'de anlamlı azalma görülmesi, metabolik sendrom tanı kriterlerinden olan bel çevresinde azalma sağlaması SGLT2i'lerinin inflamasyonla giden diyabetes mellitusun yanında onun komplikasyonlarından olan metabolik sendrom ve NASH tedavisinde de etkili olabileceğine işaret etmektedir. NASH üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için noninvaziv görüntüleme

yöntemleri, karaciğer biyopsisi gibi sonuçların değerlendirildiği ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak SGLT2 inhibitörü ilaç grubunun glukoz düşürücü etkisinin yanı sıra özellikle obez olan diyabet hastalarında kilo verme ve visseral obezitede azalma sağlaması yönüyle diyabet dışı obezite, metabolic sendrom ve NASH tedavisinde de kullanılabileceği konusunda umut vaatmektedir. Ancak bu konuda çok merkezli, geniş hasta grupları içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

.



7. KAYNAKLAR

1. TEMD–Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu 2009 .
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010 Jan;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
3. https://diabetesatlas.org/idfawp/resourcefiles/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf .
4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i–xii, 1–253.
5. Ayşe Baysal MAHTBNBSKSMMTKMAGPEY. Diyet El Kitabı. 11.2020. Vol. 605. 2010.
6. Völgyi E, Tylavsky FA, Lyytikäinen A, Suominen H, Alén M, Cheng S. Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age. Obesity. 2008;16(3):700-5. In.
7. Bell N, McClure P, Hill R, Davies P. Assessment of foot-to-foot bioelectrical impedance analysis for the prediction of total body water. Eur J Clin Nutr. 1998 Nov 1;52(11):856–9.
8. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. Diabetes. 1995;44(8):863-70. In.
9. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. BMC Endocr Disord. 2022 Mar 14;22(1):63.
10. Yan E, Durazo F, Tong M, Hong K. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, identification, progression, and management. Nutr Rev. 2007 Aug;65(8 Pt 1):376–84.
11. Gulbahar O, Karasu ZA, Ersoz G, Akarca US, Musoglu A. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with N-acetyl cystein. Gastroenterology. 2000 Apr;118(4):A1444.
12. Chen SH, He F, Zhou HL, Wu HR, Xia C, Li YM. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. J Dig Dis. 2011 Apr;12(2):125–30.
13. TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2011. In.
14. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efstathopoulos E, Randeva HS, et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. Int J Mol Sci. 2022 Mar 13;23(6).
15. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2099.
16. Klinik Tıp Bilimleri » Submission » Obezite, Tip 2 Diyabet ve Beslenme [Internet]. [cited 2023 Oct 11]. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/ktb/issue/47551/600128>
17. <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/books/documents/Gecmisten-Gelecege-Diabetes-mellitus.pdf>.

18. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014 Dec;42(12):698–702.
19. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80. In.
20. International Diabete International Diabetes Federation (IDF). (2013). *Diabetes Atlas*. 6rd edition, Brussels: International. In.
21. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, et al. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Apr;9(4):203–11.
22. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047–53.
23. 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 Jan;16(1):157–77.
24. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169–80.
25. Morris DH, Khunti K, Achana F, Srinivasan B, Gray LJ, Davies MJ, et al. Progression rates from HbA1c 6.0-6.4% and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 Jul;56(7):1489–93.
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(Suppl.1) : S1–S2 .
27. Powers AC. “Diabetes mellitus”, Chapter 338 in Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, Loscalzo J: *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 17th edition. New York: McGraw-Hill (2008): 2275-2304.
28. İmamoğlu Ş (editör). *Diabetes Mellitus. Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem*. 3. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2009. .
29. Güvener N. *Diabetes Mellitus*. Ünal S (editör), *Cecil Textbook of Medicine*, 22.baskı, Güneş Kitabevi Ltd. 2006; 1425-1437.
30. 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: 1183–1197. In.
31. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002 Jan;16(2):17–23.
32. Borrell, L.N, Talih, M, Examining periodontal disease disparities among U.S. adults 20 years of age and older: NHANES III (1988- 1994) and NHANES 1999-2004, *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)*, 2012, 127(5), 497–506. In.

33. Ogbonna SU, Ezeani IU. Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:440.
34. Sanyal AJ, Campbell–Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001 Apr;120(5):1183–92.
35. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf.
36. Gardner DG, Shoback D. Chapter 18, Pancreatic hormones and diabetes mellitus, 8 th ed, Mc Graw Hill Medical, New York, 661-747, 2007. In.
37. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022.15. baskı, sayfa 53-58. In.
38. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin’s Diabetes Mellitus*. 14 th ed: Lippincott Williams & Wilkins, 585-792, 2004. In.
39. Okburan G, Büyükkaragöz AH. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişikliği-Beslenme ve Fiziksel Aktivite. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2018;46(3):294-302. In.
40. Wilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2014 Jun;68(6):682–91.
41. Longo R. Understanding oral antidiabetic agents. *American Journal of Nursing*, 110 (2): 49-52. 2010. In.
42. Philippe J, Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents. *Int J Clin Pract*, 63 (2): 321-332, 2009.
43. Levetan C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 23 (4): 945-952, 2007. In.
44. <https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>.
45. Levetan C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 23 (4): 945-952, 2007. In.
46. 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*. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
47. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science*. 2005 Dec 9;310(5754):1642–6.
48. http://ichastaliklaridergisi.org/managete/fu_folder/2011-04/2011-18-4-181-223.pdf.
49. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi* Cilt: 7 Sayı: 3 Nisan 2019 sf no:20-23. In.

50. Jiang SJ, Dong H, Li JB, Xu LJ, Zou X, Wang KF, et al. Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 7;21(25):7777–85.
51. Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2007 Feb;3(1):33–9.
52. Schernthaner G, Currie CJ, Schernthaner GH. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36 Suppl 2(Suppl 2):S155-61.
53. Bosetti C, Rosato V, Buniato D, Zambon A, La Vecchia C, Corrao G. Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18(2):148–56.
54. Masharani U.; German M.S. Chapter 17 Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th ed. Gardner, D.G.; Shoback, D. Eds.; McGraw Hill Medical, New York, 2011; pp. 605.
55. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-sulfonilureler-ve-glinidler-101511.html>.
56. <https://dergipark.org.tr/en/pub/totm/issue/13141/158421>.
57. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006;35(4):753-66. In.
58. https://acikerisim.uludag.edu.tr/bitstream/11452/30068/4/Diabetes_mellitusun_tan%C4%B1_tedavi_ve_izlemi.pdf#page=248.
59. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):486–94.
60. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1696–705.
61. <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=65258bd0c1e6f04adf02cc6e497b6cbdf5da17e6>.
62. Miller S, St Onge EL. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7–8):1336–43.
63. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2010 May;30(5):463–84.
64. Weyer C, Maggs DG, Young AA, Kolterman OG. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des*. 2001 Sep;7(14):1353–73.
65. Vargatu I. Williams Textbook of Endocrinology. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2016;12(1):113–113.

66. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2004 Nov;21(11):1204–12.
67. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. 2016 Dec;8(12):844–7.
68. <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=21571>.
69. <https://doi.org/10.32708/uutfd.616075>.
70. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu-2015.
71. 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 insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86. In.
72. 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. In.
73. 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. In.
74. [https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=394752](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=394752).
75. Couper JJ, Prins JB. 2: Recent advances in therapy of diabetes. *Med J Aust*. 2003 Oct 20;179(8):441–7.
76. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8 ed: McGraw-Hill Medical 2007: 661- 747. In.
77. https://jag.journalagent.com/eamr/pdfs/OTD_31_SUP_EK_SAYI_86_94.pdf.
78. Erdoğan M, Akın S, Aliustaoğlu M, Keskin Ö, Kazan S. Metabolik Alkalozla Prezente Olan Diyabetik Ketoasidoz. *Journal of Academic Emergency Medicine Case Reports/Akademik Acil Tip Olgu Sunumlari Dergisi*. 2015;6. In.
79. Sezgin MS. Endokrinoloji bölümünde takip edilen diyabetik hastaların kan şekeri regülasyonu, diyabet komplikasyonları ve uygulanan tedavi yöntemleri açısından değerlendirilmesi. 2009. In.
80. Akdemir, N. & Birol, L. (2005). Diyabetes Mellitüs. İçinde: İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı, 2.Baskı. Ankara, Sistem Ofset Basım Yayım:708-729. In.
81. American Diabetes Association (ADA). (2015). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, Vol, 29, Supplement 1, 43-48. In.

82. Dunning, T., & Ward, G. (2009). Uzun Dönem Komplikasyonlar. İçinde: Hatemi HH(Türkçe çeviri editörü). Diyabette Klinik Sorunların Bakım ve Gözetimi, 1. Baskı. İstanbul, 121 Medikal Yayıncılık: 121-143. In.
83. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. Stroke. 1994 May;25(5):951–7.
84. Tekesin A, Dogan B, Yagiz O, Polat H. The Correlation between Cerebrovascular Disease and HBA1C Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Istanbul Medical Journal. 2014 Mar 17;15(1):40–2.
85. Baysal A., Aksoy M., Besler T., Bozkurt N., Keçecioğlu S., Mercanlıgil S.M., vd. Diyet El Kitabı, Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, p.654, 2013. In.
86. Yosmaoğlu HB, Baltacı G, Derman O. Obez adolesanlarda vücut yağı ölçüm yöntemlerinin etkinliği. Fizyoterapi Rehabilitasyon. 2010;21(3):125–31. In.
87. Ugras S. Evaluating of altered hydration status on effectiveness of body composition analysis using bioelectric impedance analysis. Libyan Journal of Medicine. 2020;15(1):1741904. In.
88. Brończyk-Puzoń A, Jagielski P, Kulik-Kupka K, Koszowska A, Nowak J, Zubelewicz-Szkodzińska B. Usefulness of a new anthropometric indicator: VAI (Visceral Adiposity Index) in the evaluation of metabolic and hormonal disorders in women with polycystic ovary syndrome. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2017;26(5). In.
89. https://iris.who.int/handle/10665/332531?search-result=true&query=obesity&scope=&rpp=10&sort_by=score&order=desc.
90. https://iris.who.int/handle/10665/344619?search-result=true&query=obesity&scope=&rpp=10&sort_by=score&order=desc.
91. Kaya H, Özçelik O. Vücut bileşimlerinin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi ve biyoelektrik impedans analiz metodlarının etkinliğinin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması. FÜ Sağ Bil Tıp Derg 2009;23:1-5 . In.
92. Bandini LG, Vu DM, Must A, Dietz WH. Body fatness and bioelectrical impedance in non-obese pre-menarcheal girls: comparison to anthropometry and evaluation of predictive equations. Eur J Clin Nutr 1997; 51: 673-677. In.
93. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i–xii, 1–253.
94. Bray, G.A, Obesity: historical development of scientific and cultural ideas, International Journal of Obesity,1990, 14(11), 909-926. In.
95. Blüher, M, Obesity: global epidemiology and pathogenesis, Nature reviews, Endocrinology, 2019, 15(5), 288–298. In.
96. Rosenthal, R.J, Morton, J, et al, Obesity in America, Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery, 2017, 13(10), 1643–1650. In.

97. Devaux, M, Sassi, F, Social inequalities in obesity and overweight in 11 OECD countries, *European Journal of Public Health*, 2013, 23(3), 464–469. In.
98. Gallus, S, Lugo, A, et al., Overweight and obesity in 16 European countries, *European Journal of Nutrition*, 2015, 54(5), 679-689. In.
99. Ural, D, Kılıçkap, M, Göksülük, H, et al, Türkiye’de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu [Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors], *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi* , 2018, 46(7), 577–590. In.
100. Satman, I, Yılmaz, T, ve ark, Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) 2002, *Diabetes Care*, 25, 1551- 1556.
101. Satman, I, Omer, B, ve ark, Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults, *European Journal of Epidemiology*, 2013, 28,169-180.
102. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonuç raporu. Ankara: Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2014. In.
103. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. Obesity and appetite control. *Experimental diabetes research*. 2012;2012. In.
104. Frühbeck G, Jebb S, Prentice A. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clinical physiology*. 1998;18(5):399-419. In.
105. Little TJ, Feinle-Bisset C. Effects of dietary fat on appetite and energy intake in health and obesity—oral and gastrointestinal sensory contributions. *Physiology & behavior*. 2011;104(4):613-20. In.
106. Holst JJ, Andersen DB, Grunddal KV. Actions of glucagon-like peptide-1 receptor ligands in the gut. *British Journal of Pharmacology*. 2021. In.
107. Cummings DE. Ghrelin and the short-and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology & behavior*. 2006;89(1):71-84. In.
108. Woods SC, Seeley RJ. Adiposity signals and the control of energy homeostasis. *Nutrition*. 2000;16(10):894-902. In.
109. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med*. 1999 Oct 11;159(18):2177–83.
110. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The lancet*. 2005;365(9468):1415-28. In.
111. Detection NCEPEPo, Adults ToHBCi. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): The Program; 2002. In.
112. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *The American journal of the medical sciences*. 2005;330(6):280-9. In.

113. Karaouzene N, Merzouk H, Aribi M, Merzouk S, Berrouiguet AY, Tessier C, et al. Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: a comparison of older with young men. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011;21(10):792-9. In.
114. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *The Journal of clinical investigation*. 1994;93(6):2438-46. In.
115. Pan D, Lillioja S, Kriketos A, Milner M, Baur L, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 1997;46(6):983-8. In.
116. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension research*. 2010;33(5):386-93. In.
117. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and cardiovascular disease: a risk factor or a risk marker? *Current atherosclerosis reports*. 2016;18(5):21. In.
118. Barbato A, Iacone R, Tarantino G, Russo O, Sorrentino P, Avallone S, et al. Relationships of PAI-1 levels to central obesity and liver steatosis in a sample of adult male population in southern Italy. *Internal and emergency medicine*. 2009;4(4):315-23. In.
119. Tarantino G, Conca P, Pasanisi F, Ariello M, Mastrolia M, Arena A, et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2009;21(5):504-11. In.
120. Tarantino G, Colicchio P, Conca P, Finelli C, Di Minno MND, Tarantino M, et al. Young adult obese subjects with and without insulin resistance: what is the role of chronic inflammation and how to weigh it non-invasively? *Journal of Inflammation*. 2009;6(1):1-6. In.
121. Kiddy DS, HDBASFAVRM et al. I in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *C endocrinology*. 1992;36(1):105-11. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 1992;36(1):105-11. In.
122. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2015;29(4):498-506. In.
123. Molina-Vega M, Muñoz-Garach A, Damas-Fuentes M, Fernández-García JC, Tinahones FJ. Secondary male hypogonadism: A prevalent but overlooked comorbidity of obesity. *Asian journal of andrology*. 2018;20(6):531. In.
124. Franco C, Lima A, Ataíde L, Lins O, Castro C, Bezerra A, et al. Obstructive sleep apnea severity correlates with cellular and plasma oxidative stress parameters and affective symptoms. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2012;47(2):300-10. In.
125. Ursavas A, Ilcol YO, Nalci N, Karadag M, Ege E. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity. *Annals of thoracic medicine*. 2010;5(3):161. In.
126. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(5):471. In.

127. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Annals of internal medicine*. 2005;143(3):199-211. In.
128. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *The Lancet*. 2006;368(9531):230-9. In.
129. Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2017;33(5):374. In.
130. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The lancet*. 2008;371(9612):569-78. In.
131. Akbulut G. Erişkinlerde şişmanlığın diyet tedavisindeki güncel yaklaşımlar ve fiziksel aktivitenin önemi. *Diyabet ve Obezite*. 2010;86. In.
132. Duckworth WC, McCarren M, Abraira C; VADT Investigators. Control of cardiovascular risk factors in the Veterans Affairs Diabetes Trial in advanced type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2006. In.
133. Willey KA, Singh MAF. Battling insulin resistance in elderly obese people with type 2 diabetes: bring on the heavy weights. *Diabetes care*. 2003;26(5):1580-8. In.
134. Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boule NG, Dasgupta K, Kenny GP, et al. Physical activity and diabetes. *Canadian journal of diabetes*. 2018;42:S54-S63. In.
135. Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boule NG, Dasgupta K, Kenny GP, et al. Physical activity and diabetes. *Canadian journal of diabetes*. 2018;42:S54-S63. In.
136. Velazquez A, Apovian CM. Updates on obesity pharmacotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018;1411(1):106-19. In.
137. Hong J-L, Meier CR, Sandler RS, Jick SS, Stürmer T. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: matched cohort study. *Bmj*. 2013;347. In.
138. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P, Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2006 Oct;28(10):1556-68.
139. Sağlam F, Güven H. Obezitenin cerrahi tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2014;30(1):60-5. In.
140. <https://dergipark.org.tr/en/pub/tudod/issue/48428/595634>.
141. Tang L, Wu Y, Tian M, Sjöström CD, Johansson U, Peng XR, et al. Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017 Nov 1;313(5):E563-76.
142. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. 2016 Dec;8(12):844-7.

143. Singh S, Gupta A. SGLT2 inhibitors for treatment of Type 2 diabetes mellitus: Focus on Canagliflozin. *Muller Journal of Medical Sciences and Research*. 2014;5(2):166.
144. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012;2(5).
145. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1654–63.
146. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1232–8.
147. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. 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*. 2012 Mar;97(3):1020–31.
148. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013 Sep;382(9896):941–50.
149. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2013 Dec 17;13:58.
150. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):262–74.
151. Androutsakos T, Nasiri-Ansari N, Bakasis AD, Kyrou I, Efsthathopoulos E, Randeva HS, et al. SGLT-2 Inhibitors in NAFLD: Expanding Their Role beyond Diabetes and Cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 13;23(6).
152. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Aug;20(8):1988–93.
153. Tang L, Wu Y, Tian M, Sjöström CD, Johansson U, Peng XR, et al. Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017 Nov 1;313(5):E563–76.
154. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SS, Woerle HJ, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2016 Mar;13(2):119–26.
155. Tobita H, Sato S, Miyake T, Ishihara S, Kinoshita Y. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017;87:13–9.

156. Sargeant JA, Henson J, King JA, Yates T, Khunti K, Davies MJ. A Review of the Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Lean Body Mass in Humans. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019 Sep;34(3):247–62.
157. Mittag-Roussou V, Wagenpfeil S, Lammert F, Stokes CS. Noninvasive monitoring of liver fat during treatment with GLP-1 analogues and SGLT-2 inhibitors in a real-world setting. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020 Jul;3(3):e00131.
158. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>.
159. Katsuyama H, Hamasaki H, Adachi H, Moriyama S, Kawaguchi A, Sako A, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Chart-Based Analysis. *J Clin Med Res*. 2016 Mar;8(3):237–43.
160. Sánchez-García A, Simental-Mendía M, Millán-Alanís JM, Simental-Mendía LE. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2020 Oct;160:105068.
161. Calapkulu M, Cander S, Gul OO, Ersoy C. Lipid profile in type 2 diabetic patients with new dapagliflozin treatment; actual clinical experience data of six months retrospective lipid profile from single center. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1031–4.
162. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>.
163. Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, Jaiwongkam T, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, et al. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017 Oct 15;333:43–50.
164. Díaz-Rodríguez E, Agra RM, Fernández ÁL, Adrio B, García-Caballero T, González-Juanatey JR, et al. Effects of dapagliflozin on human epicardial adipose tissue: modulation of insulin resistance, inflammatory chemokine production, and differentiation ability. *Cardiovasc Res*. 2018 Feb 1;114(2):336–46.
165. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017 Apr;31(2):119–32.
166. Kurinami N, Sugiyama S, Yoshida A, Hieshima K, Miyamoto F, Kajiwarra K, et al. Dapagliflozin significantly reduced liver fat accumulation associated with a decrease in abdominal subcutaneous fat in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Aug;142:254–63.
167. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, Johansson L, Kvarnström M, Moris L, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018 Sep;61(9):1923–34.
168. EREN MA, CİNDÖĞLU Ç, DİKEÇ GÖKÇE B, GÖKÇE A, SABUNCU T. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Dapagliflozin Tedavisinin Trombosit Fonksiyonları ve İnflamasyon Üzerine Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019 Dec 1;45(3):291–4.

