

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANA BİLİM DALI



**STREPTOZOTOSİN-NİKOTİNAMİD İLE DİYABET
OLUŞTURULMUŞ RATLARDA METFORMİN, METFORMİN VE
DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 (DPP-4) İNHİBİTÖRLERİNİN
KOMBİNE KULLANIMININ, SERUM NESFATİN-1 DÜZEYLERİ,
BAZI VİTAMİNLER VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Doktora Tezi

Emine ALTIN

Danışman

Prof. Dr. Ali ERTEKİN

Bu çalışma PYO.VET.1904.20.025 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

SAMSUN

2023

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi?

Evet ☒ (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır ☐

13/06/2023
Emine ALTIN

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: STREPTOZOTOSİN-NİKOTİNAMİD İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ RATLARDA METFORMİN, METFORMİN VE DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 (DPP-4) İNHİBİTÖRLERİNİN KOMBİNE KULLANIMININ, SERUM NESFATİN-1 DÜZEYLERİ, BAZI VİTAMİNLER VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 13.06.2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 10

Tek kaynak oranı : % 3 çıkmıştır.

13 /06 / 2023
Prof. Dr. Ali ERTEKİN

ÖZET

STREPTOZOTOSİN-NİKOTİNAMİD İLE DİYABET OLUŞTURULMUŞ RATLARDA METFORMİN, METFORMİN VE DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 (DPP-4) İNHİBİTÖRLERİNİN KOMBİNE KULLANIMININ, SERUM NESFATİN-1 DÜZEYLERİ, BAZI VİTAMİNLER VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

Emine ALTIN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Biyokimyası Ana Bilim Dalı

Doktora, Temmuz/2023

Danışman: Prof. Dr. Ali ERTEKİN

Amaç: Bu çalışmada streptozotosin (STZ)- nikotinamid (NA) ile diyabet oluşturulan ratlarda metformin uygulamasının ve DPP-4 enzim inhibitörleri olan sitagliptin ve omarigliptin'in metformin ile kombine kullanımının, ratlarda bazı biyokimyasal ve antropometrik parametreler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: 3-4 aylık, 200-230 g ağırlığında 50 Wistar-Albino ırkı erkek rat, her grupta 10 deney hayvanı olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. 1. grup olan sağlıklı kontrol (SK) grubu hariç olmak üzere, diğer 4 gruptaki ratlara STZ-NA uygulaması yapıldı. Uygulamadan 72 saat sonra ölçülen açlık kan glukoz düzeyleri 150 mg/dL'nin üzerinde olanlar diyabet kabul edilip çalışmaya dâhil edildi. 2. gruptaki diyabetik kontrole (DK) serum fizyolojik, 3. gruptaki ratlara metformin, 4. gruptakilere metformin+sitagliptin, 5. gruptakilere de metformin+omargliptin uygulamaları oral gavaj yoluyla 28 gün boyunca yapıldı. Her hafta başında ratların açlık kan glukoz düzeyleri, ağırlıkları ve boyları ölçüldü. Deney sonunda serumda Nesfatin-1, B12 vitamini, 25-dihidroksi vitamin D ve insülin düzeyleri ELİSA kitleri vasıtasıyla ELİSA cihazında; alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), amilaz, lipaz, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri spektrofotometrik yöntemle otoanalizör cihazında çalışıldı.

Bulgular: Açlık kan glukoz değerleri açısından diyabetik grupların glukoz düzeyleri SK grubuna göre yüksek bulundu ($p<0,001$). Diyabetik olan grupların açlık kan glukozu değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) ve Lee indeksi açısından diyabetik olan grupların değerleri, SK grubunun değerlerinden daha düşük saptandı ($p<0,05$). Diyabetik olan grupların ağırlık, VKİ ve Lee indeksi arasında bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). B12 vitamini, 25-dihidroksi vitamin D ve insülin değerleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). 5. grubun Nesfatin-1 değerleri, 2. gruptan daha yüksek saptandı ($p<0,05$). 2. grup ile 5. grubunun ALT değerleri, SK grubunun ALT değerlerinden daha yüksek saptandı ($p<0,05$). 2. grubunun AST değerleri, SK grubunun AST değerlerinden daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Diyabetik grupların amilaz değerleri, SK grubundan daha düşük ($p<0,05$), 2. grup ile 5. grubun lipaz değerleri, SK grubu değerlerinden daha yüksek bulundu ($p<0,05$). 2. grup, 3. grup ve 5. grubun total kolesterol değerleri, SK grubundan daha düşük saptandı ($p<0,05$). 2. grup ile 4. grubun trigliserid değerleri, SK grubundan daha yüksek bulundu ($p<0,05$). SK grubunun LDL değerleri 2., 3. ve 5. grubun değerlerinden daha yüksek bulundu ($p<0,05$). 2. grubun

HDL deęerleri, SK grubundan daha dūřuk ($p<0,05$), 2. grup ile 4. grubun VLDL deęerleri, SK grubundan daha yūksek saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Diyabetik gruplarda uygulanan farklı ilaç tedavilerinin, incelenen parametreler açısından sonuçlar ūzerinde belirgin bir farklılıęı saptanamamıřtır. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasa da karacięer ūzerine koruyuculuęu en fazla olan ilacın sitagliptin, lipit profillerini iyileřtirmede en etkili ilacın omarigliptin olduęu gōrūlmūřtır ($p>0,05$). Ayrıca omarigliptin kullanımı Nesfatin-1 dūzeylerinde anlamlı bir artıřa neden olmuřtur ($p<0,05$).

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Metformin, Nesfatin-1, Nikotinamid, Omarigliptin, Rat, Sitagliptin, Streptozotosin



ABSTRACT

EFFECTS OF METFORMIN, COMBINED USE OF METFORMIN AND DIIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4) INHIBITORS ON SERUM NESFATIN-1 LEVELS, SOME VITAMINS AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE INDUCED DIABETIC RATS

Emine ALTIN

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Veterinary Biochemistry

Doctorate, July/2023

Supervisor: Prof. Dr. Ali ERTEKIN

Objective: In this study, we aimed to investigate the effects of metformin administration and the combined use of DPP-4 enzyme inhibitors sitagliptin and omarigliptin with metformin on some biochemical and anthropometric parameters in rats with streptozotocin (STZ)- nicotinamide (NA) induced diabetes mellitus.

Material and Methods: 50 male Wistar-Albino rats aged 3-4 months and weighing 200-230 g were divided into five groups with ten experimental animals in each group. Except for the 1st group, the healthy control (HC) group, rats in the other four groups were administered STZ-NA. Fasting blood glucose levels were measured 72 hours after STZ-NA administration, and those above 150 mg/dL were considered diabetes and included in the study. Group 2 diabetic control (DC) rats were treated with saline, group 3 with metformin, group 4 with metformin+sitagliptin, and group 5 with metformin+omargliptin by oral gavage for 28 days. The rats' fasting blood glucose levels, weight, and height were measured at the beginning of each week. At the end of the experiment, Nesfatin-1, vitamin B12, 25-dihydroxy vitamin D, and Insulin levels in serum were determined by ELISA kits in ELISA device; alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), amylase, lipase, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL) and very low density lipoprotein (VLDL) levels were determined spectrophotometrically by autoanalyzer.

Results: In terms of fasting blood glucose values, glucose levels of diabetic groups were found to be higher than the HC group ($p<0.001$). No statistical difference was found between the fasting blood glucose values of the diabetic groups ($p>0.05$). Regarding weight, BMI, and Lee index, the values of the diabetic groups were lower than those of the HC group ($p<0.05$). No difference was found between the diabetic groups regarding weight, BMI, and Lee index ($p>0.05$). Also there was no difference between the groups in terms of vitamin B12, 25-dihydroxy vitamin D and insulin values ($p>0.05$). Nesfatin-1 values of the 5th group were higher than the 2nd group ($p<0.05$). ALT values of group 2 and group 5 were higher than the ALT values of the HC group ($p<0.05$). AST values of the 2nd group were higher than the AST values of the HC group ($p<0.05$). The amylase values of the diabetic groups were lower than those of the HC group ($p<0.05$), and the lipase values of the 2nd and 5th groups were higher than those of the HC group ($p<0.05$). Total cholesterol values of the 2nd group, 3rd group, and 5th group were lower than those of the HC group ($p<0.05$). Triglyceride values of the 2nd and 4th groups were higher than those of the HC groups ($p<0.05$). HDL values of the 2nd group were lower than those of the HC group ($p<0.05$), and

VLDL values of the 2nd and 4th groups were higher than those of the HC group ($p<0.05$). LDL values of the HC group were higher than those of the 2nd, 3rd, and 5th groups ($p<0.05$).

Conclusion: No significant difference was found between the different drug therapies applied in diabetic groups on the results in terms of the parameters examined. However, although not statistically significant, it was observed that sitagliptin was the most hepatoprotective drug, and omarigliptin was the most effective drug in improving lipid profiles ($p>0.05$). In addition, the use of omarigliptin caused a significant increase in Nesfatin-1 levels ($p<0.05$).

Keywords: Diabetes, Metformin, Nesfatin-1, Nicotinamide, Omarigliptin, Rat, Sitagliptin, Streptozotocin



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübelerinden yararlandığım başta danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ali ERTEKİN olmak üzere; değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sena ÇENESİZ, Sayın Prof. Dr. Gülay ÇİFTÇİ, Sayın Prof. Dr. Gül Fatma YARIM, Sayın Prof. Dr. Cevat NİSBET ve Sayın Prof. Dr. Şerife TÜTÜNCÜ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Recai ACİ'ye, hem yüksek lisans hem doktora tez yoldaşım olan Sayın Dr. Utku DURAN'a ve değerli katkıları için Sayın Büşra ŞAHİN'e teşekkürü borç bilirim.

Ve ailem... Dualarıyla, varlıklarıyla manevi gücüm olan dünyadaki en kıymetli varlıklarım. Siz olmadan başaramazdım. Size sahip olduğum için ne kadar şükretsem az kalır. Her ne kadar eksilsek de...

Bu proje PYO.VET.1904.20.025 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

Emine ALTIN



Babam Recep ALTIN'ın aziz hatırasına...

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diabetes Mellitus (DM)	4
2.2. Diabetes Mellitus'un Tarihsel Süreci.....	4
2.3. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması	7
2.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)	7
2.3.1.1. Tip 1A Diyabet	8
2.3.1.2. Tip 1B Diyabet	8
2.3.1.3. Erişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet (LADA)	9
2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)	9
2.3.2.1. Flatbush Diyabet.....	10
2.3.3. Diğer Nedenlere Bağlı Spesifik Diyabet Türleri	11
2.3.3.1. Monogenetik Diyabet Sendromları	11
2.3.3.2. Neonatal Diyabet.....	11
2.3.3.3. Gençlerin Olgunluk Başlangıçlı Diyabeti (MODY)	11
2.3.3.4. Ekzokrin Pankreas Hastalıklarına Bağlı Diyabet	14
2.3.3.5. Kistik Fibroz ile İlişkili Diyabet.....	14
2.3.3.6. Pankreatit ile İlişkili Diyabet.....	15
2.3.3.7. İlaç veya Kimyasalla İndüklenmiş Diyabet.....	15
2.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)	16
2.4. T2DM'de Tedavi Yaklaşımı	17
2.5. T2DM Tedavisinde Kullanılan Farmasötik İlaçlar	18
2.5.1. İnsulin Duyarlaştırıcılar	18
2.5.1.1. Biguanidler	19
2.5.1.1.1. Metformin	19
2.5.1.2. Tiazolidindionlar (TZD)	20
2.5.2. İnsulin Sekretagoglari	21
2.5.2.1. Sülfonilüreler	21
2.5.2.2. Meglitinidler	21
2.5.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri	22
2.5.4. İncretin Bazlı Tedaviler	22
2.5.4.1. GLP-1 Reseptör Agonistleri	23
2.5.4.2. DPP-4 İnhibitörleri	24
2.5.4.2.1. Sitagliptin.....	26
2.5.4.2.2. Omarigliptin.....	26
2.5.5. Sodyum Glukoz Kotransporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri.....	27
2.5.6. Amilin Agonistleri (Pramlintid)	28
2.5.7. İnsulin ve İnsulin Analogları.....	29
2.6. D Vitamini T2DM İlişkisi.....	32
2.7. Nesfatin-1.....	33
2.7.1. Nesfatin-1'in Gelişimsel Ekspresyonu	34
2.7.2. Nesfatin-1'in Beyindeki Ekspresyonu	34
2.7.3. Nesfatin-1'in Periferik Ekspresyonu.....	35

2.8. Deneyisel Diyabet Modelleri	36
2.8.1. Kimyasal Olarak İndüklenen Diyabet	36
2.8.2. Streptozotosin (STZ)	37
2.8.3. Nikotinamid (NA)	38
2.8.4. STZ-NA'nın Etki Mekanizması	38
3. MATERYAL VE METOT	40
3.1. Materyal	40
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	40
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeleri	40
3.1.3. Deney Hayvanları	40
3.2. Metot	41
3.2.1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması ve Yapılan Uygulamalar	41
3.2.2. 0,1 M pH: 4,5 Sitrat Tamponunun Hazırlanması	41
3.2.3. Tip 2 Diyabetin Oluşturulması	41
3.2.4. Ratların Açlık Kan Glukoz Düzeylerinin Ölçülmesi	42
3.2.5. VKİ Değerlerinin Hesaplanması	43
3.2.6. Lee İndeksi Değerlerinin Hesaplanması	43
3.2.7. Nesfatin-1 Düzeylerinin Ölçülmesi	43
3.2.8. İnsülin Düzeylerinin Ölçülmesi	44
3.2.9. 25-Dihidroksi Vitamin D Düzeylerinin Ölçülmesi	44
3.2.10. B12 Vitamini Düzeylerinin Ölçülmesi	45
3.2.11. ALT Enziminin Aktivitesinin Ölçülmesi	45
3.2.12. AST Enziminin Aktivitesinin Ölçülmesi	46
3.2.13. Amilaz Enziminin Aktivitesinin Ölçülmesi	46
3.2.14. Lipaz Enziminin Aktivitesinin Ölçülmesi	47
3.2.15. Total Kolesterol Tayini	47
3.2.16. Trigliserid Tayini	48
3.2.17. LDL Tayini	48
3.2.18. HDL Tayini	48
3.2.19. VLDL Tayini	49
3.2.20. İnsülin Direncinin (HOMA-IR) Hesaplanması	49
3.3. İstatistiksel Analizler	49
4. BULGULAR	50
4.1. Açlık Kan Glukozu, Ağırlık, VKİ ve Lee İndeksi Parametreleri	50
4.2. Çalışma Sonunda Analizi Yapılan Parametreler	65
4.3. Gruplara ait Nesfatin-1 Sonuçları	66
4.4. Gruplara ait İnsülin Sonuçları	67
4.5. Gruplara ait 25-Dihidroksi Vitamin D sonuçları	68
4.6. Gruplara ait B12 Vitamini Sonuçları	69
4.7. Gruplara ait ALT Sonuçları	70
4.8. Gruplara ait AST Sonuçları	71
4.9. Gruplara ait Amilaz Sonuçları	72
4.10. Gruplara ait Lipaz Sonuçları	73
4.11. Gruplara ait Total Kolesterol Sonuçları	74
4.12. Gruplara ait Trigliserid Sonuçları	75
4.13. Gruplara ait LDL sonuçları	76
4.14. Gruplara ait HDL Sonuçları	78
4.15. Gruplara ait VLDL Sonuçları	79
4.16. Gruplara ait HOMA-IR Sonuçları	80
4.17. Gruplar Arasındaki Korelasyon Analizi	81
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇ	97
KAYNAKLAR	99
EKLER	117
ÖZGEÇMİŞ	119

SİMGELER VE KISALTMALAR

25-OH-D:	25-dihidroksi vitamin D
ADA:	Amerikan Diyabet Derneği
Ca:	Kalsiyum
CART:	Kokain ve Amfetaminle Düzenlenen Transkript
CCK:	Kolesistokinin
CFTR:	Kistik Fibroz Transmembran Düzenleyici
Cr:	Krom
DEHAM:	Deney Hayvanları Araştırma Merkezi
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
DM:	Diabetes Mellitus
DPN:	Diyabetik Periferik Nöropati
FDA:	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FGB:	Açlık Kan Glukozu
GAD:	Glutamik Asit Dekarboksilaz
GDM:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIP:	Glukoza Bağımlı İnsülinotropik Peptit
GLP-1 RA:	GLP-1 Reseptör Agonistleri
GLP-1:	Glukagon Benzeri Peptid-1
HADYEK:	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HbA1c:	Glikolize hemoglobin
HLA:	İnsan Lökosit Antijeni
IA-2:	Fosfataz Adacık Antijeni
IDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
i.p. :	İntraperitoneal
iDDP-4:	DPP-4 inhibitörleri
iSGLT-2:	Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörleri
K-ATP:	ATP'ye Duyarlı Potasyum Kanalları
LADA:	Erişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet
LHA:	Lateral Hipotalamik Alan
Mg:	Magnezyum

MODY:	Gençlerin Olgunluk Başlangıçlı Diyabeti
Na:	Sodyum
NA:	Nikotinamid
NPH:	Nötral Protamin Hagedorn
NPY:	Nöropeptid Y
NUCB2:	Nükleobindin 2
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
OMR:	Omarigliptin
PARP-1:	Poli (ADP-riboz) polimeraz
PC:	Prohormon Konvertaz
PP:	Pankreatik Polipeptit
PPAR- γ :	Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Olan Reseptör- gama
PTH:	Paratiroid Hormonu
PVN:	Paraventricüler çekirdek
PYY:	Peptid YY
SGLT-1:	Sodyum-Glukoz Kotransporter-1
SGLT-2:	Sodyum-Glukoz Kotransporter-2
STZ:	Streptozotosin
SUR-1:	Sülfonilüre Reseptörü
T1DM:	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM:	Tip 2 Diabetes Mellitus
T3cDM:	Tip 3c Diabetes Mellitus
TZD:	Tiazolidindionlar
V:	Vanadyum
VDR:	D Vitamini Reseptörü
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. 30 yaşında veya daha genç yaşta tanı konan hastalarda diyabet etiyolojisini araştırmak için kullanılan biyobelirteç tarama yolu	13
Şekil 2.2. Laboratuvar hayvanlarında deneysel diyabet oluşturma modelleri	37
Şekil 4.1. Açlık kan glukozu 0. gün değerlerinin grup içi dağılımı	51
Şekil 4.2. Açlık kan glukozu 7. gün değerlerinin grup içi dağılımı	52
Şekil 4.3. Açlık kan glukozu 14. gün değerlerinin grup içi dağılımı	53
Şekil 4.4. Açlık kan glukozu 21. gün değerlerinin grup içi dağılımı	54
Şekil 4.5. Açlık kan glukozu 28. gün değerlerinin grup içi dağılımı	55
Şekil 4.6. Ağırlık 0. gün değerlerinin grup içi dağılımı	56
Şekil 4.7. Ağırlık 7. gün değerlerinin grup içi dağılımı	57
Şekil 4.8. Ağırlık 14. gün değerlerinin grup içi dağılımı	58
Şekil 4.9. Ağırlık 21. gün değerlerinin grup içi dağılımı	59
Şekil 4.10. Ağırlık 28. gün değerlerinin grup içi dağılımı	60
Şekil 4.11. VKİ 0. gün değerlerinin grup içi dağılımı	61
Şekil 4.12. VKİ 28. gün değerlerinin grup içi dağılımı	62
Şekil 4.13. Lee indeksi 0. gün değerlerinin grup içi dağılımı	63
Şekil 4.14. Lee indeksi 28. gün değerlerinin grup içi dağılımı	64
Şekil 4.15. Nesfatin-1 değerlerinin grup içi dağılımı.....	66
Şekil 4.16. İnsülin değerlerinin grup içi dağılımı	67
Şekil 4.17. 25-Dihidroksi Vitamin D değerlerinin grup içi dağılımı	68
Şekil 4.18. B12 Vitamini değerlerinin grup içi dağılımı.....	69
Şekil 4.19. ALT değerlerinin grup içi dağılımı.....	70
Şekil 4.20. AST değerlerinin grup içi dağılımı	71
Şekil 4.21. Amilaz değerlerinin grup içi dağılımı.....	72
Şekil 4.22. Lipaz değerlerinin grup içi dağılımı	73
Şekil 4.23. Total Kolesterol değerlerinin grup içi dağılımı	74
Şekil 4.24. Trigliserid değerlerinin grup içi dağılımı.....	75
Şekil 4.25. LDL değerlerinin grup içi dağılımı.....	76
Şekil 4.26. HDL değerlerinin grup içi dağılımı	78
Şekil 4.27. VLDL değerlerinin grup içi dağılımı.....	79

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Açlık kan glukoz, ağırlık, VKİ ve Lee indeksi parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri.....	50
Tablo 4.2. Grupların açlık kan glukozu 0. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	51
Tablo 4.3. Grupların açlık kan glukozu 7. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	52
Tablo 4.4. Grupların açlık kan glukozu 14. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	53
Tablo 4.5. Grupların açlık kan glukozu 21. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	54
Tablo 4.6. Grupların açlık kan glukozu 28. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	55
Tablo 4.7. Grupların ağırlık 0. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	56
Tablo 4.8. Grupların ağırlık 7. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	57
Tablo 4.9. Grupların ağırlık 14. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	58
Tablo 4.10. Grupların ağırlık 21. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler	59
Tablo 4.11. Grupların ağırlık 28. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	60
Tablo 4.12. Grupların VKİ ilk gün değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	61
Tablo 4.13. Grupların VKİ 28. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler	62
Tablo 4.14. Grupların Lee indeksi ilk gün değerlerine ait deskriptif bilgiler	63
Tablo 4.15. Grupların Lee indeksi 28. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	64
Tablo 4.16. Çalışma sonunda analizi yapılan parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri.....	65
Tablo 4.17. Grupların Nesfatin-1 değerlerine ait deskriptif bilgiler	66
Tablo 4.18. Grupların İnsülin değerlerine ait deskriptif bilgiler	67
Tablo 4.19. Grupların 25-Dihidroksi Vitamin D değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	68
Tablo 4.20. Grupların B12 Vitamini değerlerine ait deskriptif bilgiler	69
Tablo 4.21. Grupların ALT değerlerine ait deskriptif bilgiler	70
Tablo 4.22. Grupların AST değerlerine ait deskriptif bilgiler	71
Tablo 4.23. Grupların Amilaz değerlerine ait deskriptif bilgiler	72
Tablo 4.24. Grupların Lipaz değerlerine ait deskriptif bilgiler.....	73
Tablo 4.25. Grupların Total Kolesterol değerlerine ait deskriptif bilgiler	74
Tablo 4.26. Grupların Trigliserid değerlerine ait deskriptif bilgiler	76
Tablo 4.27. Grupların LDL değerlerine ait deskriptif bilgiler	77
Tablo 4.28. Grupların HDL değerlerine ait deskriptif bilgiler	78
Tablo 4.29. Grupların VLDL değerlerine ait deskriptif bilgiler	79
Tablo 4.30. Grupların HOMA-IR değerlerine ait deskriptif bilgiler	80
Tablo 4.31. Gruplar arasındaki korelasyon analizi	81

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), vücudun hiç veya yeterince insülin hormonu üretememesi veya ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamaması nedeniyle kan glukoz seviyelerinin yükselmesiyle ortaya çıkan ciddi, uzun vadeli (veya kronik) bir durumdur (IDF, 2021). Diyabetik vakaların % 5-10'unu Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM), % 90-95'ini de Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) oluşturur (Szkudelski, 2012). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 verilerine göre, dünya genelinde 20-79 yaş arası 537 milyon yetişkinin (bu yaş grubundaki tüm yetişkinlerin % 10,5'i) diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. 2030 yılına kadar bu sayının 643 milyon, 2045 yılına kadar ise 783 milyona çıkacağı öngörülmektedir. Dolayısıyla, bu dönemde dünya nüfusunun % 20 artacağı tahmin edilirken, diyabetli sayısının % 46 artacağı tahmin edilmektedir (IDF, 2021).

Hem T1DM'nin hem de T2DM'nin prevalansı artmakla birlikte; obezite, azalmış fiziksel aktivite ve nüfusun yaşlanması nedeniyle T2DM'nin prevalansı daha hızlı artmaktadır. T2DM tedavisinde hipoglisemik ajanların kullanımının yanı sıra yaşam tarzı değişiklikleri de tavsiye edilmektedir. Metformin, çoğu T2DM hastasında tedavide ilk tercih edilen ilaçtır. Gerekli görülen durumlarda bir veya daha fazla hipoglisemik ilaç ve/veya insülin tedaviye eklenir (Ceriello et al., 2014).

Metformin bitkisel kökenli, biguanid türevi olan 1950'lerden beri diyabet tedavisinde ilk basamakta tek başına, insülin veya diğer glukoz düşürücü ajanlarla kombine halde kullanılan, bu hastalık için dünya çapında en sık reçete edilen ilaçtır. Hayvan ve insan çalışmalarında, metforminin karaciğerde bir mitokondriyal redoks mekiğini bloke ederek glukoneogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (Flory and Lipska, 2019). Metforminin ayrıca bir insülin duyarlaştırıcı olduğu, enterositlerde anaerobik glukoz metabolizmasını artırarak net glukoz alımını azalttığı ve karaciğere laktat iletimini arttırdığı, ince bağırsaklarda glukagon benzeri peptid-1'i (GLP-1) artırdığı ve mikrobiyomu değiştirdiği bildirilmiştir (Rena et al., 2017). Mevcut küresel klinik uygulama önerileri, diyabet tedavisinde, metforminin eşzamanlı olarak yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte başlatılması gerektiğini göstermektedir. T2DM, glisemik ve kardiyovasküler risk faktörlerini normal seviyelerde tutmak için agresif bir tedavi gerektirir. Bu durumda metformin sadece antihiperglisemik özellikleri için değil, aynı zamanda endotel disfonksiyonu, insülin duyarlılığı, oksidatif stres ve lipid profilleri

üzerinde iyileştirici etkilere sahip olduğu için de kullanılır (Gröber et al., 2020; Knowler et al., 2002; Rojas and Gomes, 2013).

Hemen hemen tüm mevcut tedavi kılavuzları, metformin kullanımını T2DM tedavisi için birinci basamak tedavi olarak desteklemektedir. Bununla birlikte, çoğu hastanın ikinci veya üçüncü basamak ajanlarla tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle oluşan polifarmasi, tedaviye bağlılığı zorlaştırmaktadır. Daha uygun dozlama şemalarına sahip yeni ajanların geliştirilmesiyle, hastaların antidiyabetik ilaçlara bağlılığının artması beklenmektedir (Stoimenis et al., 2017). Son zamanlarda, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, metformin kullanımının başarısız olduğu durumlarda, ikinci hat tedavisi olarak kullanılmaktadır. Birçok metformin/DPP-4 inhibitörü sabit doz kombinasyonu mevcuttur (Gallwitz, 2019).

T2DM progresif bir hastalık olduğu için, tek bir ajanla yapılan farmakoterapi genellikle uzun vadede glisemik kontrolün sağlanmasında etkili olamamaktadır. DPP-4 inhibitörleri sınıfına ait ilk bileşik 2006 yılında piyasaya sürülmüştür ve bu sınıfta şimdilerde küresel olarak en az 11 farklı bileşik bulunmaktadır. DPP-4 inhibitörleri, glisemik kontrolü sağlamada yardımcı olan, genellikle hipoglisemiye veya kilo alımını provoke etmeyen, olumsuz yan etkilerden nispeten uzak olan, büyük prospektif güvenlik çalışmalarında kardiyovasküler riski artırmadığı gösterilen ilaçlardır. Bu faktörler sayesinde, DPP-4 inhibitörleri T2DM için yerleşik bir terapi haline gelmiştir ve giderek tedavi algoritmalarında da ön sıralara konumlandırılmaktadır (Deacon and Lebovitz, 2016).

DPP-4 inhibitörleri, glukoz düşürücü etkileri tesadüfen keşfedilen bazı geleneksel ajanların aksine, antihiperglisemik ajanlar olarak prospektif şekilde tasarlanan oral antidiyabetik ilaçların ilk sınıflarından biridirler. GLP-1'in α ve β hücre sekresyonu, β hücre fonksiyonu, gastrik boşalma ve iştah üzerindeki yararlı etkileri iyi bilinirken, DPP-4'ün GLP-1 metabolizmasındaki rolü anlaşılmış, enzimin inhibe edilmesiyle GLP-1 hormon konsantrasyonunu artırdığı ve glukoz toleransını iyileştirdiği görülmüştür. İlk DPP-4 inhibitörü, sitagliptin, 2006 yılında piyasaya sürülmüştür. Bunu takiben 2012'de anagliptin, gemigliptin, teneligliptin; 2015 yılında evogliptin, omarigliptin ve trelagliptin onay almıştır. Bunların içinde beş inhibitör [alogliptin, linagliptin, saksafin, sitagliptin, vildagliptin (vildagliptin ABD/Kanada'da pazarlanmamaktadır)], küresel olarak kullanılmaktadır. Bazıların kullanım alanı da

daha sınırlı bir coğrafi dağılıma sahiptir (anagliptin, evogliptin, gemigliptin, omarigliptin, teneligliptin, trelagliptin, şu anda sadece Japonya ve/veya Kore’de mevcuttur) (Deacon and Lebovitz, 2016).

Omarigliptin (MK-3102), T2DM tedavisi için geliştirilmiş, haftada bir kez kullanılan, yeni bir DPP-4 inhibitörüdür. Glikozile hemoglobin (HbA1c), açlık ve yemek sonrası plazma glukoz düzeyleri üzerinde etkilere sahip olduğu belirtilmektedir. Omarigliptin glukoza bağımlı bir şekilde insülin salgılanmasını artıran GLP-1’in dolaşımdaki yarı ömrünü uzatan DPP-4 enzimini, güçlü fakat geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Günde bir kez kullanılan DPP-4 inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, haftada bir kez kullanılan oral omarigliptin uygulaması dozlama sıklıklarını azaltır, hastanın tedaviye uyumunu artırır. Monoterapi olarak veya diğer antidiyabetik ajanlara ilave olarak kullanıldığında, T2DM’li hastalarda optimal glisemik kontrolün sağlanmasına katkıda bulunur (Tan, 2016). Eylül 2015’te, Japonya’da T2DM’li hastaların tedavisi için, monoterapi olarak veya diğer antidiyabetik ajanlarla kombine olarak, haftada bir kez, 12,5 mg ve 25 mg’lık omarigliptin tabletleri onaylanmıştır (Burness, 2015).

Bu çalışmayla; streptozotosin (STZ)- nikotinamid (NA) ile diyabet oluşturulan ratlarda, 1. sıra oral antidiyabetik ilaç olan metformin kullanımının, metforminin yetersiz kaldığı durumlarda 2. sıra oral antidiyabetik ilaçlardan olan DPP-4 enzim inhibitörleri olan, “gliptin”ler sınıfından 2 ilaç örneği sitagliptin ve omarigliptin’in metformin ile kombine kullanımının ratlarda bazı biyokimyasal ve antropometrik parametreler üzerinde oluşturabileceği etkiler araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus (DM)

DM, ana klinik ve tanısal özelliği hiperglisemi olan karmaşık bir metabolik bozukluktur. Hiperglisemi; insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinin eksikliğinden kaynaklanır. DM'nin kronik hiperglisemisi, organlarda uzun vadede hasar, işlevsel bozukluk ve organ yetmezlikleriyle ilişkilidir. Özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarında mikro ve makrovasküler komplikasyonlar oluşmaktadır (Maraschin et al., 2010). Bu hasarlar, kısmen glikasyon son ürünleri olarak bilinen doku proteinlerinin glikasyonundan, poliol yolağının artan aktivitesinden ve henüz tanımlanmamış muhtemel diğer mekanizmalardan kaynaklanmaktadır (King and Brownlee, 1996).

IDF'nin 2021 verilerine göre, dünya çapında yaklaşık 537 milyon insanı etkileyen bu hastalığın, 2045'e kadar 783 milyona yükselmesi beklenmektedir (IDF, 2021).

2.2. Diabetes Mellitus'un Tarihsel Süreci

DM'nin patofizyolojisindeki ilk keşifler, ana ve tanısal semptomu olarak kabul edilen poliüri ile bağlantılıdır (Zaccardi et al., 2016).

M.Ö. 1500'lü yıllarda yazılan, M.S. 1862'de Mısır'daki eski bir mezardan çıkarılan ve 1874'te eski Mısır bilimci Georg Ebers tarafından yayınlanan Ebers Papirüsünde, DM'ye atıfta bulunduğu düşünülen “idrarın çok fazla boşaltılması” durumundan bahsedilmektedir (Papaspys, 1964).

Hindistanlı doktorlar diyabetli kişilerin idrarının karıncaları ve sinekleri çektiğini gözlemlemişlerdir. Bu duruma “madhumeha” veya “bal idrarı” adı verilmiştir. "Madhumeha" hastalarının aşırı susuzluktan ve kötü nefesten (muhtemelen ketozis nedeniyle) de muzdarip oldukları belirtilmiştir (Papaspys, 1964; Poretsky, 2017).

M.Ö. 230 civarında, Memphis'li Apollonius, Yunanca'da “diabetes” (dia- içinden, betes- geçmek) terimini ilk kez kullanmıştır. Diyabetin bir böbrek hastalığı olarak görüldüğü bu dönemde kan alma ve dehidrasyon gibi işlemler önerilmiştir (Papaspys, 1964).

Diyabetin ilk tam klinik tanımı ise Aulus Cornelius Celsus (M.Ö. 30 – M.S. 50) tarafından yapılmıştır. M.S. 2. yüzyılda Kapadokya’lı Aretaeus, diabetes mellitus ve diabetes insipidus denilen hastalıkları ayırt eden ilk kişidir (Poretsky, 2017). M.S. 5. yüzyılda Sushruta ve Charaka iki tip diabetes mellitus arasında ayrım yapan ilk kişilerdir. Zayıf olan diyabetli kişilerde diyabetin daha genç yaşlarda başladığını, kilolu olan diyabetli kişilerde ise diyabetin daha geç başladığını ve bu hastaların tanıdan sonra daha uzun süre yaşadıklarını gözlemlemişlerdir. İbn-i Sina (M.S. 980-1037)’nin El-Kanun fi’t-Tıb (Canon Avicenna) adlı kitabında diyabetin ayrıntılı bir tanımını yapmış; tatlı idrar, iştah artışı gibi klinik özellikleri, diyabetik gangren ve cinsel işlev bozukluğu gibi komplikasyonları da anlatmıştır (Medvei, 1993).

Paracelsus olarak bilinen Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1494-1541), diyabetli hastaların idrarını buharlaştırarak artakalan beyaz tortunun tuz olduğunu düşünmüştür ve bu hastalarda aşırı susama ve sık idrara çıkmayı böbreklerde tuz birikmesine bağlamıştır (Medvei, 1993; Poretsky, 2017).

Thomas Willis 1670’de diyabetli hastaların idrarının tadının tatlı olduğunu fark etmiştir. 1776’da Matthew Dobson, diyabetli hastaların idrarındaki tatlı tadı veren maddenin şeker olduğunu gösteren ilk kişi olmuştur. Ayrıca bu kişilerde serumun tatlı tadına da dikkat çekerek hiperglisemiye keşfetmiştir. Dobson, diyabetin bir böbrek hastalığı olmadığı, sistemik bir hastalık olduğu teorisini ortaya koymuştur. Thomas Cawley 1788’de pankreas yaralanması olan kişilerde diyabet geliştiğini gözlemledikten sonra, pankreas ve diyabet arasındaki bağlantıyı öne süren ilk kişi olmuştur (Medvei, 1993; Poretsky, 2017).

Eugene Chevreul 1815’te diyabetli bireylerin idrarındaki şekerin glukoz olduğunu kanıtlamıştır. 1848’de von Fehling idrarda glukoz tayini için nicel bir test geliştirmiştir (Medvei, 1993). Böylece, 19. yüzyılda glukozüri, diyabet için kabul edilen bir tanı kriteri haline gelmiştir (Poretsky, 2017). Yine 1800’lü yıllarda Claude Bernard karaciğerin glikojen depoladığını ve kana şekerli bir madde salgıladığını keşfetmiştir. Diyabete neden olanın bu salgı fazlalığı olduğunu varsaymış, bu teorisi geniş çapta kabul görmüştür. Diyabetik komayı tanımlayan ilk kişi William Prout (1785-1850) iken; 1857’de Wilhelm Petters diyabetli hastaların idrarında aseton varlığını göstermiştir. Adolf Kussmaul (1822–1902), diyabetik komanın nedeninin asetonemi olduğunu öne sürmüştür. 1869’da Paul Langerhans, pankreastaki küçük

hücre kümelerini tanımlamıştır. Bu hücre kümeleri daha sonra "Langerhans adacıkları" olarak adlandırılmıştır. Yine 1869'da Henry Noyes, ileri diyabetli bir kişide retinopatiyi tanımlamıştır. 1871'de M. Troiser hemokromatozisli hastalarda diyabeti gözlemlemiş ve "bronz diyabet" adını vermiştir. John Rollo (1749-1809), şekersiz diyabetten (diabetes insipidus) ayırt etmek için "diabetes" terimine "mellitus" (Yunanca bal kelimesinden türetilmiştir) terimini eklemiştir (Poretsky, 2017). 1889'da Joseph von Mering ve Oscar Minkowski, pankreası çıkarılan köpeklerde şiddetli susuzluk, iştah artışı, aşırı idrara çıkma ve kilo kaybı geliştiğini gözlemlemişlerdir. Belirtilerin diyabetten kaynaklandığından şüphelenen Minkowski, köpeklerin idrarında glukoz varlığını tespit etmiştir (Minkowski, 1989).

1921'de Banting, Best, Collip ve Macleod'un yaptığı çalışmada pankreatektomili (diyabetik) köpeğin pankreas dokusundan elde edilen özütün, köpeğe damar yoluyla verilmesiyle köpektaki glukozürinin azaldığı gösterilmiştir (Medvei, 1993). 1922'de pankreatik ekstraktın diyabetli insanda ilk kez başarılı bir şekilde klinik kullanımını gerçekleştirilmiştir. 1922'de insülinin saflaştırılması ve büyük ölçekli ticari üretimi üzerine çalışmalar başlamıştır. 1923 Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü insülinin keşfi nedeniyle Banting ve Macleod'a verilmiştir. Keşfedilen yeni antidiyabetik madde, Banting tarafından "isletin" olarak adlandırılmış, sonrasında MacLeod tarafından adı "insülin" olarak değiştirilmiştir (B M Triumph, 1982).

Yıllar içinde insülin saflaştırma yöntemleri ve yeni insülin formülasyonları geliştirilmiştir. 1930'larda uzun etkili bir insülin preparatı olan protamin-çinko insülin piyasaya sürülmüştür. 1940'larda Nötral Protamin Hagedorn (NPH), 1950'lerde Lente insülin serisi tanıtılmıştır (Poretsky, 2017).

Frederick Sanger 1955 yılında sığır insülininin yapısal formülünü yayımlayarak, insan insülini üretiminin temelini atmıştır. Bu çalışmasıyla 1958'de Nobel Kimya Ödülü'nü almıştır. 1969'da Dorothy Hodgkin X-ışını kristalografisini kullanarak domuz insülininin üç boyutlu yapısını tanımlamıştır (Medvei, 1993). Rekombinant DNA teknolojisinin geliştirilmesinden önce, diyabetli hastaların tedavisinde çoğunlukla sığır veya domuz insülini kullanılmaktaydı. Sığır insülini insan insülininden sadece üç amino asit ve domuz insülininden sadece bir amino asit ile farklılık gösterse de bu farklılıklar insan bağışıklık sisteminin insüline karşı antikor üretmesi, etkisini nötralize etmesi ve lokal inflamatuvar reaksiyonlara neden olması için

yeterli olmaktadır. İnsülinin farmakokinetiği, antikorlara bağlanmasıyla değiştirilir, bu da dolaşımdaki insülinin yarı ömrünün artmasına ve etkisinin uzamasına neden olur (Poretsky, 2017).

Kromozom 11'in kısa kolu üzerinde yer alan insan insülinini kodlayan gen 1978'de klonlanmıştır. *E. Coli*'nin bakteriyel plazmitine dâhil edilen gen aktifleşerek, insülinin alfa ve beta zincirlerinin üretilmesi sağlanmıştır. Daha sonra bu zincirler tam bir insülin molekülü oluşturmak üzere birleştirilmişlerdir (Galloway, 1990).

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 1996'da ilk rekombinant DNA insan insülin analogu olan insülin humalog'unu onaylamıştır. Günümüzde, kimyasal olarak modifiye edilmiş, hayvansal ve biyosentetik insülinler dâhil olmak üzere yüzlerce insan insülin molekülü analogu tanımlanmıştır (Poretsky, 2017).

2.3. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından önerilen sınıflandırma, 4 kategoriden oluşmakta ve hastalığın patogenezine dayanmaktadır. Bunlar;

1. T1DM (yetişkinliğin latent otoimmün diyabeti de dâhil olmak üzere, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün β -hücre yıkımına bağlı olarak),
2. T2DM (insülin direncinin arka planında β -hücresi insülin salgısının ilerleyici bir kaybı nedeniyle),
3. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri, örneğin; monogenik diyabet sendromları (neonatal diyabet ve gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit ve kistik fibröz gibi) ve ilaç veya kimyasalla indüklenmiş diyabet (örneğin, HIV/AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrasında glukokortikoid kullanımı),
4. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı konulan ve gebelikten önce açıkça görülmeyen diyabet)'dur (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

2.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

T1DM mutlak bir insülin sekresyonu eksikliği, nispeten hızlı bir başlangıç ve tanı anında eksojen insüline bağımlılık ile karakterizedir. T1DM'li hastalarda ketozise

yatkınlık görülmektedir (Ali, 2010). T1DM'nin başlangıcı genellikle çocukluk ve erken erişkinlik döneminde (<35 yaş) ortaya çıkmaktadır. Genetik olduğu kadar çevresel faktörlerin de bu diyabete neden olduğu bilinmektedir (Gorodezky et al., 2006). T1DM, tip 1A (otoimmün) ve tip 1B (idiyopatik) olmak üzere alt sınıflara ayrılmıştır (Maraschin, 2012).

2.3.1.1. Tip 1A Diyabet

Diyabet vakalarının % 5-10'unu oluşturan, önceden “insüline bağımlı diyabet” veya “jüvenil diyabet” olarak bilinen, hücrelerin aktive CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri ve pankreas adacıklarına sızan makrofajlar tarafından yok edilmesini içeren bir otoimmün bozukluktur (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022; Phillips et al., 2009).

Genetik çalışmalar, kromozom 6 üzerindeki insan lökosit antijeni (HLA) geninin T1DM ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. HLA proteinleri, bağışıklık sisteminin vücudun normal hücrelerini yabancı enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan ajanlardan ayırt etmesine yardımcı olan hücre yüzeylerinde bulunur. T1DM'de HLA proteinlerindeki bir anormallik, hücrelere karşı bir otoimmün reaksiyona yol açar. HLA çevresindeki diğer bir gen olan DR, T1DM'de önemli bir rol oynar (Gorodezky et al., 2006). Bu kişiler ayrıca graves hastalığı, myastenia gravis, Hashimoto tiroiditi, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, addison hastalığı, pernisiyöz anemi ve vitiligo gibi diğer otoimmün bozukluklara da yatkındır (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022). Ayrıca bazı virüslerin otoimmün reaksiyonlara neden olarak, T1DM'nin tetiklenmesinden sorumlu olduğu belirtilmiştir (Jun and Yoon, 2003).

Otoimmün belirteçler arasında adacık hücresi otoantikorları ve glutamik asit dekarboksilaza (GAD), insüline, fosfataz adacık antijeni-2'ye (IA-2) ve IA-2β'ye karşı otoantikorlar ve çinko taşıyıcı 8 bulunur. Hastalık bu otoimmün belirteçlerden iki veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanır (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

2.3.1.2. Tip 1B Diyabet

Bazı hastalarda, “idiyopatik” veya “tip1B” diyabet adı verilen, otoimmünite içermeyen, insülin eksikliği nedeninin tanımlanamadığı ve hastaların diyabetik

ketoasidoza (DKA) eğimli olduğu başka bir T1DM formu bulunmaktadır. HLA ile ilişkili olmayan bu form, otoimmün T1DM'den daha az yaygın olmakla birlikte, Afrika ve Asya toplumlarında görülmektedir (Ali, 2010; Harris et al., 1998).

Fulminant Tip1DM de, β hücrelerinin son derece hızlı ve hemen hemen tamamında yıkımın gerçekleştiği T1DM'nin başka bir alt tipidir (Kaul et al., 2012).

2.3.1.3. Erişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet (LADA)

LADA hem T1DM hem de T2DM unsurlarına sahiptir. Hastalara sıklıkla oral glukoz düşürücü ajanlar başlanmasına rağmen, bu ajanlar genellikle glukoz seviyesini çok uzun süre kontrol edemezler (Hoogwerf, 2020).

Diyabet başlangıcı olan, obez olmayan, genç bir yetişkinde glisemik kontrolü sürdürmek için oral glukoz düşürücü ajanlardan sıklıkla yararlanılıyorsa, hastada LADA düşünülmelidir. Bu ilaç kullanım modeli, LADA'daki ana patofizyolojik kusur olan insülinopeniyi düşündürür (Hoogwerf, 2020).

LADA'nın T1DM ile yakın bir akrabalığı vardır, çünkü LADA hastalarında genellikle tip 1 ile ilişkili otoantikorlar bulunur. LADA'dan şüphelenildiğinde, glutamik asit dekarboksilaz ve adacık hücresi antikor testi yapılmalıdır. Testler otoimmünite için pozitifse, hastalar insülin içeren bir rejime geçmelidir. Antikor testi yapılmazsa, ancak hastalar LADA ile tutarlı klinik belirtilere sahipse (T2DM'de yaygın olarak görüldenden daha hızlı olan ilerleyici glisemik kontrol kaybı dâhil) T1DM'le ilişkili antikorlar için test yapılmadan insülin tedavisine başlanmalıdır (Hoogwerf, 2020).

2.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Öncesinde “insüline bağımlı olmayan diyabet” veya “yetişkin başlangıçlı diyabet” olarak adlandırılan, tüm vakaların % 90-95'ine tekabül eden diyabet türüdür (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022). Yetersiz insülin salgısı ve etkisi, kronik hiperglisemi ve insülin direnci ile karakterize edilen, giderek mutlak dirence kadar kötüleşebilen T2DM'de, azalmış β hücre fonksiyonu önemli bir sorun olarak kabul edilmiştir (Artasensi et al., 2020; Blahova et al., 2021).

Semptomları arasında aşırı susama, sık idrara çıkma, açlık, yorgunluk, bulanık görme, yavaş iyileşen yaralar, karıncalanma, ağrı ve ellerde/ayaklarda uyuşma yer alır. Uzun süre asemptomatik olabileceğinden; semptomların olmadığı durumda, açlık

plazma glukozu (FBG) ≥ 126 mg/dL veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) ≥ 200 mg/dL veya HbA1c ≥ 48 mmol/mol (% 6,5) olduğunda tanısı konur. Semptomlar mevcut olduğunda, kan şekeri ≥ 200 mg/dL ise diyabet teşhisi konulur. Dokuların, özellikle kan damarlarının uzun süre hiperglisemiye maruz kalması mikro ve makrovasküler komplikasyonlara neden olur. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropatiye neden olur. Uzun süredir diyabeti olan hastalarda sıklıkla bulunan makrovasküler komplikasyonlar sonucu, kişide inme, konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü ve periferik vasküler hastalığı görülebilir (Artasensi et al., 2020). Ayrıca böbrek yetmezliği, büyüme ve gelişmede bozulma, lipodistrofi, non-alkolik yağlı karaciğer hasarı, sınırlı eklem hareketliliği ve ödem de teşhis edilebilir (Baynest, 2015).

Hiperglisemi, insülin sekresyonunun ve hormon etkinliğinin yetersizliği sonucu oluşur. Progresif β hücre yetmezliği, hastalığın önemli bir özelliği olmakla birlikte, bu yıkım immun-aracılı değildir. Nadiren hastanın hayatta kalmak için insüline bağımlı hale geldiği bir noktaya ilerler. Ketoasidoz nadirdir, görüldüğünde, genellikle enfeksiyon, miyokard enfarktüsü gibi başka bir hastalığın stresine veya belirli ilaçların (örn., kortikosteroidler, atipik antipsikotikler ve sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri) kullanımıyla birlikte ortaya çıkar. Hastalık 40 yaşından sonra daha sık görülür, ancak obezitedeki artış nedeniyle genç erişkinlerde ve ergenlerde de hastalığın insidansının arttığı gösterilmiştir. Fazla kilo başlı başına bir dereceye kadar insülin direncine neden olur. T2DM, obezite, hipertansiyon, dislipidemi dâhil olmak üzere çeşitli metabolik değişikliklerle ilişkilidir ve hastalarda ateroskleroz (miyokard enfarktüsü ve felç) riskinde artış vardır. Bu tip diyabetin spesifik nedeni bilinmemektedir, ancak çevresel ve genetik faktörler bir araya gelerek, hastalığı çok heterojenik bir fenotiple ortaya çıkarmaktadır (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022; Maraschin, 2012).

2.3.2.1. Flatbush Diyabet

1994 yılında Brooklyn, New York, Flatbush bölgesinde yaşayan afro-karayıplı hastalarda tanımlanan, T2DM spektrumunda olduğu düşünülen diyabet türüdür. Bu hastalarda hiperglisemiyle birlikte ketoasidoz da görülmektedir. Glukoz kontrol altına alındığında ketozisin nadiren tekrarladığı görülmüştür. Hispanik ve Asyalı hastalarda da tanımlanmış olmasına rağmen; hastaların çoğu Afrika kökenlidir. Bu hastaların başlangıçta gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti (MODY) formuna sahip oldukları

düşünülse de şimdilik bilinen bir MODY genotipleri bulunmamaktadır. Bu hastaların glutamik asit dekarboksilaz veya adacık hücrelerine karşı antikorları yoktur fakat insan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişkileri bildirilmiştir (Banerji et al., 1994; Hoogwerf, 2020).

2.3.3. Diğer Nedenlere Bağlı Spesifik Diyabet Türleri

2.3.3.1. Monogenik Diyabet Sendromları

Monogenik diyabet, tek bir gen kusurunun neden olduğu, pankreas β hücrelerinin işlev bozukluğuna neden olan ve insülin sekresyonunu etkileyen, nadir görülen diyabet şeklidir (Aarthy et al., 2021).

Neonatal diyabet ve MODY gibi β hücresi işlev bozukluğuna neden olan monogenik kusurlar, diyabetli hastaların küçük bir bölümünü temsil eder ($< \% 5$) (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

2.3.3.2. Neonatal Diyabet

6 aylıktan önce teşhis edilen neonatal diyabet, tipik olarak bir gendeki mutasyonların neden olduğu, nadir görülen (yaklaşık 100.000 canlı doğumda bir görülme sıklığı), genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Hastalığın farklı klinik alt tiplerini tanımlayan neonatal diyabetinin bilinen 22 genetik nedeni mevcuttur (21 gendeki mutasyonlar ve 6q24 lokusunda metilasyon anomalileri) (De Franco et al., 2015). Bu diyabet geçici veya kalıcı olabilir. Geçici diyabet, çoğunlukla kromozom 6q24 üzerindeki genlerin aşırı ekspresyonundan kaynaklanır, vakaların yaklaşık yarısında tekrarlanmaktadır. Kalıcı neonatal diyabet en yaygın olarak β hücresi K-ATP'nin Kir6.2 alt birimini (KCNJ11) ve sülfonilüre reseptörü (SUR-1) alt birimini (ABCC8) kodlayan genlerdeki otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanır. İnsülin gen (INS) mutasyonları, kalıcı neonatal diyabetin ikinci en yaygın nedenidir (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

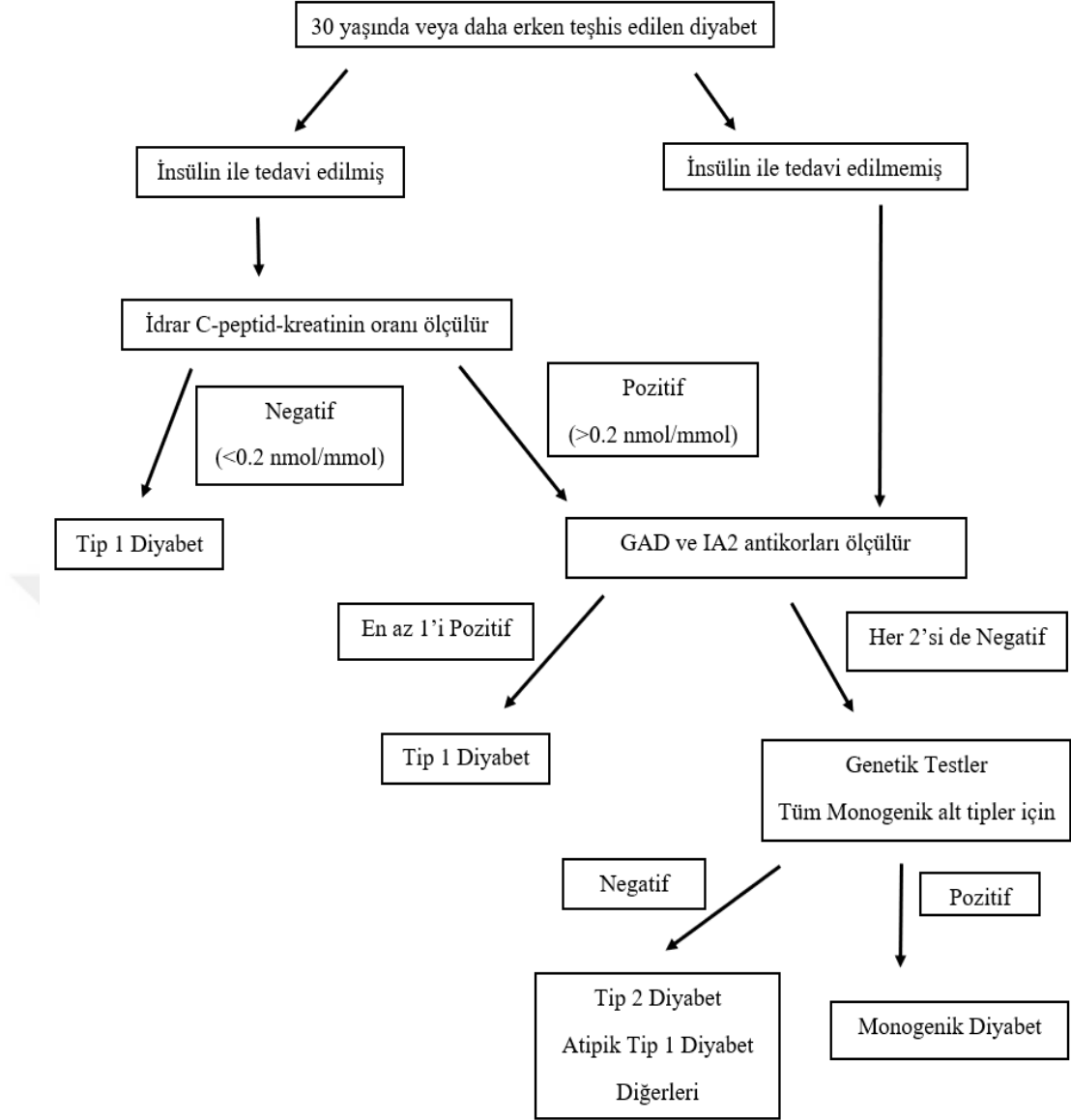
2.3.3.3. Gençlerin Olgunluk Başlangıçlı Diyabeti (MODY)

MODY, genellikle 25 yaşından önce ve sıklıkla çocukluk veya ergenlik döneminde başlayan, pankreasın β hücrelerinin işlevinde birincil bir kusur ile karakterize, otozomal dominant bir hastalıktır (Fajans et al., 2001). Farklı genlerdeki çeşitli moleküler anomalilerin neden olduğu, ancak hepsinin insülin sekresyonu ile ilişkili olduğu heterojen bir hastalık grubu olan MODY ile ilgili genetik çalışmalar,

1992 yılından beri devam etmektedir. Günümüzde her biri farklı genlerdeki mutasyonların neden olduğu 14 alt tipte sınıflandırılmaktadır. En yaygın olarak bildirilen MODY alt tipleri; HNF1A-(MODY3), GCK-(MODY2), HNF4A-(MODY3) ve HNF1B-(MODY5) birlikte tüm MODY vakalarının % 80'inden fazlasını oluşturmaktadır (Aarthy et al., 2021).

MODY genleri geniş ölçüde insülin eksikliği veya insülin direnci ile ilişkilidir. Özellikle, HNF1A ve HNF4A (ergenlerde ve genç erişkinlerde) gibi insülin sekresyon anomalileri ile ilişkili genetik alt tipler, sülfonilürelelere karşı çok iyi glisemik yanıtlarla ilişkilidir (Hoogwerf, 2020). Glukokinaz anomalileri ile ilişkili alt tip olan GCK-(MODY2)'de diyabetik komplikasyonların olmaması nedeniyle glukoz düşürücü tedavi gerekmemektedir (American Diabetes Association, 2019; Bishay and Greenfield, 2016; Steck and Winter, 2011). Glukokinaz mutasyonları, insülin yanıtı için değiştirilmiş bir glukoz eşiğine neden olur. Glukokinaz anomalileri olan bazı hastalarda genellikle sadece hafif glukoz yükselmeleri görülürken, bazı hastalarda da normal glukoz seviyeleri görülür. Bu hastalar mikrovasküler komplikasyon riski altında değildirler (Hoogwerf, 2020).

MODY'nin başlangıç yaşı, T1DM ile örtüştüğünden, MODY hastalarını insülin dışındaki ilaçlarla tedavi etmenin uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla T1DM'den ayırt etmek önemlidir. Bu ayrımı yapabilmek için; 30 yaşın altındaki hastalarda doğrudan genetik teste gitmek yerine kullanılacak bir algoritma geliştirmiştir (Shields et al., 2017).



Şekil 2.1. 30 yaşında veya daha genç yaşta tanı konan hastalarda diyabet etiyolojisini araştırmak için kullanılan biyobelirteç tarama yolu [Shields vd. (2017)'den uyarlanmıştır].

Tarama, β hücre fonksiyonunun idrar C-peptid seviyesi ile değerlendirilmesiyle başlamaktadır. Düşük C-peptid seviyeleri T1DM'yi doğrulamaktadır. İdrar C-peptid/kreatinin oranı 0,2 nmol/mmol'den büyük veya eşit olan hastalarda bir sonraki adım diyabetin otoimmün olup olmadığını belirlemek için glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve adacık fosfataz 2 (IA2) adacık hücresi antikorlarını ölçmektir. Antikor testinin pozitif olması T1DM'yi doğrulamaktadır. Antikor testi sonucu negatif olan hastalar MODY genleri için testten geçirilmelidir. Genetik testin amacı, sülfonilüre tedavisinin faydalı olduğu MODY alt tipinin veya

glisemik kontrol için tedavinin uygun olmadığı alt tiplerin tanımlanmasıdır (Hoogwerf, 2020; Shields et al., 2017).

2.3.3.4. Ekzokrin Pankreas Hastalıklarına Bağlı Diyabet

Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet, daha öncesinde pankreatojenik veya pankreatojen diabetes mellitus olarak tanımlanırken, şimdilerde literatürde tip 3c diabetes mellitus (T3cDM) olarak tanımlanmaktadır (Hart et al., 2016).

T3cDM, akut ve kronik pankreatit, pankreatektomi veya diğer pankreas ameliyatları, pankreas kanseri, kistik fibroz, hemokromatoz, nadir genetik bozukluklar ve idiyopatik formlar dâhil olmak üzere çok çeşitli etiyolojileri kapsar. T3cDM'nin en sık nedeni kronik pankreatittir. Büyük tek merkezli bir incelemede, T3cDM'nin nedenlerinin dağılımı kronik pankreatit (% 79), pankreas duktal adenokarsinomu (% 8), hemokromatoz (% 7), kistik fibroz (% 4) ve geçirilmiş pankreas cerrahisi (% 2) olarak bildirilmiştir (Lee et al., 2022).

T3cDM tanısı için yayınlanmış tek kriterde; ekzokrin pankreas yetmezliği, görüntülemelerde tutarlı pankreas anormallikleri ve T1DM ile ilgili otoimmün belirteçlerinin olmaması gerektiği bildirilmiştir ve bu kriterlerin hepsi hastada mevcut olmalıdır (Ewald and Bretzel, 2013).

2.3.3.5. Kistik Fibroz ile İlişkili Diyabet

Bu diyabet türü kistik fibrozun ekstrapulmoner komplikasyonudur ve etkilenen bireylerde artan morbidite ve mortaliteye neden olur. Bu diyabet türü, insülin eksikliği ve aralıklı insülin direnci ile karakterize anormal glukoz metabolizmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte, β hücre işlev bozukluğu, adacık hücre kütlesi ve sayılarındaki azalmanın bir kombinasyonundan kaynaklanan, çok faktörlü bir durum olduğu düşünülmektedir. Fonksiyonel anormallikler, kistik fibroz transmembran düzenleyici (CFTR) genindeki bir kusurdan kaynaklanmaktadır. CFTR, pankreas β hücrelerinde eksprese edilir. Hayvan modelleri, CFTR'nin insülin sekresyonunda intrinsik bir rolü olduğunu ve CFTR genindeki mutasyonların, bir glukoz yüküne yanıt olarak insülin sekresyonunun azalmasıyla birlikte anormal β hücre fonksiyonuyla sonuçlandığını ileri sürer. CFTR genindeki mutasyonlar, insülin sekresyonunda azalmaya ve anormal β hücre fonksiyonuna neden olur. β hücre fonksiyonunun bozulmasına ek olarak, pankreasın duktal epitel hücrelerinde bulunan CFTR proteininin kusurlu olması, pankreas adacık hücrelerinde

yapısal hasar meydana getirir. Bu proteindeki bir mutasyon, normal klorür kanalı işlevine müdahale ederek pankreas salgılarında daha düşük su içeriğine ve yüksek viskoziteye neden olur; daha sonra pankreas enzimleri, pankreasın kendi kendini sindirmesine, kist oluşumuna ve ilerleyici fibrozise yol açar. Bu ilerleyici fibrozis nihayetinde endokrin α , β ve pankreas polipeptidi salgılayan hücreleri yok ederek adacık hücre kütesinin azalmasına neden olur. Hem insülin hem de glukagon yetersizlikleri adacık yıkımının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Ekzokrin fonksiyonun erken kaybı, kistik fibroz ile ilişkili diyabet gelişimi için artan bir risk faktörüdür. Kistik fibroz ile ilişkili diyabet, kistik fibrozlu hasta popülasyonunda yüksek bir prevalansa sahiptir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Çocukların % 2'sinde, ergenlerin % 19'unda, 30 yaş ve üzeri bireylerin % 50'si kadarında görülmektedir (Doan and Madison, 2022).

2.3.3.6. Pankreatit ile İlişkili Diyabet

Pankreatit ile ilişkili diyabet, insülin eksikliği, pankreatik polipeptit (PP) eksikliği ve hepatik insülin direnci ile karakterize edilir (Forlenza et al., 2018). Çoğunlukla pankreasın başındaki F hücreleri tarafından salgılanan PP'nin uzun süreli yokluğunun, insan ve hayvan çalışmalarında hepatik insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (Cui and Andersen, 2011).

Pankreas başında travma, tamamen veya kısmen cerrahi olarak çıkarılma veya kronik fibrozis nedeniyle hasar oluşması, PP eksikliğine ve ardından insülin direncine neden olur. Kronik inflamasyon, özellikle inflamasyonla ilişkili genler için yüksek riskli aleller taşıyanlarda, β hücresinde nihai hasar, insülin salgı kapasitesi kaybı ve diyabet gelişimi açısından risk oluşturur. Pankreatitli hastalarda inflamasyon ve yıkım, glukagon üreten alfa hücrelerinin ve PP hücrelerinin de kaybına neden olur (Rickels et al., 2013).

Birlikte ele alındığında, adacık hücresi yıkımı, insülin direnci ve düzenleyici hormon disfonksiyonunun bu bileşimi, karmaşık bir endokrin fenotipi ve diğer diyabet biçimlerinden farklı bir diyabet formu üretir (Forlenza et al., 2018).

2.3.3.7. İlaç veya Kimyasalla İndüklenmiş Diyabet

Birçok ilacın glukoz intoleransına veya DM'ye neden olduğu bilinmektedir. Tiyazid diüretikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, minoksidil, diazoksit, kortikosteroidler, siklosporin, fenitoin, oral kontraseptifler, nikotinik asit ve niasin,

fenotiyazinler, tiroid hormonu, beta-adrenerjik agonistler hiperglisemi ile ilişkili ilaçlardır. Salisilatlar, sülfametoksizol, non-selektif beta blokerler, kinin, pentamidin, beta-2 agonistler, disopiramid, etanol, monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, alfa blokerler ve fibrik asit türevleri ise hipoglisemiye neden olan ilaçlardır (Pandit et al., 1993).

Streptozotosin, alloksan, ferrik nitrilotriasetat gibi kimyasallar da diyabetin kimyasal indüksiyonu için kullanılmaktadır (Etuk, 2010).

2.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

GDM, genellikle hamilelik sırasında geçici bir bozukluk olarak ortaya çıkar ve hamilelik sona erdiğinde düzelir. Bununla birlikte, hiperglisemisi olan hamile kadınların sonraki gebeliklerinde GDM geliştirme riski daha yüksektir. GDM'den 3-6 yıl sonra, kişide T2DM oluşma riski yükselir ve 40 yaşın altında ortaya çıkabilir. Riskler bundan sonra belirgin şekilde yüksek kalır (Song et al., 2018). GDM'li annelerden doğan bebeklerde de yaşam boyu obezite ve T2DM gelişme riski daha yüksektir (Fetita et al., 2006).

Gebelik döneminde, kadınlarda büyük miktarda glukoz dalgalanmaları görülür ve sıklıkla hızlı açlık yaşarlar. Bu durum, plasenta tarafından insülin salgısında artış ve ilk trimesterin sonunda insülin duyarlılığındaki azalma ile birlikte, geçici bir insülin direnci oluşumuna yol açar (Kaul et al., 2012).

Güçlü anti-insülin ve lipolitik etkilere sahip olan insan plasental laktojeni, glukoz intoleransına yol açabilecek değişiklikleri tetiklemede çok önemli bir rol oynar. Üçüncü trimesterde periferik insülin duyarlılığı, ilk trimesterde görülenin % 50'sine düşer ve daha yüksek insülin seviyelerine rağmen bazal hepatik glukoz miktarı % 30 daha yüksektir (Catalano et al., 1993).

Anti-insülin plasental steroid ve peptit hormonlarının (örn. östrojenler, progesteron) seviyeleri, ikinci ve üçüncü trimesterler boyunca doğrusal olarak yükselir (Freinkel, 1980). Bu hormonlar, seviyeleri yükseldikçe doku insülin direncinde artışa neden olduklarından, hamilelik sırasında beslenmeyle artan insülin sekresyonu ihtiyacı da giderek artar. Maternal pankreas insülin yanıtı yetersiz ise, maternal ve ardından fetal hiperglisemi ortaya çıkar. Bu durum tipik olarak tekrarlayan postprandiyal hiperglisemik ataklar olarak kendini gösterir. Bu postprandiyal dönemler, fetüste görülen hızlı büyümenin en belirgin sorumlusudur (Metzger et al., 2008). Maternal ve

fetal glukoz seviyelerine epizodik fetal hiperinsülinemi eşlik eder. Fetal hiperinsülinemi, makrozomi ile sonuçlanan aşırı besin depolanmasını teşvik eder. Aşırı glukozun yağa dönüştürülmesiyle ilişkili enerji harcaması, fetal oksijen seviyelerinde azalmaya neden olur. Fetal hipoksi ataklarına adrenal katekolaminlerdeki dalgalanmalar eşlik eder ve bu da hipertansiyona, kardiyak yeniden şekillenmeye ve hipertrofiye, eritropoetinin uyarılmasına, kırmızı hücre hiperplazisine ve artmış hematokrite neden olur (Imam, 2012).

Diyabetin bu formu gebelik döneminin sonunda düzelse de geri dönüşü olmayan bazı komplikasyonlar gelişebilir. Örneğin; GDM hem anne hem de fetüste ölüm riskini belirgin şekilde artırır ve potansiyel bir teratojendir. Ayrıca, GDM’de diyabetik nefropati gelişimi, intrauterin büyüme geriliği, erken doğum ve ölü doğum gibi fetal gelişimdeki bir takım anormalliklerle ilişkili olan preeklampsiye yol açabilir (Kaul et al., 2012).

GDM için risk faktörleri arasında ileri yaş, obezite, önceki GDM atağı, önceki gebelik sayısı, hamilelik sırasında aşırı kilo alımı, ailede diyabet öyküsü, polikistik over sendromu, sigara kullanımı, ölü doğum veya konjenital anomalisi olan bebek doğurma öyküsü bulunur. Ayrıca GDM bazı etnik gruplarda daha yaygındır (IDF, 2021).

2.4. T2DM’de Tedavi Yaklaşımı

Günümüzde T2DM hastalığının sağaltımını sağlayacak mevcut bir tedavi yoktur, ancak glisemi farmakolojik tedavi ile kontrol edilmektedir. Glisemik kontrolün sağlanmasının yanı sıra, tedavi hedefleri arasında semptomların hafifletilmesi, fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme ile vücut ağırlığının azaltılması, mikro ve makrovasküler hasarın önlenmesi de yer almaktadır (Artasensi et al., 2020; Marín-Peñalver et al., 2016). Fiziksel aktivite, dokularda artan insülin duyarlılığına katkıda bulunur, glukoz ve lipid seviyelerini iyileştirir, kan basıncını düzenler ve kardiyovasküler sistemi destekler (Marín-Peñalver et al., 2016).

Hastaların diyetinde; doymamış yağların, düşük doymuş ve trans yağ içeriğine sahip etlerin, glisemik indeksi düşük olan yiyeceklerin, taze meyve ve sebzelerin bulunması tavsiye edilir. Yüksek lifli besinler ve omega-3 yağ asitleri bakımından zengin ürünler, kardiyovasküler hastalık riskini azaltır (Ali vd., 2017; Marín-Peñalver et al., 2016; Olokoba et al., 2012). Ayrıca minerallerin, özellikle krom (Cr),

magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca) ve vanadyum (V) ilavesi çok önemlidir. Cr, insülin duyarlılığını ve normal glukoz ve lipid metabolizması için gereken aktiviteyi artıran, insülinin ikincil habercisi/kofaktörüdür. Mg ve Ca insülin etkisinin birer aracısıdır. V, insülin etkisini ve reseptörlerinin duyarlılığını artırır (Balk et al., 2007; Domingo and Gómez, 2016; Sales and Pedrosa, 2006).

T2DM’de artan oksidatif stresin neden olduğu hasarı en aza indirmek için antioksidan özelliklere sahip vitaminlerin (örn; C, E ve A vitaminleri) alınması önerilmektedir (Ali vd., 2017).

Ayrıca T2DM’li hastaların sigara ve alkol kullanmaları önerilmemektedir ve sodyum (Na) alımı sınırlandırılmalıdır (Wu et al., 2014).

T2DM’de farmakolojik tedavide insülin duyarlaştırıcıları (ör., biguanidler, tiazolidindionlar), insülin sekretagoları (salgı uyarıcısı) (ör., sülfonilüreler, meglinidler), alfa-glukozidaz inhibitörleri ve inkretin bazlı tedaviler ve sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri kullanılır (Blahova et al., 2021).

2.5. T2DM Tedavisinde Kullanılan Farmasötik İlaçlar

Hastalığın ilk farmakolojik tedavisi 1920’lerde bir hayvan pankreasından izole edilen insülin ile başlamıştır. Son yıllarda ise, hastaları tedavi etmek için oral yoldan uygulanan veya enjektabl birçok ilaç geliştirilmiştir. Tek başına ve/veya kombinasyon halinde kullanılan bu ilaçlar, kan şekerini düzenlemeyi, vücut ağırlığını ve kardiyovasküler hasar riskini azaltmayı amaçlamaktadır. Fakat bu ilaçların hipoglisemi, laktik asidoz, gastrointestinal bozukluklar, kilo alımı, böbrek yetmezliği, ishal gibi yan etkileri de bulunmaktadır (Blahova et al., 2021).

2.5.1. İnsülin Duyarlaştırıcılar

İnsülin duyarlaştırıcılar, T2DM’de insülin direncini azaltan ilaç grubudur. Bu ilaçlar sadece insülin duyarlılığını iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda bozulmuş lipid metabolizması ve zararlı aterosklerotik vasküler süreçler gibi T2DM ile ilişkili metabolik anormallikleri de olumlu etkiler (Zangeneh et al., 2003). İnsülin duyarlılığını artıran farmasötik ilaçlar arasında biguanidler ve tiazolidindionlar bulunur.

2.5.1.1. Biguanidler

Biguanidler, en sık önerilen oral antihiperglisemik farmasötik ajanlar arasındadır. T2DM'yi tedavi etmek için kullanılan başlıca biguanid, metformindir (dimetil biguanid) (Blahova et al., 2021).

2.5.1.1.1. Metformin

Metformin, ortaçağ Avrupasında bitkisel ilaçlarda kullanılan *Galega officinalis* bitkisinin doğal bir ürünü olan galeginden türetilmiştir (Rena et al., 2017). Biguanid türevi olan metformin, 1950'lerden beri diyabet tedavisinde ilk basamakta tek başına, insülin veya diğer glukoz düşürücü ajanlarla kombine halde kullanılan, bu hastalık için dünya çapında en sık reçete edilen ilaçtır. Hayvan ve insan çalışmaları, metforminin karaciğerde bir mitokondriyal redoks mekiğini bloke ederek glukoneojenezi inhibe ettiğini göstermiştir (Flory and Lipska, 2019).

Kan şekerini düşürmede, insülin duyarlılığını artırmada, kardiyovasküler riskleri azaltmada etkili olduğu kanıtlanan metformin, T2DM hastalarında makrovasküler sonuçları iyileştiren ve ölüm oranlarını azaltan tek hipoglisemik ajandır (Erlich et al., 2013; Hundal and Inzucchi, 2003; Rodbard et al., 2007). Metformin, esas olarak glukoneojenez ve glikojenoliz gibi hepatik glukoz çıkış yollarını inhibe ederek, iskelet kasında insülin ile uyarılan glukoz alımını ve glikojenezi artırarak glukoz düşürücü etkisini gösterir (Bailey and Turner, 1996). Ayrıca metforminin, hepatik glukoneojenik genlerin ekspresyonu üzerinde etkili olan AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktive edilmesinde önemli rollere sahip olduğu gösterilmiştir (Kim et al., 2008)

Metforminin enterositlerde anaerobik glukoz metabolizmasını artırarak net glukoz alımını azalttığı ve karaciğere laktat iletimini artırdığı, ince bağırsaklarda GLP-1'i artırdığı ve mikrobiyomu değiştirdiği bildirilmiştir. (Rena et al., 2017).

Ayrıca metformin, artan osteoblast proliferasyonu, tip I kollajen üretimi ve alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi yoluyla diyabetik kemik yapısını olumlu yönde etkiler (Cortizo et al., 2006).

Mevcut küresel klinik uygulama önerileri, diyabet tanısında, metforminin eşzamanlı olarak yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte başlatılması gerektiğini göstermektedir. T2DM, glisemik ve kardiyovasküler risk faktörlerini normal

seviyelerde tutmak için agresif bir tedavi gerektirir. Bu durumda metformin sadece antihyperglisemik özellikleri için değil, aynı zamanda endotel disfonksiyonu, insülin duyarlılığı, oksidatif stres ve lipid profilleri üzerinde iyileştirici etkilere sahip olduğu için de kullanılır (Gröber et al., 2020; Knowler et al., 2002; Rojas and Gomes, 2013).

Hemen hemen tüm mevcut tedavi kılavuzları, metformin kullanımını T2DM tedavisi için birinci basamak tedavi olarak desteklemektedir. Bununla birlikte, çoğu hastanın ikinci veya üçüncü basamak ajanlarla tedavi edilmesi gerekmektedir (Stoimenis et al., 2017).

Açlık kan şekerini yaklaşık % 20, HbA1c'yi ise % 1,5 oranında düşüren metformin; sülfonilüreler, glinidler, alfa-glukozidaz inhibitörleri, insülin, tiazolidindionlar (TZD), glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (RA-GLP-1), DPP-4 inhibitörleri (iDPP-4) ve sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (iSGLT-2) ile kombinasyon halinde verilebilir (Marín-Peñalver et al., 2016).

En sık görülen yan etkileri; iştahsızlık, bulantı, abdominal rahatsızlık hissi, ishal gibi gastrointestinal yakınmalardır, genellikle geçici ve hafiflerdir. Daha az yaygın olan yan etkisi laktik asidozudur. Ayrıca metformin, B12 vitamininin bağırsak emilimini azaltır (Marín-Peñalver et al., 2016).

Kronik veya akut böbrek yetmezliği olan hastalarda metformin kullanılmamalı ve kreatinin seviyeleri kadınlarda 1.4 mg/dL (120 µmol/L), erkeklerde 1.5 mg/dL (130 µmol/L) üzerinde olduğunda kullanımı sonlandırılmalıdır (Ripsin et al., 2009).

2.5.1.2. Tiazolidindionlar (TZD)

Glitazonlar veya peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör- γ (PPAR- γ) agonistleri olarak da adlandırılan tiazolidindionlar grubu, pioglitazon ve rosiglitazonu içerir (Tack and Smits, 2006).

TZD'ler, glukoz kullanımını artırmak ve glukoz üretimini azaltmak için kas, karaciğer ve yağ dokusu üzerine etki ederek insülin duyarlılığını artırır. PPAR'lara bağlanırlar. PPAR- γ ağırlıklı olarak yağ dokusunda, pankreas β hücrelerinde, merkezi sinir sisteminde, vasküler endotelde ve makrofajlarda bulunur. Obez ve diyabetik hastaların iskelet kasında PPAR - γ konsantrasyonu artar (Park et al., 1997). PPAR- γ agonistleri, adipositlerde üretilen, insülin duyarlılığını artıran adiponektin hormonunun ekspresyonunu ve salgılanmasını artırır (Sokkar et al., 2009).

PPAR- γ stimölasyonu ayrıca osteoklast gelişimini de destekler. Bu durum kemik kaybına ve kemiklerde kırılma riskinin artmasına neden olur (Bösenberg and Van Zyl, 2008). TZD'lerin diğör yan etkileri; kilo alımı, ödem, kalp yetmezliğı, üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve baş ağrısıdır (Blahova et al., 2021).

2.5.2. İnsülin Sekretagoları

İnsülin sekretagoları arasında sülfonilüreler ve meglitinidler bulunur. İnsulin salgısını uyaran bu grup ilaçlar, insülin sekresyonunun ilk fazını destekler ve hızlandırılmış kısa süreli insülin salınımını uyarırlar. İnsülin etkisinin ikinci aşaması üzerindeki katkıları kalıcı değildir (Blahova et al., 2021).

2.5.2.1. Sülfonilüreler

Sülfonilüreler, pankreatik β hücresi SUR-1'e afinitesi olan sülfonamid türevleridir. Glukozdan bağımsız olarak β hücreleri üzerinde doğrudan bir etki yoluyla insülin salınımını uyarırlar. Üç jenerasyona ayrılan sülfonilürelerin 1. jenerasyonunda tolbutamid, tolazamid, klorpropamid ve asetoheksamid; 2. jenerasyonunda gliburid (glibenklamid), glipizid ve gliklazid; 3. jenerasyonunda da glimepirid bulunur. Aynı etki mekanizmasıyla işlev gören bu 3 jenerasyondan 2. ve 3. kuşak olanlar kilo kaybına büyük ölçüde yardımcı olur (Yousef et al., 2018).

Sülfonilüreler, transmembran SUR-1 reseptörüne bağlanır ve hücre zarı üzerindeki ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının (K-ATP) kapanmasına aracılık eder. Böylece hücresel potasyum akışı azalır ve membran depolarizasyonu gerçekleşir. Voltaj bağımlı Ca^{2+} kanallarının açılmasıyla kalsiyum hücre içine girer ve plazma zarının bitişiğinde bulunan, önceden oluşturulmuş insülin granüllerinin salınımını destekler. Bu sürecin ana yan etkisi hipoglisemidir (Bösenberg and Van Zyl, 2008).

Sülfonilüreler T1DM'de, gebelikte, böbrek ve karaciğer hastalarında kontrendikedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 40 mL/dk'nın altına düştüğünde bu ilaçların kullanılması önerilmez. Hipoglisemi, kilo alımı (6 ayda 1- 4 kg), cilt reaksiyonları, akut porfiri ve nadiren hiponatremi yan etkileri arasında yer alır (Bösenberg and Van Zyl, 2008).

2.5.2.2. Meglitinidler

Glinidler olarak da bilinen meglitinidler grubu ilaçlar arasında nateglinid, repaglinid ve mitiglinid bulunur. Nateglinid bir amino asit türevidir, repaglinid bir

karbamoil metil benzoik asit türevidir ve mitiglinid de benzilsüksinik asit propionat dihidrat türevidir (Landgraf, 2000).

Pankreatik β hücrelerinde K-ATP üzerinde etki gösteren sülfonilüre olmayan sekretagoglardır. Bağlanma bölgeleri farklı olsa da, sülfonilüreye benzer şekilde β hücrelerinden insülin salınımını uyarırlar (Fuhlendorff et al., 1998). Hızlı başlangıçlı ve kısa etki süreli (4-6 saat) ilaçlardır. Bu nedenle hipoglisemi gelişme riski azdır. Tokluk kan şekeri kontrolü için yemeklerden önce verilirler (Blicklé, 2006).

2.5.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glukozidaz (EC 3.2.1.20), disakkaritleri ve oligosakkaritleri glukoz monomerlerine parçalayarak ince bağırsakta emilimi uyan, zara bağlı bir intestinal mukozal hidroliz enzimidir. Alfa glukozidazlar için yüksek bir afiniteye sahip olan alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz, miglitol ve vogliboz) enzimatik reaksiyonu bloke ederler. Bu durum karbonhidrat sindirim ve emiliminde gecikmeye neden olur ve tokluk hiperglisemisinde bir azalma ile sonuçlanır (Kumar et al., 2011). Ayrıca ince bağırsağın alt kısımlarındaki sindirilmemiş karbonhidratlar, plazma GLP-1 düzeylerinin artmasına neden olurlar. Düşük kan şekeri konsantrasyonları nedeniyle, alfa glukozidaz inhibitörleri insülin sekresyonunu artırmaz (Wu et al., 2014).

2.5.4. İnkretin Bazlı Tedaviler

İnkretinler [glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukozaya bağımlı insülinotropik peptit (GIP)] ince bağırsak hücreleri tarafından üretilen proglukagon hormonlarıdır (Blahova et al., 2021).

İlk olarak 1964'te tanımlanan "inkretin etkisi", bir glukoz yükünün insülin sekresyonunu en fazla parenteral değil, enteral uygulamayla (oral yolla) artırması durumudur. Bu farkın, gastrointestinal veya hepatik kaynaklı ek bir uyarana ikincil olduğu düşünülmüştür (Elrick et al., 1964). Daha sonra, inkretin etkisinin, proksimal ince bağırsakta duodenal ve jejunal enteroendokrin K hücreleri tarafından sentezlenen GIP ve distal ileum ve kolondaki enteroendokrin L hücreleri tarafından salgılanan GLP-1'e bağlı olduğu gösterilmiştir (Drucker and Nauck, 2006). Her iki hormonun birlikte glukozaya verilen insülin cevabının % 50 ila % 70'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (Vilsbøll and Holst, 2004).

Bu hormonlar adacık β hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen G-protein-bağlı reseptörlere bağlanarak ve/veya ATP'ye duyarlı K^+ kanallarının kapanması yoluyla insülin salınımını uyarırlar. Ayrıca β hücre proliferasyonunu ve neogenezi uyarırlar ve çeşitli mekanizmalar yoluyla apoptozlarını azaltırlar. Ek olarak, pankreas α hücrelerinden glukagon salgılanmasını engellerler. Bu baskılama, plazma glukoz düzeyine bağlıdır. GLP-1 ve GIP reseptörleri, farklı hücre ve dokularda yaygın olarak eksprese edildikleri için dolaylı metabolik etkiler gösterirler (Campbell and Drucker, 2013; Tasyurek vd., 2014; Zappas et al., 2017). İncretin hormonları sadece pankreatik adacık hücrelerini hedeflemekle kalmaz, aynı zamanda mide boşalmasını yavaşlatıcı, gıda alımını azaltıcı ve kilo kaybını sağlayıcı olumlu etkilerle pankreas dışı etkinlik de gösterir (Drucker, 2015).

İncretin hormonları diyabetin tedavisi için büyük bir potansiyele sahiptir, ancak DPP-4 ile etkili enzimatik bozunmaya müteakip renal filtrasyona uğradıklarından biyolojik yarı ömürleri son derece kısadır. Bu durum terapötik uygulanabilirliği ciddi şekilde sınırlandırmaktadır (Pocai, 2012). İncretin mimetik ilaçlar, incretin reseptör sinyalini güçlendirme yeteneğine sahip GLP-1 agonistleri ve DPP-4 inhibitörleridir (Blahova et al., 2021).

2.5.4.1. GLP-1 Reseptör Agonistleri

GLP-1, yemek yemeye yanıt olarak bağırsak tarafından kan dolaşımına salgılanır. İnsülin sekresyonunun artırılması ve glukagon sekresyonunun inhibisyonu yoluyla glisemik kontrolü iyileştirir (Ryan and Acosta, 2015). GLP-1 reseptörleri pankreas, mide, periferik ve merkezi sinir sistemlerinde bulunur (Larsen, 2008). Merkezi olarak GLP-1, hipotalamik tokluk merkezlerindeki reseptörleri uyararak tokluk ve doyumluk hissini artırır, iştahı azaltır. Periferik olarak, vagal yollar aracılığıyla, mide boşalmasını inhibe eder, gastrointestinal motiliteyi yavaşlatır (Kanoski et al., 2016).

Endojen GLP-1, DPP-4 enzimi tarafından hızla parçalanır ve 10 dakikadan daha kısa bir yarı ömre sahiptir (Kanoski et al., 2016). GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), endojen GLP-1'den daha uzun yarı ömre sahip olan ancak etki gücü ve etki süresi bakımından farklılık gösteren GLP-1 analoglarıdır (Aroda, 2018). Yapısal olarak doğal bağırsak peptidi ile ilişkili GLP-1 RA'lar, deri altı enjeksiyonu ile uygulanır (Blahova et al., 2021).

GLP-1 RA'lar, kısa etkili veya uzun etkili sürelerine göre sınıflandırılır. Kısa etkili olanlar, eksenatid (günde iki kez) ve liksisenatid'dir; kısa ömürlü GLP-1 reseptör aktivasyonu sağlarlar. Postprandiyal hiperglisemi ve mide boşalması üzerinde daha belirgin bir etkiye ve açlık glukozu üzerinde daha az etkiye sahiptirler. Uzun etkili GLP-1 RA'lar, liraglutid, eksenatid LAR (eksenatidin haftada bir kez kullanılan formülasyonu), albiglutid ve dulaglutid'dir. Eksenatid, eksenatid LAR ve liksisenatid, insan GLP-1'i ile % 53 homolojiye sahip bir peptit olan eksendin-4 molekülünden türetilmiştir. Liraglutid, albiglutid ve dulaglutid sırasıyla % 97, % 95 ve % 90 özdeşdir (Marín-Peñalver et al., 2016).

GLP-1 RA'ların düşük hipoglisemi riski ile birlikte HbA1c, açlık plazma glukozu, vücut ağırlığı ve sistolik kan basıncını düşürmede etkinliği kanıtlanmıştır (Inzucchi et al., 2015).

2.5.4.2. DPP-4 İnhibitörleri

CD26 olarak da bilinen DPP-4 enzimi, sondan bir önceki pozisyonda prolin (Pro) veya alanin (Ala) içeren proteinlerden N-terminal dipeptitleri ayıran bir homolog enzim ailesine ait olan 766 amino asitli, 110-kD ağırlığında, hücre yüzeyi tip II transmembran proteinidir. Serin proteaz aktivitesine ve bağışıklık sistemi için ko-stimülatör fonksiyona sahiptir (Gorrell, 2005; Yang et al., 2014). DPP4, epitel, endotel hücreleri ve doğal öldürücü hücreler, lenfositler ve monositler gibi bağışıklık hücreleri de dâhil olmak üzere hücrelerin yüzeyinde akciğer, beyin, pankreas, böbrek, damarlar, prostat, rahim, timus, lenf düğümleri ve dalakta yaygın olarak eksprese edilir (Zhong et al., 2013).

DPP-4, inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) enzimatik inaktivasyonunda rol alır. DM için potansiyel terapötik olarak DPP-4 inhibitörleri de, bu iki intestinal hormonun fizyolojik rollerini ve metabolizmasını anlama amaçlı yapılan çalışmalar sonucu geliştirilmiştir (McIntosh et al., 2006).

DPP-4 inhibitörleri, ağızdan uygulanan inkretin mimetik ilaçlardır. Kimyasal olarak sentezlenmekle birlikte aynı zamanda proteaz inhibitörleri (örn., alkaloidler, flavonoidler, glikozitler, fenolik asitler, polisakkaritler, peptidoglikanlar, glikopeptitler ve steroidler) olarak doğal kaynaklarda da bulunurlar. Bu inhibitör ilaçlar GLP-1'in parçalanmasından sorumlu olan DPP-4'ü aşağı yönde düzenler ve böylece GLP-1'i fizyolojik seviyelere geri getirirler (Singh et al., 2021).

DPP-4 inhibitörleri, glukoza bağımlı insülin sekresyonunu etkileyen, gastrik boşalmada gecikmeye neden olan, aktif GLP-1 seviyelerini artıran, postprandiyal glukagon seviyelerini düşüren ve gıda alımını azaltan glukoz düşürücü ajanlardır (Pathak and Bridgeman, 2010; Yang et al., 2014). B hücre kütesinin korunması da dâhil olmak üzere GLP-1'in birçok eylemini taklit ederler (Yang et al., 2014).

T2DM progresif bir hastalık olduğu için, tek bir ajanla yapılan farmakoterapi genellikle uzun vadede glisemik kontrolün sağlanmasında etkili olamamaktadır (Deacon and Lebovitz, 2016). DPP-4 inhibitörleri, insülin sekresyonunu uyarırlar ve intrinsik bir hipoglisemi riski olmaksızın, endojen GLP-1 konsantrasyonlarını yükselterek glukagon sekresyonunu inhibe ederler. HbA1c'yi düşürmedeki etkinlik potansiyelleri % 0,5 ile % 1,0 arasındadır ve güvenlik profilleri iyidir. Vücut ağırlığı üzerine etkisi nötrdür ve kardiyovasküler güvenlik göstermektedirler (Gallwitz, 2019). Bu faktörler sayesinde, DPP-4 inhibitörleri T2DM için yerleşik bir terapi haline gelmiştir ve giderek tedavi algoritmalarında da ön sıralarda konumlandırılmaktadır (Deacon and Lebovitz, 2016).

İlk DPP-4 inhibitörü, sitagliptin, 2006 yılında piyasaya sürülmüştür. 2009 yılında saksagliptin, bunu takiben 2012'de anagliptin, gemigliptin, teneligliptin; 2015'te evogliptin, omarigliptin ve trelagliptin onay almıştır. Bunların içinde 5 inhibitör [alogliptin, linagliptin, saksafin, sitagliptin, vildagliptin (vildagliptin ABD/Kanada'da pazarlanmamaktadır)], küresel olarak kullanılmaktadır. Bazılarının kullanım alanı da daha sınırlı bir coğrafi dağılıma sahiptir. Anagliptin, evogliptin, gemigliptin, omarigliptin, teneligliptin, trelagliptin, şimdilik sadece Japonya ve/veya Kore'de mevcuttur (Deacon and Lebovitz, 2016; Pathak and Bridgeman, 2010)

Anti hiperglisemik etkilerin yanı sıra, bu ilaç sınıfı, inkretin yolundan bağımsız olarak, antihipertansif etkilere, antienflamatuvar etkilere, anti apoptotik etkilere, kalp, böbrekler ve kan damarları üzerinde immün modülatör etkiye sahiptir (Lim et al., 2015). Gliptinler olarak da bilinen DPP-4 inhibitörleri, monoterapi olarak kullanılabildikleri gibi, metformin, sülfonilüreler, tiazolidindionlar veya insülin ile ek tedavi olarak da kullanılmaktadırlar (Kasina and Baradhi, 2022).

2.5.4.2.1. Sitagliptin

Sitagliptin (MK-0431), T2DM’li hastaların tedavisi için geliştirilmiş olan β amino asit türevi, oral yoldan aktif, güçlü ve seçici bir DPP-4 inhibitörüdür (Kim et al., 2005).

Sitagliptin, aktif inkretin hormon konsantrasyonlarını artırarak etki eder. T2DM’li hastalarda, tek doz sitagliptin ile tedavi, DPP-4 enzim aktivitesinin sürekli 24 saat inhibisyonunu ve artan aktif GLP-1 ve GIP konsantrasyonlarını sağlayarak insülin ve C-peptid düzeylerinde artışa, glukagonda azalmaya ve oral glukoz toleransında iyileşmeye neden olmuştur (Herman et al., 2004).

Sitagliptinin görünen terminal eliminasyon yarı ömrü 12,4 saattir ve renal klerensi 350 mL/dk’dır. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, sitagliptin tek 100 mg dozdan sonra oral yoldan hızla emilir ve alımdan 14 saat sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. T2DM’de sitagliptinin farmakokinetik özellikleri genellikle sağlıklı gönüllülerinkine benzerdir. Sitagliptinin mutlak biyoyararlanımı % 87’dir, oral absorpsiyon gıdalardan etkilenmez ve ilaçlar gıdadan bağımsız olarak alınabilir.(Röhrborn et al., 2015; Yin et al., 2022).

Metformin monoterapisinde yetersiz glisemik kontrolü olan hastalarda yapılan bir kombinasyon çalışmasında, sitagliptin (50 mg BID) ilavesi, 4 haftalık tedavinin ardından tek başına metformin alan hastalara kıyasla ortalama günlük 28 mg/dL glukozda bir azalma sağlamıştır (Brazg et al., 2005).

2.5.4.2.2. Omarigliptin

Omarigliptin (MK-3102), T2DM tedavisi için geliştirilmiş, haftada bir kez kullanılan, yeni bir DPP-4 inhibitörüdür. HbA1c, açlık ve yemek sonrası plazma glukoz düzeyleri üzerinde etkilere sahip olduğu belirtilmektedir. Omarigliptin glukozla bağımlı bir şekilde insülin salgılanmasını artıran GLP-1’in dolaşımdaki yarı ömrünü uzatan DPP-4 enzimini, güçlü fakat geri dönüşümlü olarak inhibe eder (Tan, 2016). Eylül 2015’te, Japonya’da T2DM’li hastaların tedavisi için, monoterapi olarak veya diğer antidiyabetik ajanlarla kombine olarak, haftada bir kez, 12,5 mg ve 25 mg’lık omarigliptin tabletleri onaylanmıştır (Burness, 2015).

Omarigliptin önemli ölçüde metabolize olmaz ve ağırlıklı olarak renal yolla değişmeden atılır. 25 mg’lık tek doz radyoaktif işaretli omarigliptin kullanımından

sonra, idrarda yaklaşık % 74,4'lük, dışkıda da % 3,4'lük radyoaktivite gözlemlenmiştir. Ortalama plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 132 saattir (Burness, 2015). Bu da haftada bir uygulamaya izin verir. İlacın kararlı durumu, 2 ila 3 dozdan sonra elde edilir. Hem klinik öncesi hem de klinik çalışmalar, aktif GLP-1 seviyelerinde ilişkili bir artışla birlikte DPP-4 aktivitesinin önemli ölçüde inhibisyonunu göstermiştir (Tsuchiya et al., 2017).

Omarigliptinin etkisinin şu anda lisanslı bir DPP-4 inhibitörüne kıyasla glisemik kontrolde düşük olmadığı gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda ağırlık üzerine nötr etki ve düşük bir hipoglisemi insidansı ile iyi tolere edildiği gösterilmiştir (Sheu et al., 2015).

Tek doz çalışmasında bildirilen ilaca bağlı en yaygın klinik yan etkiler, mide bulantısı, ağız kuruluğu, baş ağrısı ve migren olmuştur. Çoklu doz çalışmasında en yaygın yan etkiler baş dönmesi, baş ağrısı, postural baş dönmesi, mide bulantısı ve diyare olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte tekli ve çoklu ilaç uygulamasını takiben laboratuvar parametrelerinde, yaşamsal belirtilerde, EKG güvenlik parametrelerinde veya fiziki muayene sonuçlarında tedaviye bağlı veya doza bağlı kalıcı değişiklikler olmamıştır (Krishna et al., 2016).

2.5.5. Sodyum Glukoz Kotransporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri

Sodyum glukoz kotransporter 1 ve 2 (SGLT1/2), böbreğin proksimal renal tübülünde renal glukoz reabsorpsiyonunu düzenler. SGLT-2 yaklaşık olarak yeniden emiliminin % 90'ını indüklerken, kalan % 10'luk kısım SGLT-1 tarafından distal segmentte yeniden emilir (Lazzaroni et al., 2021).

SGLT-2 inhibitörleri, renal glukoz reabsorpsiyonunu bloke ederek kan glukozunu düşürücü etki gösteren ilaçlardır (Nespoux and Vallon, 2018). Hiperglisemik koşullar altında, SGLT-2 aşırı eksprese edilerek yeniden emilim artışına neden olur. SGLT-2 inhibitörleri, yeniden emilim sürecini bloke ederek idrarla glukoz atılımında artışa neden olur (Moradi-Marjaneh et al., 2019).

Kullanımdaki SGLT-2 inhibitörleri florizin analoglarıdır. Florizin, ilk olarak elma ağacının (*Malus domestica*) kök kabuğundan izole edilen tadı acı olan bir bileşiktir. Bu bileşik ayrıca çok düşük konsantrasyonlarda da olsa kuşburnunda (*Rosa canina* L.), çilek meyvelerinde (*Fragaria x ananassa* Duch.) veya armut ağacının

kabuğunda da (*Pyrus communis* L.) bulunur (Moradi-Marjaneh et al., 2019). Hem SGLT-1 hem de SGLT-2 üzerinde güçlü bir inhibitör aktivite gösteren florizin glukozun ince bağırsakta emilimini ve böbreklerde geri emilimini engeller. Antidiyabetik etkilerine rağmen, zayıf bağırsak absorpsiyonu, düşük biyoyararlanımı, β glukozidaz ve laktoz-florizin-hidrolaz enzimi tarafından hızlı parçalanması gibi bazı sınırlamaları vardır (Ehrenkranz et al., 2005).

Florizinin kendisi bir antidiyabetik ilaç olarak geliştirilmemiş olmasına rağmen, birkaç florizin analogu sentezlenmiştir. Florizin bazlı SGLT-2 inhibitörlerinden canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ve ertugliflozin ABD ve Avrupa'da ticari olarak mevcuttur. Bunlara ilaveten tofogliflozin ve luseogliflozin Japonya'da onaylanmıştır (Blahova et al., 2021; Tentolouris et al., 2019).

Kan şekeri seviyelerini kontrol etmekte yararlı olan bu ilaçlar ayrıca kardiyoprotektif ve renoprotektif etkilere de sahiptir. Ayrıca vücut ağırlığı, kan basıncı, lipid profili, arteriyel sertlik ve endotel fonksiyon üzerinde de olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. T2DM hastalarında monoterapi olarak veya diğer antidiyabetik ajanlarla (özellikle metformin ile) kombinasyon halinde kullanılabilirler. SGLT-2 inhibitörlerinin üriner ve genital enfeksiyonlar, öglisemik diyabetik ketoasidoz, erkekte mesane kanseri, kadında meme kanseri, alt ekstremitte amputasyonları, Fournier kangreni, kemik kırılma riski, ortostatik hipotansiyon ve akut böbrek hasarı gibi bazı önemli yan etkileri bildirilmiştir (Tentolouris et al., 2019).

2.5.6. Amilin Agonistleri (Pramlintid)

Amilin, pankreas β hücrelerinde insülinle birlikte bulunan ve besin alımına yanıt olarak insülin ile beraber salgılanan 37 amino asitli bir nöroendokrin hormondur. Amilin bir kez salgılandığında, merkezi sinir sistemi içindeki spesifik reseptörlere bağlanır ve insülininkilere tamamlayıcı olan eylemler yoluyla kan glukoz seviyelerini düzenler. Yemekten sonra hem insülin hem de amilin salgısı, dolaşımdaki glukoz konsantrasyonunu kontrol etmek için hızla artar. İnsülin, periferik dokulara glukoz alımını uyarır, prandiyal glukagon salgılanmasını ve karaciğerden glukoz salınımını kısmen baskılar. Amilin de mide boşalmasını yavaşlatarak, prandiyal glukagon salgılanmasını baskılayarak ve gıda alımını azaltarak dolaşımdaki glukozu düzenler. T2DM'li hastalarda göreceli olarak amilin eksikliği varken, T1DM'li hastalarda mutlak eksiklik vardır (Edelman et al., 2008).

Pramlintid amilinin sentetik bir analogudur. Yemeklerden önce subkutan olarak uygulanan pramlintid mide boşalmasını yavaşlatır, glukoza bağımlı bir şekilde glukagon üretimini inhibe eder ve ağırlıklı olarak postprandiyal glukoz farklılıklarını azaltır (Schmitz et al., 2004). Glisemik kontrol açısından, pramlintid klinik çalışmalarda % 0,5-0,7'lik HbA1c düşüşleriyle orta derecede etkilidir (Riddle et al., 2007). Bulantı ve hipoglisemi gibi olumsuz etkileri vardır (Riddle et al., 2009). Bu ilaçla ilişkili kilo kaybı gastrointestinal yan etkilerden ve yavaşlamış gastrik geçiş nedeniyle artan tokluktan kaynaklanabilir (Hollander et al., 2004). Pramlintid sadece insülin ile kullanım için onaylanmıştır, ancak hem tek başına hem de leptin ile kombinasyon halinde bir kilo verme ilacı olarak denemeler devam etmektedir (Migdal et al., 2017).

2.5.7. İnsülin ve İnsülin Analogları

Pankreastan elde edilen ve saflaştırıldıktan sonra insanlarda kullanıma uygun hale getirilen ilk insülin preparatı, bundan 100 yıl önce Toronto'da elde edilerek dünya çapında milyonlarca insana hayat veren bir tedavi sağlamıştır. Hayvan kaynaklı ilk formülasyonlar kısa etkili ve advers reaksiyonlara neden olan birçok safsızlık içerdiğinden terapötik potansiyelleri sınırlıydı. O zamanlardan bu yana insülin molekül yapısının tam olarak anlaşılmasıyla birlikte, gelişmiş teknolojilerle insülin üretimi ve saflaştırılması da gelişti. Radyo-immünoassaylerin kullanılabilirliği, glukoz homeostaz fizyolojisinin çözülmesine katkıda bulunmuş ve sonuçta insülin replasmanının rasyonel modellerinin benimsenmesine yol açmıştır. Rekombinant DNA teknolojilerinin kullanılmaya başlanması, insülin salgılanmasının fizyolojisini daha iyi taklit eden ve modern bazal-bolus rejimine yol açan, subkutan yolla uygulanan hem hızlı hem de uzun etkili insan insülin analogları dönemiyle sonuçlanmıştır. Bu gelişmeler, gelişmiş eğitim ve glukoz izleme teknolojileri ile birlikte, diyabetli kişilerin daha düşük hipoglisemi riski ile bireysel glisemik hedeflerine daha iyi ulaşmalarını sağlamaktadır (Bolli et al., 2022).

İnsülin tedavisi, oral antidiyabetik ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda bile etkili glisemik kontrol sağlayabilir ve T2DM hastalarındaki metabolik anormalliklerin çoğunu iyileştirebilir. İnsülinin glukoz konsantrasyonlarını azaltmasının altında yatan mekanizma temel olarak hepatik glukoz üretimini baskılamak, yemek sonrası glukoz kullanımını artırmak ve anormal lipoprotein bileşimini iyileştirmektir. Ayrıca, insülin tedavisi hiperglisemiye azaltarak insülin duyarlılığını ve β hücre sekretuar

fonksiyonunu iyileştirebilmekte böylece glukoz toksisitesinin etkilerini azaltabilmekte veya ortadan kaldıracılabilmektedir. Ek olarak, ketozisi baskılayabilmekte ve diyabetik komplikasyonların geciktirilmesine katkıda bulunabilmektedir. İnsülinin hızlı etkili, kısa etkili, orta etkili ve uzun etkili olmak üzere dört enjekte edilebilir formu vardır; bunlar arasında uzun etkili formların hipoglisemiye neden olma olasılığı en düşüktür (Wu et al., 2014). İnsülin etkisinin zamanlaması, her bir insülin ve/veya insülin formülasyonunun kendine özgü farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden kaynaklanır. Farmakokinetik, subkutan enjeksiyon veya başka bir uygulama yönteminden kaynaklanan dolaşımdaki insülin konsantrasyonunun zaman seyrini ifade eder. Farmakodinamik, kan glukoz konsantrasyonu üzerindeki etkinin zaman sürecini ifade eder. Tüm insülinlerin vücut üzerinde geniş kapsamlı etkileri olduğundan, hastayı tehlikeye atmadan (hipoglisemi) optimal bir etkiye sahip olmak (kan şekerini normal aralıkta tutmak) için preparatların farmakokinetik ve farmakodinamikleri göz önünde bulundurulmalıdır (Hirsch et al., 2020).

Normal insan insülini kısa etkili bir insülinidir ve etkisinin başlaması 30 dakika ila 1 saat, pik aktivitesi 2-4 saat ve etkisini sürdürmesi ise 6-8 saat sürer. 1946 yılında orta etkili insülin olarak üretilen NPH, protamin ve hayvan insülininin izofan formundaki bir kombinasyonudur. Bu formülasyonda insülin, karışımın nötr pH'ta stabilize olması için çinko içeren bir tampon içinde çözündürülür. NPH'nin etkisini göstermesi 1-3 saat, pik etkinliğe ulaşması 6-10 saat ve ilaç etkisini sürdürmesi 14-24 saat sürer. Bu insan doğal insülin ürünlerinin geç postprandiyal hipoglisemi ve glukoz azaltma profillerinin değişken olması nedeniyle farklı insülin analogları geliştirilmiştir. İnsülin analogları, fizyolojik insülin sekresyonunu taklit edebilmesi, minimum hipoglisemik risk taşıması, açlık ve tokluk kan glukoz profillerinin yeterli yönetimi için amino asit ikamesi ve modifikasyonları yoluyla geliştirilmiştir. Bu analoglar ya bolus insülin analogları (lispro, aspart ve glulisin) ya da bazal insülin analogları (glargine, detemir, degludec ve icodec) olarak formüle edilmiştir (Sugumar et al., 2022).

Bolus insülin analoglarından lispro, subkutan enjeksiyondan sonra 5 ila 15 dakika içinde yanıt vermeye başlar ve 30-60 dakika içinde pik serum konsantrasyonuna ulaşır (Wilde and McTavish, 1997). Bir mol lispro molekülünün gücü, bir mol doğal insan insülinine eşdeğerdir (Noble et al., 1998). Lispro, reseptör aracılı bozunmadan önce 3-4 saat boyunca etkinliğini koruyabilir. Lispronun mutlak

biyoyararlanımı 0,1 ile 0,2 ünite/kg arasındaki dozlarda % 77'ye kadar ulaşabilir (Sugumar et al., 2022).

Aspart, 10-20 dakika içinde hızla bir monomere ayrışır. Başlangıçtan 40-50 dakika sonra pik serum konsantrasyonuna ulaşır ve ilaç etkisini 3-5 saat boyunca sürdürebilir (Lindholm and Jacobsen, 2001).

Diğer bolus insülin analogu glulisinin yapısındaki modifikasyonlar, insülinin izoelektrik noktasını 5,5'ten 5,1'e düşürür; bu da sonuç olarak deri altı tabakasında insülin çözünürlüğünü iyileştirir. Glulisin, subkutan uygulamadan sonra 20 dakika içinde hızlı bir etki başlangıcına sahiptir ve ardından uygulamadan bir saat sonra 83 mU/mL'lik bir Cmax'a ulaşır. Glulisin 4 saat boyunca etkiyi sürdürebilir ve mutlak biyoyararlanımı uygulamadan sonra yaklaşık % 70'dir (Sugumar et al., 2022).

Bazal insülin analogları, saatlerce sabit ve maksimal insülin seviyesi (piksiz profil olarak bilinir) yoluyla daha uzun bir etki aralığı elde eder (Mavrogiannaki and Migdalis, 2012). Bu nedenle, bazal insülin ikamesi olarak kullanılabilirler. Glargine ilk bazal insülin analogudur ve 2000 yılında piyasaya sürülmüştür. Glargine, B zincirinin C terminaline eklenen iki L-arginin kalıntısına ve asparajin yerine glisin ikamesine sahiptir. Bu modifikasyonlar insülinin izoelektrik noktasını değiştirir ve asparajinin deamidasyon etkisini önler, ardından uzun süreli salım için daha kararlı insülin agregasyonu üretir (Bolli and Owens, 2000). Glargine, uygulamadan sonra 1-2 saat içinde etki göstermeye başlar. İlaç etkisini yaklaşık 24 saat boyunca sürdürebilir ve Cmaks değeri 18,9 mU/mL'dir (Sugumar et al., 2022).

Detemir başka bir bazal insülin analogudur. 2004 yılında B zinciri 29. amino asit pozisyonundaki lizine miristik asit asilasyonu yoluyla üretilmiştir (Goldman-Levine and Lee, 2005). Bu modifikasyon, detemirin miristik asit aracılığıyla albümini geri dönüşümlü olarak bağlamasını ve insülin salınımını yavaşlatarak glukoz düşürme süresini uzatmasını sağlar (Kurtzhals, 2007). Etkisinin başlaması 1,6 saat sonra, 149 pmol/L Cmaks ile gerçekleşir ve standart dozaj ilaç etkisini 24 saate kadar sürdürebilir (Kurtzhals, 2007; Plank et al., 2005).

Degludec, ultra uzun süreli bazal insülin analogu türüdür (Haahr and Heise, 2014). B zincirinin 30. pozisyonundaki treoninin çıkarılması ve 16 karbonlu bir yağ diasidinin glutamik asit bağlayıcısı aracılığıyla B zincirinin 29. pozisyonundaki lizinle bağlanması dışında insan insülini ile aynı amino asit dizisine sahiptir. Bu değişiklikler

sayesinde, çoklu hekzamer agregasyonu yoluyla subkutan tabakada insülin deposu oluşumu sağlanır ve böylece öngörülebilir bir gradyana göre ayrışım gerçekleşir. İnsülin monomerini daha uzun bir süre boyunca kan akışına bırakır (Tambascia and Eliaschewitz, 2015). İlaç etkisi en az 42 saat ve en fazla 4 gün süreyle korunabilir (Page, 2014).

B zinciri 29. amino asit pozisyonunda bulunan lizine 20 karbonlu yağ diasidi eklenmesi ve B zinciri 30. amino asit pozisyonundaki treoninin delesyonu ile oluşturulan Icodec, etkin ve geri dönüşümlü albümin bağlanmasına izin verir (Kjeldsen et al., 2021). Icodec 16 saatlik maksimum plazma konsantrasyonu ile bir hafta boyunca etkisini sürebilir ve maksimum yarı ömrü 196 saattir (Hövelmann et al., 2020).

2.6. D Vitamini T2DM İlişkisi

D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde ve kemik sağlığının korunmasında önemli rol oynayan steroidal bir bileşiktir. Son yıllarda, çok sayıda çalışma, D vitamininin vücutta inflamasyonu ve bağışıklık cevabını düzenlediğini, bilişsel işlevi etkilediğini, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıklara karşı koruma sağladığını göstermiştir (Kunadian et al., 2014). Yapılan çalışmalar sonucu β hücreleri üzerinde D vitamini reseptörleri (VDR) bulunmuş ve D vitamininin vücudun glukoz metabolizması sürecine dâhil olduğu belirtilmiştir (Cavalier et al., 2011).

Öte yandan, VDR nakavt farelerde yapılan çalışmada, diyabete karşı artan bir duyarlılık gösterilememiştir. İnaktif bir VDR (AF2 domaininde mutasyon olan) taşıyan farelerin, normal serum kalsiyum konsantrasyonu kurtarma diyeti olarak adlandırılan kalsiyum-laktoz ile zenginleştirilmiş bir diyetle korunduğu sürece, normal glukoz homeostazına ve normal bir kemik mineralizasyonuna sahip oldukları bildirilmiştir (Bouillon et al., 2008).

DeneySEL ve epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini eksikliğinin azalmış insülin salınımı, insülin direnci ve T2DM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, D vitamini ile ilgili genlerin genetik polimorfizmleri; bozulmuş glisemik kontrol ve T2DM'ye zemin hazırlayabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, düşük serum 25-hidroksi vitamin D₃ konsantrasyonu ile metabolik sendrom ve T2DM arasında oluşum riskini artıran bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu durum kısmen artan yağ kütlesi ile

açıklanabilir. D vitamini eksikliği ve T2DM arasındaki olası nedensel ilişki, T2DM'nin önlenilebileceğini veya insülin salınımı ve insülin duyarlılığının D vitamini takviyesi ile düzelebileceğini gösteren randomize klinik çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir (Lips et al., 2017).

Obez hastalarda D vitamini eksikliği sekonder hiperparatiroidizm ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum T2DM gelişimine katkıda bulunabilir çünkü yüksek paratiroid hormonu (PTH) konsantrasyonu glukoz intoleransına yol açabilmektedir (Takiishi et al., 2010).

Eldeki veriler D vitamininin T2DM'nin kontrolünde potansiyel bir rolü olabileceğini desteklemektedir. T2DM hastalarının glisemik durumlarında mevsimsel değişim görülür. Kış aylarında sıklıkla görülen hipovitaminoz D'nin T2DM'nin alevlenmesiyle ilişkili olması muhtemeldir. Bir araştırmada, D vitamini eksikliğinin glukoz intoleransı, insülin sekresyonu ve T2DM üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermiştir (Pittas et al., 2010). Bu etkiler ya doğrudan VDR aktivasyonu yoluyla ya da dolaylı olarak kalsiyum hormonlar ve ayrıca inflamasyon yoluyla gerçekleşmektedir (Chagas et al., 2012; Thorand et al., 2011). Pankreas β hücrelerinde hem 1- α -hidroksilaz hem de VDR mevcut olduğundan, D vitamininin insülin sentezi ve salınımında önemli rolleri vardır (Pittas and Dawson-Hughes, 2010). Ayrıca D vitamini, hem β hücrelerinde hem de periferik insülin hedef dokularında membrandan kalsiyum akışını kontrol ederek insülin duyarlılığı üzerinde etki gösterir (Wolden-Kirk et al., 2011). Ek olarak, D vitamini takviyesi, T2DM riskini azaltabilen ve T2DM hastalarında glisemik parametreleri iyileştirebilen ucuz bir tedavi olarak kabul edilmektedir (Takiishi et al., 2010). Dolayısıyla D vitamininin olumlu etkileri, inflamasyonun yanı sıra insülin sekresyonu ve duyarlılığı üzerindeki etkisiyle ilişkili görülmektedir (Wu et al., 2014).

2.7. Nesfatin- 1

Nesfatin-1'in keşfi, adipositler ve medulloblastoma hücrelerinde eksprese edilen ve PPAR- γ 'ın bir ligandı olan troglitazon ile uyarılan bir genin belirlenmesiyle başlamıştır. Bu gen daha sonra nükleobindin 2'yi (NUCB2) kodlayan dizi olarak tanımlanmıştır. NUCB2'nin translasyonu sonucu, 396 amino asitten oluşan protein meydana gelmektedir. NUCB2'nin posttranslasyonel olarak prohormon konvertaz (PC) enzimi ile yıkımı sonucu 3 farklı peptit açığa çıkar. Bunlar; N-terminal Nesfatin-

1 (1–82 a.a.), Nesfatin-2 (85–163 a.a.) ve C-terminal Nesfatin-3 (166–396 a.a.)’tür (Oh-I et al., 2006). Nesfatin-1 için çeşitli biyolojik etkiler tanımlanırken (Taché and Stengel, 2013), şu ana kadar Nesfatin-2 ve Nesfatin-3’e hiçbir işlev atfedilmemiştir (Stengel, 2015). Nesfatin-1’in su ve gıda alımının, vücut ısısının, uykunun, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi üzerine etki gösterdiği; glukoz kontrolü, kardiyovasküler fonksiyonlar, üreme fonksiyonu, obezite ve anksiyete gibi çok çeşitli durumlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Stengel, 2015).

2.7.1. Nesfatin-1’in Gelişimsel Ekspresyonu

Filogenetik ve embriyolojik çalışmalar, NUCB2/Nesfatin-1’in çeşitli türlerde gelişimin erken dönemlerinde eksprese edildiğini göstermektedir. Dev orfoz *Epinephelus lanceolatus*’un larvalarında, NUCB2 gen ekspresyonu, yumurtadan çıkışın ilk gününden itibaren kokain ve amfetaminle düzenlenen transkript (CART), nöropeptid Y (NPY) ve kolesistokinin (CCK) gibi çeşitli gıda alımını düzenleyen faktörlerle birlikte saptanmıştır (Anderson et al., 2018).

Fare fetüsünde, karaciğer ve kalpte NUCB2 mRNA pozitif sinyalleri gözlenmiş ve *in situ* hibridizasyon ve immünohistokimya çalışmaları vasıtasıyla benzer lokalizasyonlar desteklenmiştir. Ayrıca RT-qPCR ile analiz edilen NUCB2 mRNA ekspresyonu, embriyonik gün (E) 13.5’te fare fetüsünün diğer organlarına kıyasla karaciğer ve kalpte daha yüksek, E 17.5’te ise mRNA ekspresyonunun karaciğerde nispeten daha düşük fakat akciğer, mide ve böbrekte diğer organlara göre daha daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Sun and Yang, 2018).

Köpeklerde, dört farklı gelişme aşamasında (infantil, juvenil, pubertal ve yetişkin) tüm gastrointestinal sistem boyunca tespit edilen NUCB2/Nesfatin-1 mRNA’sı, pankreasta ve midede karaciğer, duodenum ve diğer sindirim sistemi dokularına göre daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu saptanmıştır (Jiang et al., 2016). Yapılan bu çalışmalar, NUCB2/Nesfatin-1’in mide ve pankreasın gelişimsel süreçlerinde yer aldığını göstermektedir (Schalla et al., 2020).

2.7.2. Nesfatin-1’in Beyindeki Ekspresyonu

NUCB2/Nesfatin-1’in, sıçan hipotalamusunun paraventriküler çekirdekindeki (PVN) gen ve protein düzeylerinde eksprese edildiği bildirilmiştir (Oh-I et al., 2006). Bu bölgedeki ekspresyon, erken ışık fazında NUCB2 mRNA’nın yükselmesiyle birlikte diurnal ritim gösterir (Sedbazar et al., 2013).

İnsanlarda, NUCB2/Nesfatin-1 immünoreaktivitesi, hipotalamusta PVN ve supraoptik çekirdekte oksitosin ve vazopressin üreten nöronlarla, lateral hipotalamik alanda (LHA) melanin konsantre edici hormonla (MCH) ve infundibular çekirdeklerde, PVN ve LHA'da CART ile birlikte bulunmaktadır (Pałasz et al., 2012). Ayrıca stria terminalisin yatak çekirdeğinde de eksprese edildiği saptanmıştır (Pałasz et al., 2019).

NUCB2/Nesfatin-1 beyin dokusunda hücreye özgü bir ekspresyona sahiptir. İmmünreaktivite ağırlıklı olarak soma ve nöronların primer dendritlerinde ve daha az ölçüde sinir liflerinde lokalizedir (Goebel-Stengel and Wang, 2013).

2.7.3. Nesfatin-1'in Periferik Ekspresyonu

NUCB2/Nesfatin-1 periferik dokularda da yaygın bir yerleşime sahiptir. mRNA'sı, adipoz dokuda (Ramanjaneya et al., 2010), yumurtalıkta (Gonzalez et al., 2012), uterusu, epididimiste (Kim et al., 2014), testiste (García-Galiano et al., 2012), kardiyomiyositlerde (Feijóo-Bandín et al., 2013) ve pankreas β hücrelerinde (Gonzalez et al., 2009; Mohan and Unniappan, 2012; Stengel et al., 2009; Zhang et al., 2010) saptanmıştır.

Pankreastaki ekspresyonu, kemirgenlerde (Foo et al., 2010; Gonzalez et al., 2009; Mohan and Unniappan, 2012; Shivavedi et al., 2019; Stengel et al., 2009; Zhang et al., 2010), köpeklerde, domuzlarda (Morton et al., 2018) ve insanlarda (Riva et al., 2011) β hücreleri ile hücreye özgü bir kolokalizasyona sahiptir.

Ayrıca, NUCB2/Nesfatin-1'in ana ekspresyon bölgesi, sıçanlarda (Stengel et al., 2009) ve insanlarda ghrelin hormonu ile birlikte eksprese edildiği gastrik endokrin X/A benzeri hücrelerdir (Stengel et al., 2013).

Gastrointestinal sistem boyunca, NUCB2/Nesfatin-1 immünoreaktivitesi duodenumda olduğu kadar özofagus, karaciğer, ince bağırsak ve kolonda daha az oranda olsa da tespit edilmiştir (Zhang et al., 2010). Farelerin bağırsak mukozasında CCK, peptid YY (PYY), GLP-1 ve GIP ile birlikte lokalizedir (Ramesh et al., 2015, 2016). NUCB2/Nesfatin-1'in özellikle mide ve pankreasta periferik ekspresyonu ve bağırsak hormonları ile kolokalizasyonu, metabolik süreçlerde önemli bir rol oynadığını düşündürür (Schalla et al., 2020).

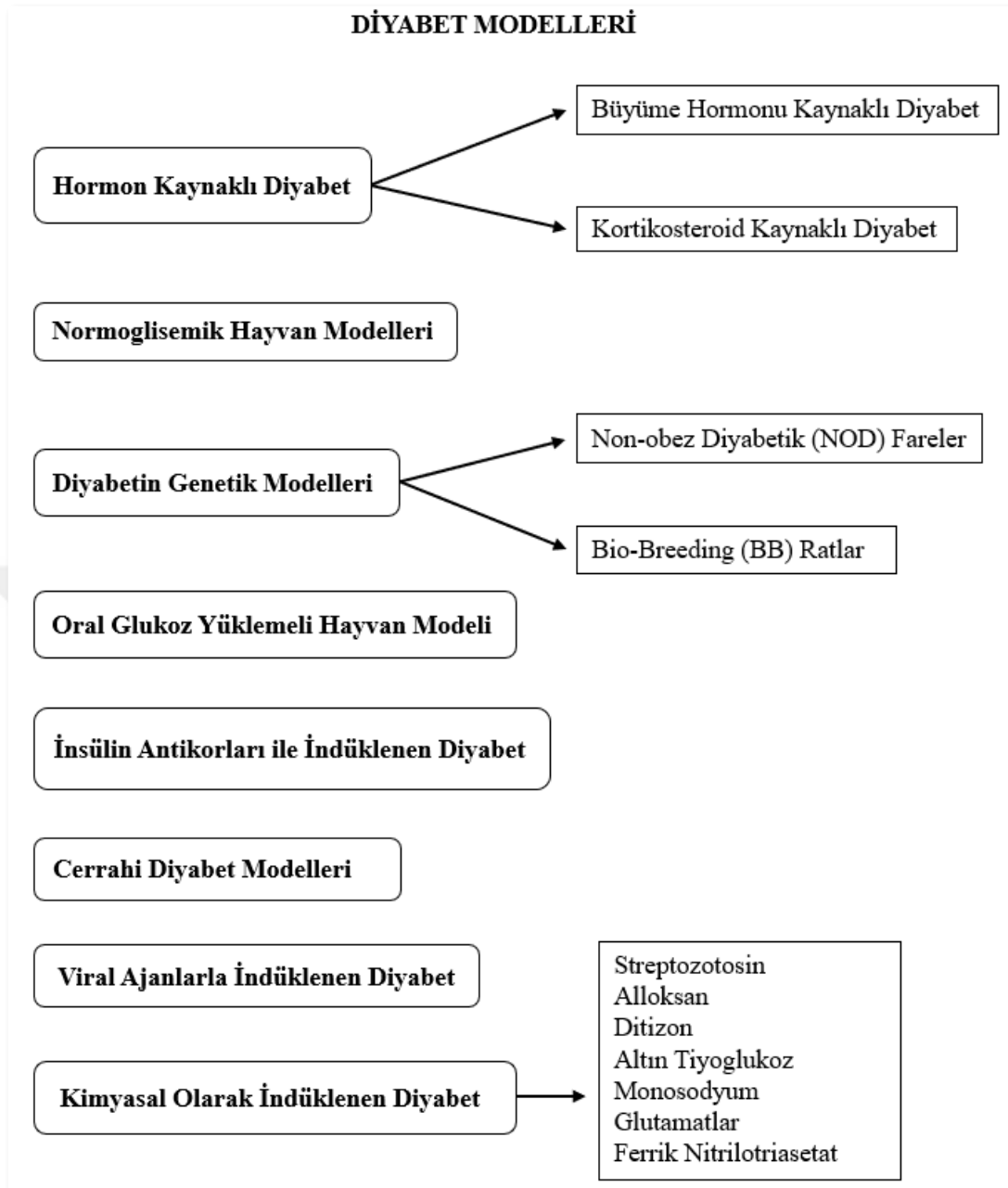
2.8. Deneysel Diyabet Modelleri

Hayvanlarda deneysel diyabet oluşturma modelleri; hastalığın patogenezi farklı yönleriyle anlamak ve nihayetinde yeni tedaviler ve kürler keşfetmek için çok önemlidir (Rais et al., 2022). Laboratuvar hayvanlarında deneysel diyabet, şekil 2.2’de gösterilen yöntemlerle oluşturulur.

2.8.1. Kimyasal Olarak İndüklenen Diyabet

Günümüzde, diyabet oluşturmanın en hızlı ve uygun yolu STZ, alloksan, ditizon, altın tiyoglukoz, monosodyum glutamatlar, ferrik nitrilotriasetat gibi kimyasalların kullanılmasıdır. STZ ve alloksan kullanımı diyabeti indüklemenin yaygın yollarındandır. Bu kimyasallar spesifik olarak β hücrelerine zarar verirler, insülin üretiminin ve/veya salgılanmasının geçici olarak engellenmesine neden olurlar ve hedef dokularda insülinin metabolik etkinliğini azaltırlar. Diyabet oluşturulması sırasında ve sonrasında vücut değişikliklerinin tam olarak gözlemlenebilmesine ve belirlenebilmesine olanak tanırırlar (Rais et al., 2022).

Bir siklik üre analogu olan alloksan, bu kategoride hayvanlarda diyabeti indüklediği bildirilen ilk ajandır. Sadece T1DM indüksiyonu için kullanılır. Üre türevi, pankreas adacıklarının β hücrelerinin seçici nekrozuna neden olur. Alloksan, ürik asidin nitrik asit ile oksidasyonu ve eř zamanlı olarak barbitürik asidin krom trioksit ile oksidasyonu ile hazırlanan monohidrat formu yoluyla üretilir. Parenteral olarak (i.v., i.p., s.c.) uygulandığında, diyabetojenik etki gösterir. Fakat STZ’nin β hücrelerine karşı daha seçici olması, daha düşük ölüm oranı, geri dönüşümsüz veya daha uzun süreli diyabet indüksiyonu gibi avantajları nedeniyle alloksanın yerini alabileceği düşünülmektedir (Rais et al., 2022).



Şekil 2.2. Laboratuvar hayvanlarında deneysel diyabet oluşturma modelleri. Rais vd. (2022)’den uyarlanmıştır.

2.8.2. Streptozotosin (STZ)

STZ (2-deoksi-2-[3-metil-3-nitrosoüre] 1-D-glukopiranoz), 265 g/mol molekül ağırlığında ve $C_8H_{15}N_3O_7$ moleküler formüle sahip soluk sarı veya kirli beyaz kristal toz şeklinde hidrofilik bir bileşiktir. *Streptomyces achromogenes*’den izole edilen STZ, geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajandır. Hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda antitümör aktiviteye sahiptir (Herr et al., 1967). Keşfinden sonra metastatik pankreatik adacık tümörlerinin kemoterapisinde alkilleyici bir ajan olarak kullanılmıştır.

Kimyasal olarak nitrosoürenin glukozamin türevidir (Eleazu et al., 2013). Nitrosoüre kısmı β hücre hasarına neden olurken, deoksi glukoz kısmı doğal molekülün hücre membranları boyunca taşınmasından sorumludur (Gheibi et al., 2017).

STZ subkutan, intrakardiyak veya intramüsküler olarak enjekte edilebilir; ancak en yaygın olarak intraperitoneal (i.p.) veya intravenöz (i.v.) yolla uygulanır. İntraperitoneal enjeksiyonda, STZ'nin subdermal alana veya bağırsağa yanlışlıkla uygulanması mortaliteyi artırabilmekte veya diyabetojenik etkiyi azaltabilmektedir (Deeds et al., 2011). STZ'nin enjekte edildiği günün saati diyabet insidansını değiştirir. Farelerde sirkadiyen ritmin STZ'ye duyarlılığının araştırıldığı bir çalışmada, en yüksek diyabet oluşma insidansının saat 16.00'da (%95), en düşük oranın ise saat 08.00'de (%50) olduğu bildirilmiştir (Candela et al., 1979). STZ dozları cinsiyet ve tür arasında büyük farklılıklar gösterse de, >65 mg/kg yüksek doz, 40-55 mg/kg orta doz ve <35 mg/kg düşük doz olarak kabul edilir (Ghasemi et al., 2014).

2.8.3. Nikotinamid (NA)

Niasinamid olarak da bilinen nikotinamid (NA; piridin-3-karboksamid), nikotinik asidin (niasin; piridin-3-karboksilik asit) bir amid aktif formudur. STZ'nin sitotoksik etkilerini azaltan antioksidan kapasiteli, hem diyetle alınan hem de endojen bir bileşen olan B3 vitamininin bir türevidir (Ghasemi et al., 2014; Rais et al., 2022). Endojen olarak triptofan amino asitinden sentezlenir. Ayrıca et, balık, yumurta, karaciğer, süt ürünleri, yeşil yapraklı sebzeler, maya, tahıl, baklagiller, tohumlar, kabuklu yemişler, kahve gibi yiyecek ve içecekler nikotinamid ve niasinin başlıca besin kaynaklarıdır (Karthikeyan and Thappa, 2002).

NA'nın 9 saate yakın bir yarılanma ömrü ile iyi emildiği bildirilmiştir. Esas olarak idrarla atılır (Pociot et al., 1993). Ratlarda diyabet oluşturmak için kullanıldığında NA, serum fizyolojik içinde çözündürülür ve genellikle intraperitoneal olarak uygulanır (Ghasemi et al., 2014).

2.8.4. STZ-NA'nın Etki Mekanizması

İlk olarak Masiello vd. (1998) tarafından kullanılan T2DM'nin STZ-NA rat modeli, STZ'nin β hücrelerinde oluşturduğu sitotoksositeye karşı NA'nın koruyucu etkilerine dayanmaktadır (Masiello et al., 1998).

STZ-NA kullanılarak oluşturulan T2DM modeli; yaşamın devamı için eksojen insülin gerektirmeyen stabil orta dereceli hiperglisemi, β hücrelerinin % 40, pankreatik insülin depolarının %60 oranında azalması, bozulmuş insülin sekresyonu nedeniyle glukoz intoleransı, bozulmuş olsa da glukozla uyarılan insülin salgısının varlığı, polifaji ve polidipsi gibi özelliklere sahiptir (Ghasemi et al., 2014).

STZ, pankreas β hücresine bir glukoz taşıyıcısı olan GLUT2 yoluyla girer ve DNA alkilasyonuna neden olur. Böbrek, karaciğer ve bağırsak gibi GLUT2'nin eksprese edildiği organlar da STZ'den etkilenir (Gheibi et al., 2017). STZ ayrıca poliadenozin difosfat ribozilasyonu aktivasyonunu ve nitrik oksit (NO) salınmasını indükler. DNA'yı onarmak amacıyla poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP-1) enziminin aşırı aktive olması hücre içi ATP ve NAD^+ 'nin tükenmesine neden olur. İnsülin salgılayan hücrelerde nekroz gerçekleşir (Eddouks et al., 2012; Szkudelski, 2012).

Nikotinamidin (NA) koruyucu etkisi PARP-1 aktivitesinin inhibisyonuna bağlıdır. NA, bu enzimi inhibe ederek STZ'ye maruz kalan hücrelerde NAD^+ ve ATP'nin tükenmesini önler. Ayrıca NA, bir NAD^+ öncüsü olarak görev yapar ve böylece hücre içi NAD^+ seviyelerini de artırır (Szkudelski, 2012).

Non-obez T2DM modeli olarak kullanılan bu modelin, farmakolojik ve doğal bileşiklerin diyabetin seyri üzerindeki potansiyel antidiyabetik etkilerini test eden biyokimyasal ve farmakolojik araştırmalar için daha uygun olduğu bildirilmektedir (Ghasemi et al., 2014).

3. MATERYAL VE METOT

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı tarafından yapılan bu çalışmanın deney hayvanları kısmı OMÜ Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde (DEHAM) tamamlanmıştır. Deney hayvanlarından alınan numunelerin analizleri Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır. Çalışma OMÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından 68489742-604.01.03-E.2716 sayılı kararla 03.02.2020 tarihinde onaylanmıştır.

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Nikotinamid (Sigma, 72340), streptozotosin (Santacruz, sc-200719), metformin (Glucophage®), sitagliptin (Januvia®), omarigliptin (MedChemExpress Cat. No.: HY-15981), serum fizyolojik, trisodyum sitrat dihidrat ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2 H_2O$) (Ma:294,1 g/mol) (Merck- CAS: 6132-04-3), sitrik asit monohidrat ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) (Ma: 210,14 g/mol) (Merck- CAS: 5949-29-1).

3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler

pH metre (Mettler Toledo), insülin enjektörleri, 50mL'lik steril falkon tüpler, kırmızı kapaklı steril kan tüpleri, mikro pipetler ve pipet uçları, glukometre ve stripleri (Roche Accu- Chek Performa Nano), BT-LAB rat Nesfatin-1 ELISA kiti (Cat. No: E0878Ra), BT-LAB rat insülin ELISA kiti (Cat. No: E0707Ra), BT-LAB rat 25-dihidroksi vitamin D ELISA kiti (Cat. No: E1445Ra), BT-LAB rat vitamin B12 ELISA kiti (Cat. No: E0610Ra), Tecan Infinite F50 ELISA Plate Reader cihazı, Beckman Coulter AU5800 otoanalizör cihazı ve kitleri.

3.1.3. Deney Hayvanları

Bu çalışmada OMÜ DEHAM tarafından temini ve bakımı sağlanan 3-4 aylık, 200-230 g ağırlığında 50 adet Wistar–Albino ırkı erkek rat kullanılmıştır. Ratlar 12 saat gündüz, 12 saat gece periyotlarında, 21 ± 3 °C sıcaklıkta ve % 50 ± 5 nemde tutulmuştur.

3.2. Metot

3.2.1. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması ve Yapılan Uygulamalar

Çalışma düzeni her grupta 10 adet deney hayvanı olacak şekilde 5 gruptan oluşturuldu. Hayvanlara ilaç verme süresi 4 hafta (28 gün) olarak belirlendi. STZ-NA uygulamasından 72 saat sonra, ratların diyabet olduklarının teyit edilmesiyle birlikte; ilaç uygulamalarına başlanan ilk gün (0. gün) ve her hafta başı (7, 14, 21, 28. günler) her bir rat tartıldı ve boyları ölçüldü.

3.2.2. 0,1 M pH: 4,5 Sitrat Tamponunun Hazırlanması

Uygun bir kaba +4 °C’de muhafaza edilen 800 mL distile su konuldu. Üzerine 13,514 g trisodyum sitrat dihidrat ve 11,35 g sitrik asit monohidrat eklendi. NaOH veya HCl kullanılarak pH’sı 4.5’a ayarlandı. Çözeltinin hacmi 1 L’ye soğuk distile su ile tamamlandı.

Çözelti hazırlanırken steril ve sterilize edilmiş alet ve gereçlerin kullanılmasına özen gösterildi. Sitrat tamponu ratlara STZ uygulamasının yapılacağı sabah, taze olarak hazırlandı. Hesaplanan miktarlardaki STZ, tampon çözeltisinde hemen çözündürülüp ratlara enjekte edildi.

3.2.3. Tip 2 Diyabetin Oluşturulması

110 mg/kg nikotinamid (NA) olacak şekilde % 0,9’luk NaCl çözeltisinde, 50 mg/kg STZ 0,1M soğuk sitrat tamponunda (pH: 4,5) çözündürüldü. Bütün çözeltiler aynı gün taze olarak hazırlanıp kullanıldı. Bir gece öncesinden aç bırakılan ratlara intraperitoneal (i.p.) NA uygulamasından 15 dakika sonra, 0,1 M pH:4,5 sitrat tamponunda çözündürülen STZ i.p. olarak uygulandı (Kaikini et al., 2020; Margaritis et al., 2020; Palsamy and Subramanian, 2010). Kontrol grubundaki ratlara da i.p. yolla sadece sitrat tamponu enjekte edildi. Hayvanlarda oluşabilecek hipoglisemiye önlemek amacıyla 24 saat boyunca % 10’luk sükröz çözeltisi verildi. STZ-NA uygulamasından 72 saat sonra, geceden aç bırakılan hayvanların glukometre ile kuyruk venasından alınan kan örneklerinde glukoz miktarları ölçüldü. Açlık glukoz kan düzeyi 150 mg/dL’nin üstünde olanlar (Abdellatif et al., 2017; Bahmanzadeh et al., 2019) diyabet kabul edilip çalışmaya dâhil edildi. 4 hafta (28 gün) boyunca ilaç uygulamaları gerçekleştirildi. Ratlar açlık glukoz düzeylerinin ölçüleceği günlerin bir gece öncesinden yemleri önlerinden alındı, su içmelerine izin verildi. Diğer zamanlarda *ad*

libitum olarak beslenmeleri sağlandı. 29. günde hayvanlar etik kurallara uygun bir biçimde sakrifiye edildi.

Ratların gruplara bölünmesi;

1. Grup: Sağlıklı Kontrol grubu (SK): 1mL/gün olacak şekilde serum fizyolojik oral gavaj ile verildi.

2. Grup: Diyabetli Negatif Kontrol grubu (DK): Diyabet oluşturulan ratlara 1mL/gün olacak şekilde serum fizyolojik oral gavaj ile verildi.

3. Grup: Diyabet + Metformin grubu (D+M): Diyabet oluşturulan ratlara 200 mg/kg/gün olacak şekilde metformin (Saad et al., 2015; Taheri et al., 2018) oral gavaj ile verildi.

4. Grup: Diyabet + Metformin + Sitagliptin grubu (D+M+S): Diyabet oluşturulan ratlara oral gavaj ile 200 mg/kg/gün metformin + 10 mg/kg/gün sitagliptin (Liu et al., 2020; Prabakar et al., 2020) verildi.

5. Grup: Diyabet + Metformin + Omarigliptin grubu (D+M+O): Diyabet oluşturulan ratlara şekilde oral gavaj ile 200 mg/kg/gün metformin + 2,57 mg/kg/ hafta omarigliptin (Nair and Jacob, 2016) verildi.

Deney süresinin sonunda ratlar, etik kurallara uygun olarak, i.p. yolla verilen % 2'lik Basilazin® (2-5 mg/kg) ve %10'luk Ketazol® (0,8-1,3 mL/kg) karışımı ile uyutuldu. İntrakardiyak yolla alınan kan numuneleri steril kırmızı kapaklı tüplere konuldu. 4 °C'de 3000 rpm'de 15 dakika boyunca santrifüj ile elde edilen serum örnekleri analiz gününe kadar -20 °C'de muhafaza edildi. Elde edilen numunelerde; Nesfatin-1, vitamin B12, D vitamini, insülin düzeyleri ticari kitler vasıtasıyla ELISA cihazında, ALT, AST, pankreatik amilaz ve lipaz enzimleri, HDL, LDL, VLDL, trigliserid, total kolesterol düzeyleri ticari kitler vasıtasıyla otoanalizör cihazında, glukoz düzeyleri de glukometre ile ölçüldü.

3.2.4. Ratların Açlık Kan Glukoz Düzeylerinin Ölçülmesi

Çalışma süresince ratların kuyruk venalarından alınan kan numuneleri glukometre cihazı yardımıyla elektrokimyasal olarak ölçülmüştür.

Test striplerinde bulunan kuinoprotein glukoz dehidrojenazın mutant varyantı olan enzim, kan örneklerindeki glukozu glukonolaktone dönüştürür. Bu reaksiyon

sonucu oluşan doğru akımla, ölçüm cihazı numunelerin kan glukoz sonucunu yorumlar.

3.2.5. VKİ Değerlerinin Hesaplanması

Ratların VKİ değerleri aşağıdaki formüllere göre hesaplanmıştır (Novelli et al., 2007).

$$VKİ = \frac{\text{Vücut ağırlığı (gr)}}{\text{Uzunluk}^2 (\text{cm}^2)}$$

3.2.6. Lee İndeksi Değerlerinin Hesaplanması

Ratların Lee İndeksi değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır (Ferraz et al., 2016).

$$\text{Lee İndeksi: } \frac{\sqrt[3]{\text{Ağırlık (gr)}}}{\text{Nazoanal Uzunluk (cm)}} \times 1000$$

3.2.7. Nesfatin-1 Düzeylerinin Ölçülmesi

Tüm reaktifler ve kan numuneleri kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. 4800 ng/L'lik stok standart çözeltisinden seyreltme ile 2400 ng/L, 1200 ng/L, 600 ng/L ve 300 ng/L'lik çözeltiler hazırlandı. 500 mL 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 mL yıkama tamponu konsantresi 25x distile su ile seyreltildi.

50µl standart çözeltiler kuyucuklara pipetlendi. Standart çözelti biyotinlenmiş antikör içerdiiğinden standart kuyucuklarına antikör eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40'ar µl numune, üzerine de 10'ar µl rat Nesfatin-1 antikörü eklendi. Ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50'şer µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Pleyt bir kapatıcı ile kapatıldı. 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Daha sonra kapatıcı çıkartıldı ve pleyt yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı. Ardından her bir kuyucuğa önce 50 µl substrat A çözeltisi sonra 50 µl substrat B çözeltisi eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanan pleyt karanlıkta 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresinin ardından her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonunun eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüştü. 450 nm'ye ayarlanan ELİSA cihazı vasıtasıyla, 10 dakika içinde her bir kuyucuğun optik dansiteleri belirlendi. Standart çözeltilerin absorbanlarına göre excelde standart

grafiği çizildi. Numunelerin Nesfatin-1 düzeyleri standart grafiğinin denklemi yardımıyla ng/L olarak hesaplandı.

3.2.8. İnsülin Düzeylerinin Ölçülmesi

Tüm reaktifler ve kan numuneleri kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. 24 mIU/L'lik stok standart çözeltisinden seyreltme ile 12 mIU/L, 6 mIU/L, 3 mIU/L ve 1,5 mIU/L'lik çözeltiler hazırlandı. 500 mL 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 mL yıkama tamponu konsantresi 25x distile su ile seyreltildi.

50µl standart çözeltiler kuyucuklara pipetlendi. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyucuklarına antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40'ar µl numune, üzerine de 10'ar µl rat anti-insülin antikor eklenildi. Ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50'şer µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Pleyt bir kapatıcı ile kapatıldı. 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Daha sonra kapatıcı çıkartıldı ve pleyt yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı. Ardından her bir kuyucuğa önce 50 µl substrat A çözeltisi sonra 50 µl substrat B çözeltisi eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanan pleyt karanlıkta 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresinin ardından her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonunun eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüştü. 450 nm'ye ayarlanan ELİSA cihazı vasıtasıyla, 10 dakika içinde her bir kuyucuğun optik dansiteleri belirlendi. Standart çözeltilerin absorbanlarına göre excelde standart grafiği çizildi. Numunelerin insülin düzeyleri standart grafiğinin denklemi yardımıyla mIU/L olarak hesaplandı.

3.2.9. 25-Dihidroksi Vitamin D Düzeylerinin Ölçülmesi

Tüm reaktifler ve kan numuneleri kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. 20 nmol/L'lik stok standart çözeltisinden seyreltme ile 10 nmol/L, 5 nmol/L, 2,5 nmol/L ve 1,25 nmol/L'lik çözeltiler hazırlandı. 500 mL 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 mL yıkama tamponu konsantresi 25x distile su ile seyreltildi.

50µl standart çözeltiler kuyucuklara pipetlendi. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyucuklarına antikor eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40'ar µl numune, üzerine de 10'ar µl rat anti- 25-dihidroksi vitamin D antikor eklenildi. Ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50'şer µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Pleyt bir kapatıcı ile kapatıldı. 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Daha sonra kapatıcı çıkartıldı ve pleyt yıkama tamponuyla 5

kez yıkandı. Ardından her bir kuyucuğa önce 50 µl substrat A çözeltisi sonra 50 µl substrat B çözeltisi eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanan pleyt karanlıkta 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresinin ardından her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonunun eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüştü. 450 nm’ye ayarlanan ELİSA cihazı vasıtasıyla, 10 dakika içinde her bir kuyucuğun optik dansiteleri belirlendi. Standart çözeltilerin absorpsanlarına göre excelde standart grafiği çizildi. Numunelerin 25-dihidroksi vitamin D düzeyleri standart grafiğinin denklemi yardımıyla nmol/L olarak hesaplandı.

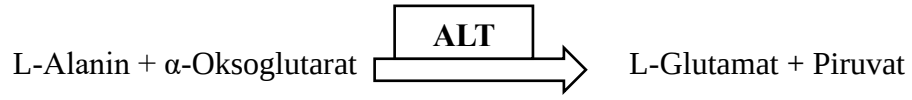
3.2.10. B12 Vitamini Düzeylerinin Ölçülmesi

Tüm reaktifler ve kan numuneleri kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. 2400 ng/L’lik stok standart çözeltisinden seyreltme ile 1200 ng/L, 600 ng/L, 300 ng/L ve 150 ng/L’lik çözeltiler hazırlandı. 500 mL 1x yıkama tamponu elde etmek için 20 mL yıkama tamponu konsantresi 25x distile su ile seyreltili.

50µl standart çözeltiler kuyucuklara pipetlendi. Standart çözelti biyotinlenmiş antikör içerdiğinden standart kuyucuklarına antikör eklenmedi. Numune kuyucuklarına 40’ar µl numune, üzerine de 10’ar µl rat anti- vitamin B12 antikoru eklendi. Ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuklara 50’şer µl streptavidin-HRP eklendi. İyice karıştırıldı. Pleyt bir kapatıcı ile kapatıldı. 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi. Daha sonra kapatıcı çıkartıldı ve pleyt yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı. Ardından her bir kuyucuğa önce 50 µl substrat A çözeltisi sonra 50 µl substrat B çözeltisi eklendi. Yeni bir kapatıcı ile kaplanan pleyt karanlıkta 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresinin ardından her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonunun eklenmesiyle mavi renk sarıya dönüştü. 450 nm’ye ayarlanan ELİSA cihazı vasıtasıyla, 10 dakika içinde her bir kuyucuğun optik dansiteleri belirlendi. Standart çözeltilerin absorpsanlarına göre excelde standart grafiği çizildi. Numunelerin B12 vitamini düzeyleri standart grafiğinin denklemi yardımıyla ng/L olarak hesaplandı.

3.2.11. ALT Enziminin Aktivitesinin Ölçülmesi

ALT enzim aktivitesinin ölçümü Wroblewski ve LaDue (1956) tarafından sunulan ilkelere dayanır ve Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC) tarafından belirtilen metodolojinin değiştirilmiş bir versiyonunu kullanır (Wroblewski and Ladue, 1956; Bergmeyer and Hørdler, 1980)



Yukarıda gerçekleşen reaksiyon sonucu NADH tüketimine bağlı absorbanstaki azalma 340 nm’de ölçülür. Elde edilen sonuç numunedeki ALT aktivitesi ile orantılıdır.

3.2.12. AST Enziminin Aktivitesinin Ölçülmesi

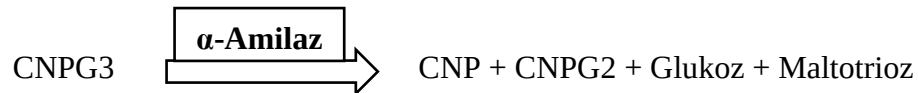
AST enzim aktivitesinin ölçümünde Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu tarafından önerilen metodolojinin bir modifikasyonu kullanılmaktadır (Saris, 1987).



Yukarıdaki reaksiyonda NADH tüketimine bağlı absorbanstaki azalma 340 nm’de ölçülür ve numunedeki AST aktivitesi ile orantılıdır.

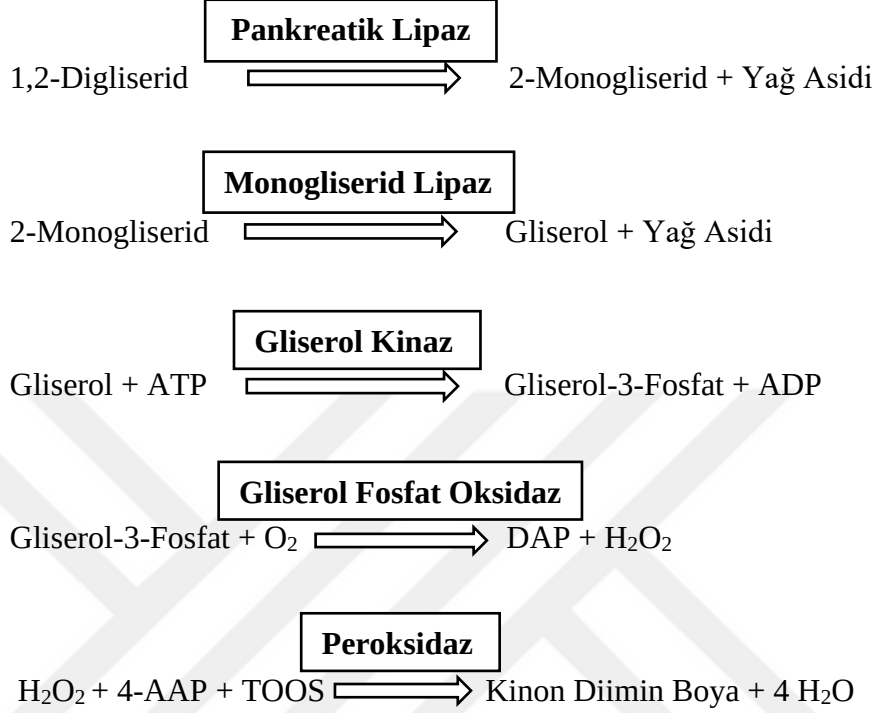
3.2.13. Amilaz Enziminin Aktivitesinin Ölçülmesi

Substrat olarak kullanılan 2-kloro-4-nitrofenil- α -D-maltotriosid (CNPG3) (Chavez et al., 1987) α -amilaz ile reaksiyona girer. Substrattan 2-kloro-4-nitrofenol (CNP) salınımı ve bunun sonucunda da dakika başına absorbans artışı doğrudan numunedeki α -Amilaz aktivitesiyle ilişkilidir. Absorbans artışı 410/480nm’de spektrofotometrik olarak ölçülür.



3.2.14. Lipaz Enziminin Aktivitesinin Ölçülmesi

Prosedür İmamura'nın (1989) kolorimetrik yöntemine dayanmaktadır (Imamura, 1989).



Boyanın 548 nm'de absorbans artışı olarak ölçülen dönüşüm hızı, numunedeki lipaz konsantrasyonu ile orantılıdır (4-AAP: 4-aminoantipirin; TOOS: N-etil-N-(2-hidroksi3-sülfopropil)-m-toluidin).

3.2.15. Total Kolesterol Tayini

Total kolesterol miktarı Allain vd. (1974) ve Roeschlau vd. (1974) metoduna göre belirlenmiştir.

Serumdaki kolesterol esterleri kolesterol esteraz tarafından hidrolize edilir. Üretilen serbest kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından kolest-4-en-3-on'a oksitlenir ve aynı anda hidrojen peroksit üretilir, bu da peroksidaz varlığında 4-aminoantipirin ve fenol ile oksidatif olarak birleşerek bir kromofor verir. Oluşan kırmızı kinonimin boyası spektrofotometrik olarak 540/600 nm'de absorbans artışı olarak ölçülür (Allain et al., 1974; Roeschlau et al., 1974).

3.2.16. Trigliserid Tayini

Prosedür bir dizi birleşik enzimatik reaksiyona dayanmaktadır. Numunedeki trigliseridler, gliserol ve yağ asitleri oluşturmak üzere mikrobiyal lipazların bir kombinasyonu ile hidrolize edilir. Gliserol, gliserol kinaz enzimi aracılığıyla ATP ile fosforillenerek gliserol-3-fosfata dönüşür. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz varlığında moleküler oksijen tarafından oksitlenerek hidrojen peroksit ve dihidroksiaseton fosfat oluşturur. Oluşan hidrojen peroksit, peroksidaz enzimi aracılığıyla 4-aminofenazon ve N,N-bis(4-sulfobutil)-3,5-dimetilanilin disodyum tuzuyla reaksiyona girerek 660/800nm’de okunan bir kromofor üretir. 660/800 nm’deki absorbans artışı numunenin trigliserid içeriği ile orantılıdır (Bucolo and David, 1973).

3.2.17. LDL Tayini

LDL testi iki farklı aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada bir deterjan yardımıyla LDL olmayan lipoprotein partiküllerinden kolesterol çözünür hale getirilir. Çözünen kolesterol, kolesterol esterase, kolesterol oksidaz, peroksidaz ve 4-aminoantipirin tarafından tüketilerek renksiz bir son ürün elde edilir. İkinci aşamada ikinci bir deterjan LDL-lipoproteinlerden kolesterolü serbest bırakır. Serbest kalan kolesterol, kolesterol esterase, kolesterol oksidaz ve bir kromojen sistemi ile reaksiyona girerek 540/660nm’de bikromatik olarak ölçülebilen mavi renkli bir kompleks oluşturur. Absorbans değerindeki artış numunedeki LDL-C konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Nauck et al., 2002).

3.2.18. HDL Tayini

HDL testi iki farklı aşamadan oluşmaktadır. Birinci fazda, HDL-olmayan lipoproteinlerdeki serbest kolesterol çözünür hale getirilir. Kolesterol daha sonra kolesterol oksidaz, peroksidaz ve N,N-bis(4-sülfobütil)-m-toluidin disodyum (DSBmT) tarafından tüketilerek renksiz bir son ürün oluşturulur. İkinci aşamada deterjan vasıtasıyla HDL-lipoproteinleri seçici olarak çözünür hale getirilir. HDL, kolesterol esterase, kolesterol oksidaz ve 600/700nm’de bikromatik olarak ölçülebilen mavi bir renk kompleksi veren bir kromojen sistemi ile reaksiyona girmek üzere serbest bırakılır. Elde edilen absorbans artışı numunedeki HDL-C konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Warnick et al., 2001).

3.2.19. VLDL Tayini

VLDL miktarları aşağıdaki formüllere göre hesaplanmıştır.

$$VLDL = TG/5$$

$VLDL = 0,166 \times TG$ (Hiperlipideminin mevcut olduğu durumlarda) (Wilson et al., 1985).

3.2.20. İnsülin Direncinin (HOMA-IR) Hesaplanması

HOMA-IR değeri, aşağıdaki değerlerin analizinden elde edilmiştir.

$$HOMA-IR = [açlık \text{ glukoz (mg/dL)} \times açlık \text{ insülin (}\mu\text{U/mL)}]/405$$

(Ghorbanzadeh et al., 2016).

3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 22.0 programı kullanıldı. Çalışmadan elde edilen veriler, ortalama±standart sapma ($X \pm SD$) olarak verildi ve 0.05'in altındaki p değerleri, istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Gruplar, Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Gruplarda normal dağılım olduğu saptanan parametreler için; gruplar, parametrik test olan One-Way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı. Homojenliği sağlayan parametreler için; grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı. Homojenliği sağlamayan parametreler için; grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Dunnett's T3 testi kullanıldı. Gruplarda normal dağılım saptanmayan parametreler için; gruplar, nonparametrik test olan Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Yapılan test sonucuna göre, istatistiksel bir farklılık olduğu saptanan parametreler için; farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla gruplar ikili olarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Çalışmada yer alan grupların karşılaştırmasında parametrelerin grup içi dağılımlarını gösteren box plot grafiği kullanıldı. Gruplar arasındaki korelasyon analizleri Pearson korelasyonu ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan beş grup;

1. Grup: Sağlıklı kontrol grubu SK,
2. Grup: Diyabetik kontrol grubu DK,
3. Grup: Metformin verilen diyabetik ratlar D+M,
4. Grup: Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik ratlar D+M+S,
5. Grup: Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik ratlar D+M+O olarak adlandırıldı.

Çalışmanın yapıldığı zaman içinde analizi yapılan parametreler

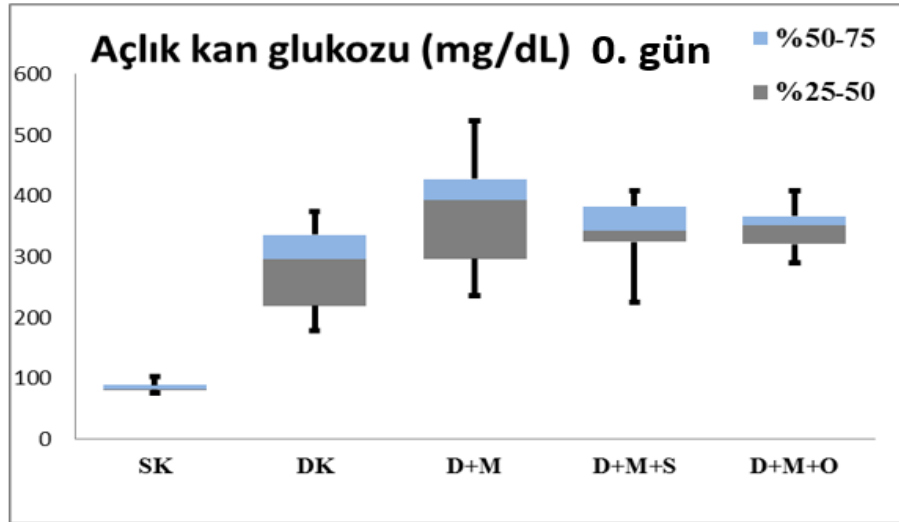
Çalışmada yer alan bu beş gruba ait deneklerin 0, 7, 14, 21 ve 28. günlerde açlık kan glukoz seviyeleri, ağırlıkları ve boyları ölçüldü. 0. ve 28. gün vücut kitle indeksi (VKİ) ve Lee indeksleri hesaplandı. Bu parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

4.1. Açlık Kan Glukozu, Ağırlık, VKİ ve Lee İndeksi Parametreleri

Tablo 4.1. Açlık kan glukoz, ağırlık, VKİ ve Lee indeksi parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri

Gün	SK	DK	D+M	D+M+S	D+M+O
Açlık kan glukozu (mg/dL)					
0	84,80±7,81*	281,70±71,50 ^a	372,90±102,94 ^a	336,90±61,91 ^a	348,60±37,27 ^a
7	89,60±15,57*	409,90±98,69 ^a	382,60±94,40 ^a	391,70±122,16 ^a	353,90±107,78 ^a
14	88,50±10,94*	389,70±106,35 ^a	316,90±79,07 ^a	377,10±95,21 ^a	369,30±100,39 ^a
21	87,50±10,94*	442,10±62,77 ^a	440,00±80,44 ^a	431,90±124,40 ^a	440,90±26,86 ^a
28	97,90±6,89*	482,50±60,92 ^a	463,10±50,51 ^a	455,90±141,46 ^a	460,00±19,48 ^a
Ağırlık (gram)					
0	214,60±20,74	207,80 ±22,56	202,60±20,13	203,80 ±20,36	206,90 ±34,98
7	225,30±21,42*	187,00±26,99 ^a	189,10±19,19 ^a	187,90±28,56 ^a	188,40±32,08 ^a
14	236,30±21,29*	188,20±20,41 ^a	185,00±17,94 ^a	187,80±29,76 ^a	184,80±30,74 ^a
21	256,10±22,55*	190,30±20,81 ^a	192,10±20,26 ^a	189,90±34,06 ^a	185,30±28,45 ^a
28	270,10±23,77*	191,80±17,13 ^a	192,30±16,32 ^a	197,30±30,66 ^a	187,10±27,55 ^a
VKİ					
0	0,60±0,04	0,63±0,05 ^e	0,60±0,07	0,59±0,04	0,55±0,05 ^b
28	0,64±0,04*	0,54±0,04 ^a	0,53±0,04 ^a	0,52±0,05 ^a	0,50±0,04 ^a
Lee İndeksi					
0	315,54±9,08	325,36±11,76 ^e	318,36 ±14,68	317,06 ±8,74	305,80 ±8,86 ^b
28	315,14±6,90 ^{c,d,e}	305,32 ±8,24	301,84 ±8,49 ^a	298,86 ±9,24 ^a	294,98 ±7,62 ^a

* p<0,05 tüm gruplar ile; a p<0,05 Sağlıklı kontrol grubu ile; b p<0,05 Diyabetik kontrol grubu ile; c p<0,05 Metformin verilen diyabetik grubu ile; d p<0,05 Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grubu ile; e p<0,05 Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grubu ile karşılaştırıldığında



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.1. Açlık kan glukozu 0. gün değerlerinin grup içi dağılımı

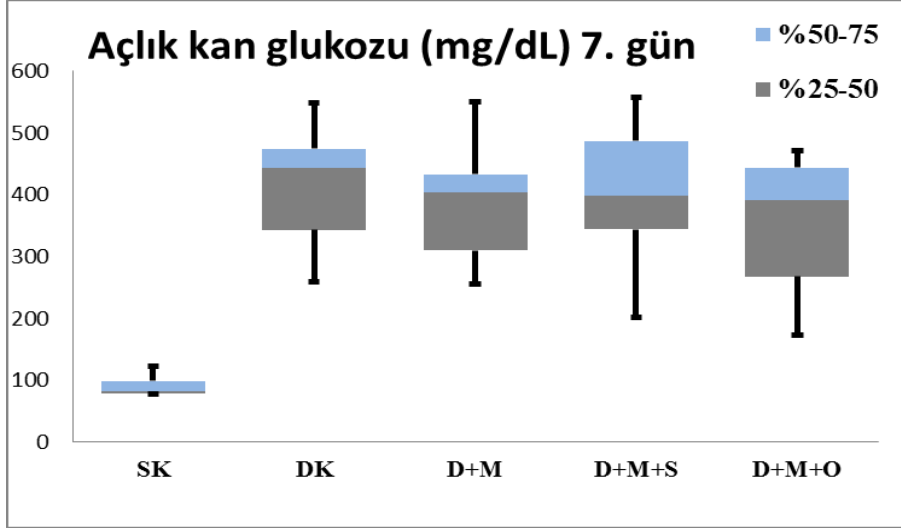
Tablo 4.2. Grupların açlık kan glukozu 0. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	84,80	7,81	2,47	79,21	90,39
DK	281,70	71,50	22,61	230,55	332,85
D+M	372,90	102,94	32,55	299,26	446,54
D+M+S	336,90	61,91	19,58	292,62	381,18
D+M+O	348,60	37,27	11,79	321,94	375,26

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların açlık kan glukozu 0. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Açlık kan glukozu 0. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=7,701$ $p<0,001$). p değeri 0,05 değerinden düşük olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Dunnett's T3 testi kullanıldı.

Grupların açlık kan glukozu 0. gün değerlerinin Dunnett's T3 testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik olan grupların açlık kan glukozu 0. gün değerleri, sağlıklı kontrol grubunun açlık kan glukozu 0. gün değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Diyabetik olan grupların açlık kan glukozu 0. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.2. Açlık kan glukozu 7. gün değerlerinin grup içi dağılımı

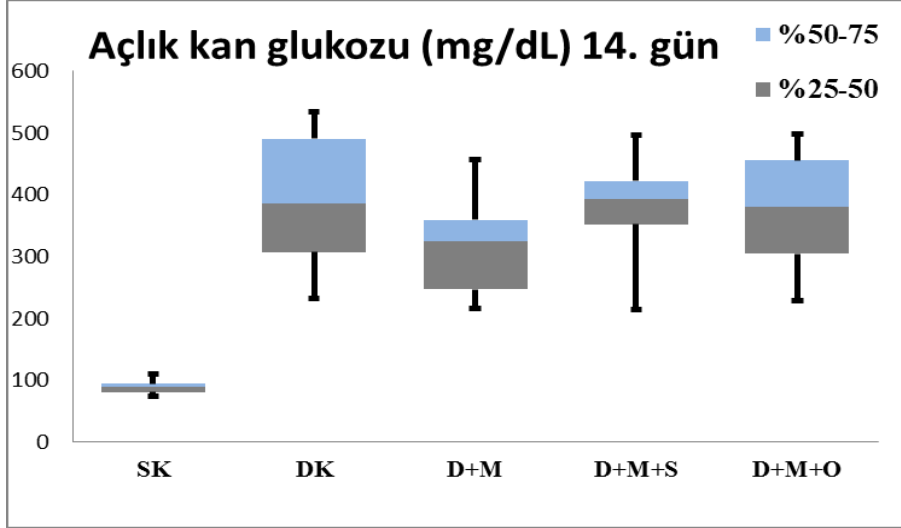
Tablo 4.3. Grupların açlık kan glukozu 7. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	89,60	15,57	4,92	78,46	100,74
DK	409,90	98,69	31,21	339,30	480,50
D+M	382,60	94,40	29,85	315,07	450,13
D+M+S	391,70	122,16	38,63	304,31	479,09
D+M+O	353,90	107,78	34,08	276,80	431,00

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların açlık kan glukozu 7. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Açlık kan glukozu 7. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=4,663$ $p=0,003$). p değeri 0,05 değerinden düşük olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Dunnett's T3 testi kullanıldı.

Grupların açlık kan glukozu 7. gün değerlerinin Dunnett's T3 testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik olan grupların açlık kan glukozu 7. gün değerleri sağlıklı kontrol grubunun açlık kan glukozu 7. gün değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Diyabetik olan grupların açlık kan glukozu 7. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.3. Açlık kan glukozu 14. gün değerlerinin grup içi dağılımı

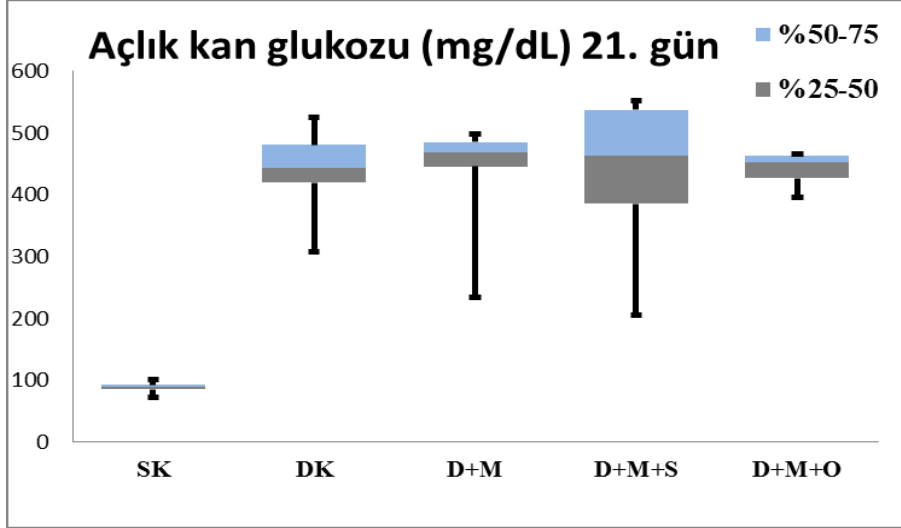
Tablo 4.4. Grupların açlık kan glukozu 14. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	88,50	10,94	3,46	80,68	96,32
DK	389,70	106,35	33,63	313,62	465,78
D+M	316,90	79,07	25,01	260,33	373,47
D+M+S	377,10	95,21	30,11	308,99	445,21
D+M+O	369,30	100,39	31,75	297,49	441,11

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların açlık kan glukozu 14. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Açlık kan glukozu 14. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=4,905$ $p=0,002$). p değeri 0,05 değerinden düşük olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Dunnett's T3 testi kullanıldı.

Grupların açlık kan glukozu 14. gün değerlerinin Dunnett's T3 testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik olan grupların açlık kan glukozu 14. gün değerleri, sağlıklı kontrol grubunun açlık kan glukozu 14. gün değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Diyabetik olan grupların açlık kan glukozu 14. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.4. Açlık kan glukozu 21. gün değerlerinin grup içi dağılımı

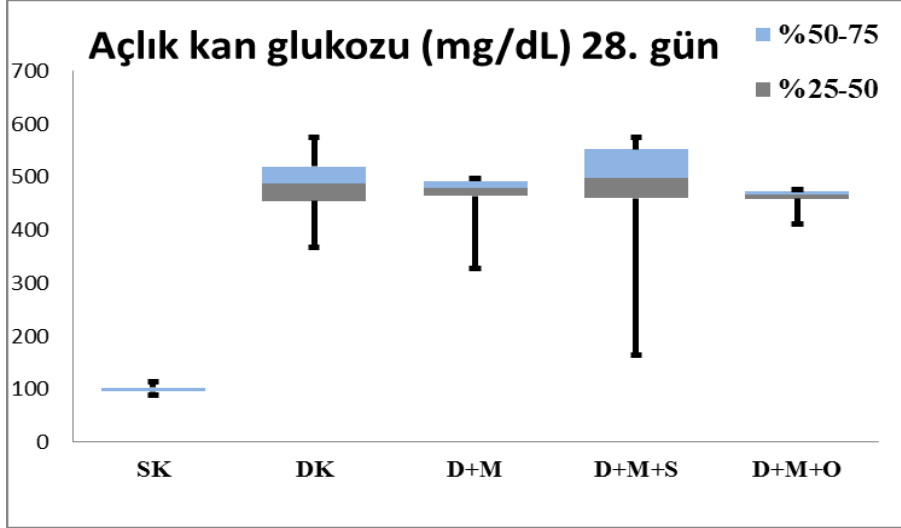
Tablo 4.5. Grupların açlık kan glukozu 21. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	87,50	7,46	2,36	82,17	92,83
DK	442,10	62,77	19,85	397,20	487,00
D+M	440,00	80,44	25,44	382,45	497,55
D+M+S	431,90	124,40	39,34	342,91	520,89
D+M+O	440,90	26,86	8,49	421,69	460,11

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların açlık kan glukozu 21. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Açlık kan glukozu 21. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=6,770$ $p<0,001$). p değeri 0,05 değerinden düşük olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Dunnett's T3 testi kullanıldı.

Grupların açlık kan glukozu 21. gün değerlerinin Dunnett's T3 testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik olan grupların açlık kan glukozu 21. gün değerleri, sağlıklı kontrol grubunun açlık kan glukozu 21. gün değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Diyabetik olan grupların açlık kan glukozu 21. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.5. Açlık kan glukozu 28. gün değerlerinin grup içi dağılımı

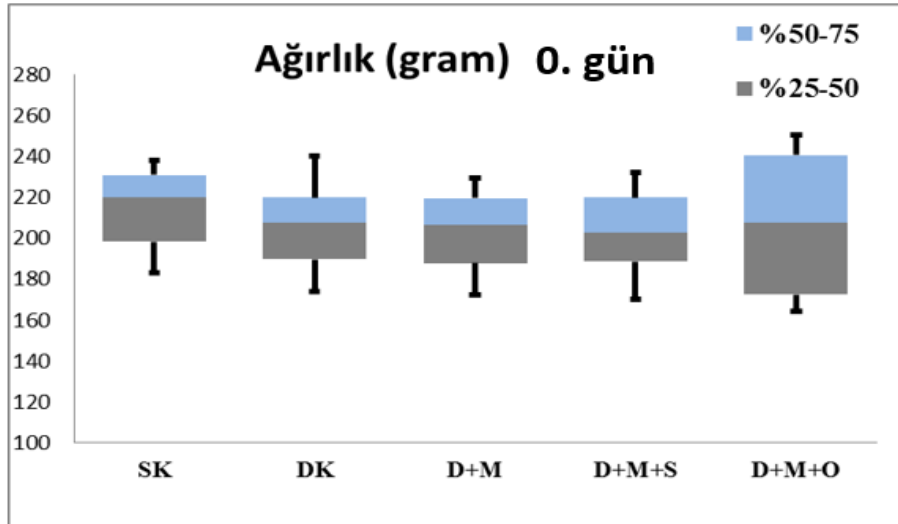
Tablo 4.6. Grupların açlık kan glukozu 28. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	97,90	6,89	2,18	92,97	102,83
DK	482,50	60,92	19,26	438,92	526,08
D+M	463,10	50,51	15,97	426,97	499,23
D+M+S	455,90	141,46	44,73	354,70	557,10
D+M+O	460,00	19,48	6,16	446,06	473,94

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların açlık kan glukozu 28. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Açlık kan glukozu 28. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=6,278$ $P<0,001$). P değeri 0,05 değerinden düşük olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Dunnett's T3 testi kullanıldı.

Grupların açlık kan glukozu 28. gün değerlerinin Dunnett's T3 testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik olan grupların açlık kan glukozu 28. gün değerleri, sağlıklı kontrol grubunun açlık kan glukozu 28. gün değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Diyabetik olan grupların açlık kan glukozu 28. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup

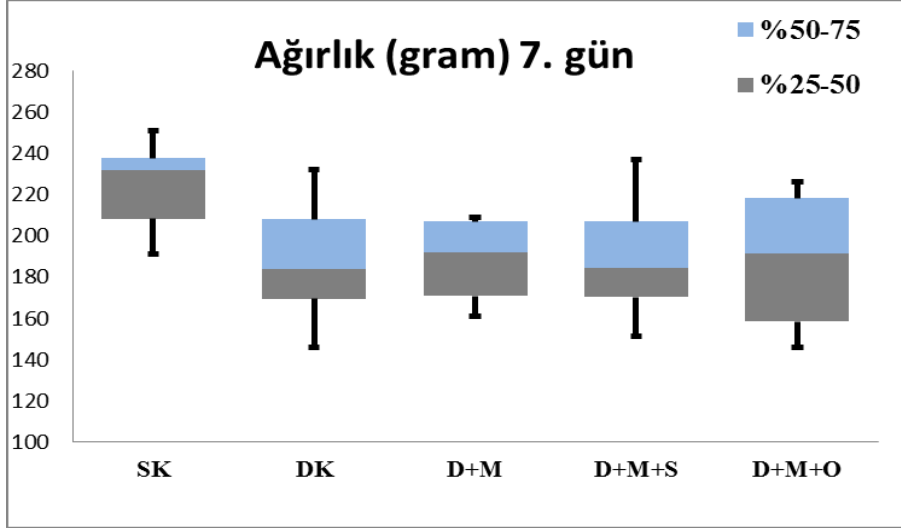
Şekil 4.6. Ağırlık 0. gün değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.7. Grupların ağırlık 0. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	214,60	20,74	6,56	199,77	229,43
DK	207,80	22,56	7,13	191,66	223,94
D+M	202,60	20,13	6,37	188,20	217,00
D+M+S	203,80	20,36	6,44	189,24	218,36
D+M+O	206,90	34,98	11,06	181,88	231,92

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların ağırlık 0. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Ağırlık 0. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=3,459$ $p=0,015$). p değeri 0,05 değerinden düşük olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Dunnett's T3 testi kullanıldı. Grupların ağırlık 0. gün değerlerinin Dunnett's T3 testi karşılaştırılması sonucunda; grupların ağırlık 0. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.7. Ağırlık 7. gün değerlerinin grup içi dağılımı

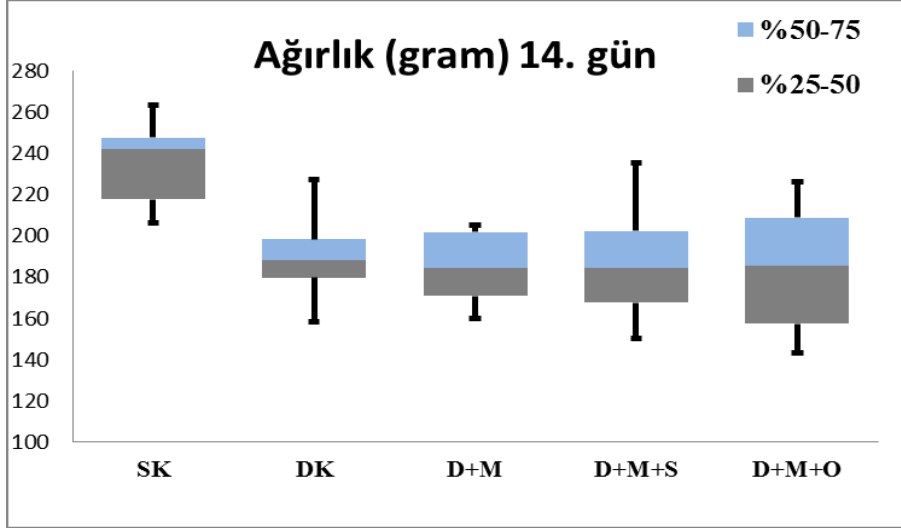
Tablo 4.8. Grupların ağırlık 7. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	225,30	21,42	6,77	209,98	240,62
DK	187,00	26,99	8,53	167,70	206,30
D+M	189,10	19,19	6,07	175,37	202,83
D+M+S	187,90	28,56	9,03	167,47	208,33
D+M+O	188,40	32,08	10,14	165,45	211,35

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların ağırlık 7. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Ağırlık 7. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,478$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların ağırlık 7. gün değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik olan grupların ağırlık 7. gün değerleri, sağlıklı kontrol grubunun ağırlık 7. gün değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Diyabetik olan grupların ağırlık 7. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.8. Ağırlık 14. gün değerlerinin grup içi dağılımı

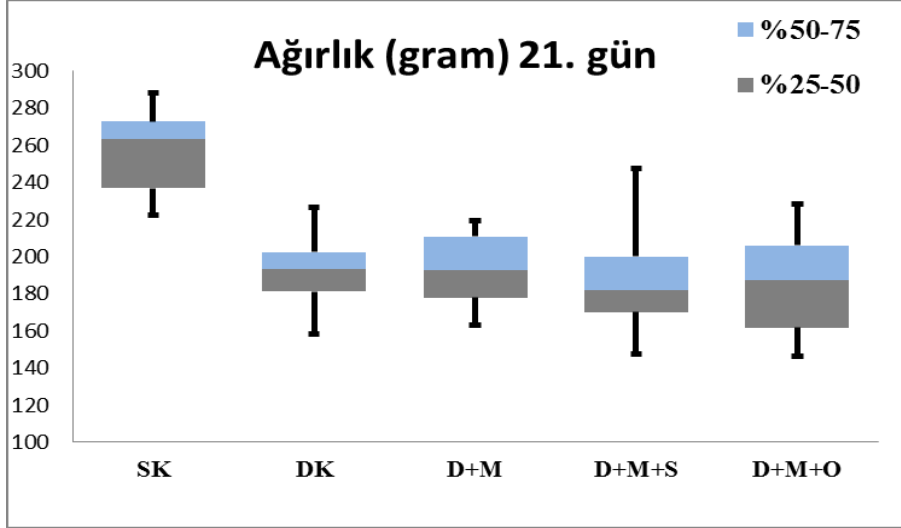
Tablo 4.9. Grupların ağırlık 14. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	236,30	21,29	6,73	221,07	251,53
DK	188,20	20,41	6,45	173,60	202,80
D+M	185,00	17,94	5,67	172,16	197,84
D+M+S	187,80	29,76	9,41	166,51	209,09
D+M+O	184,80	30,74	9,72	162,81	206,79

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların ağırlık 14. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Ağırlık 14. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,823$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların ağırlık 14. gün değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik olan grupların ağırlık 14. gün değerleri, sağlıklı kontrol grubunun ağırlık 14. gün değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Diyabetik olan grupların ağırlık 14. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.9. Ağırlık 21. gün değerlerinin grup içi dağılımı

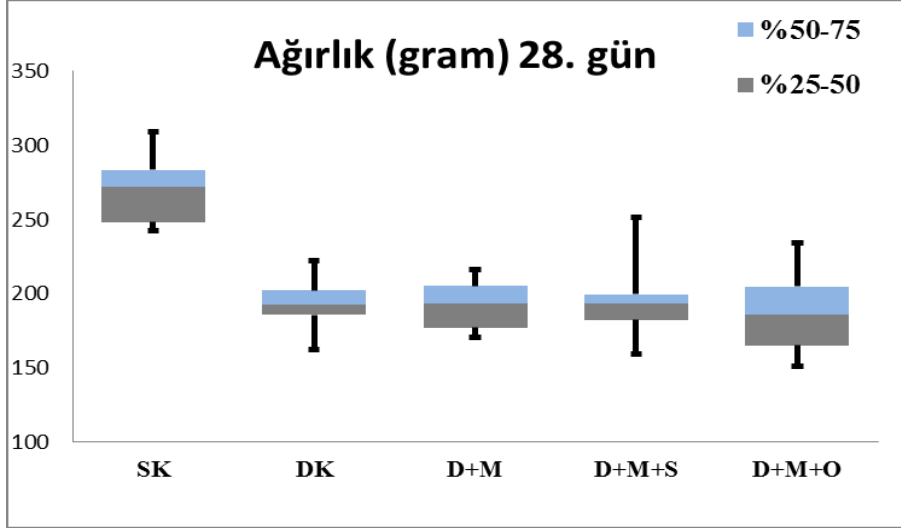
Tablo 4.10. Grupların ağırlık 21. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	256,10	22,55	7,13	239,97	272,23
DK	190,30	20,81	6,58	175,41	205,19
D+M	192,10	20,26	6,41	177,61	206,59
D+M+S	189,90	34,06	10,77	165,53	214,27
D+M+O	185,30	28,45	9,00	164,95	205,65

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların ağırlık 21. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Ağırlık 21. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,003$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların ağırlık 21. gün değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik olan grupların ağırlık 21. gün değerleri, sağlıklı kontrol grubunun ağırlık 21. gün değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Diyabetik olan grupların ağırlık 21. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.10. Ağırlık 28. gün değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.11. Grupların ağırlık 28. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

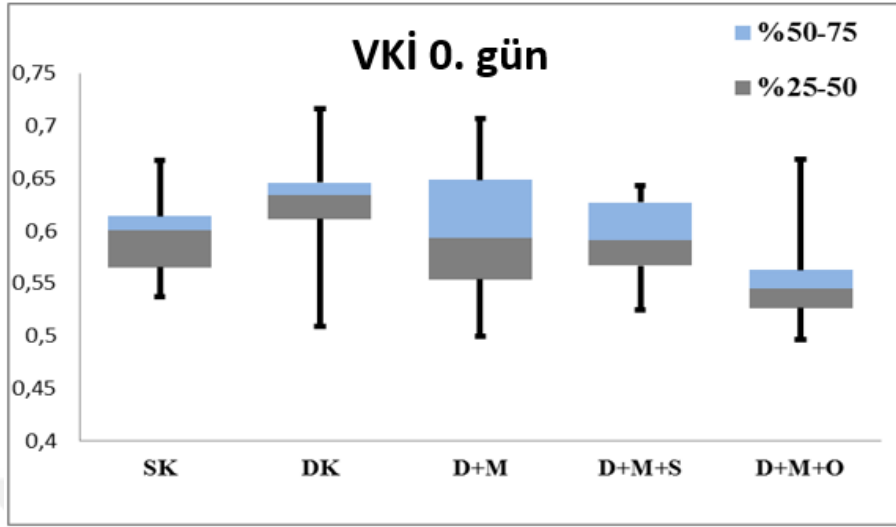
Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	270,10	23,77	7,52	253,10	287,10
DK	191,80	17,13	5,42	179,55	204,05
D+M	192,30	16,32	5,16	180,62	203,98
D+M+S	197,30	30,66	9,70	175,36	219,24
D+M+O	187,10	27,55	8,71	167,39	206,81

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların ağırlık 28. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Ağırlık 28. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,056$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların ağırlık 28. gün değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik olan grupların ağırlık 28. gün değerleri, sağlıklı kontrol grubunun ağırlık 28. gün değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Diyabetik

olan grupların ağırlık 28. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.11. VKİ 0. değerlerinin grup içi dağılımı

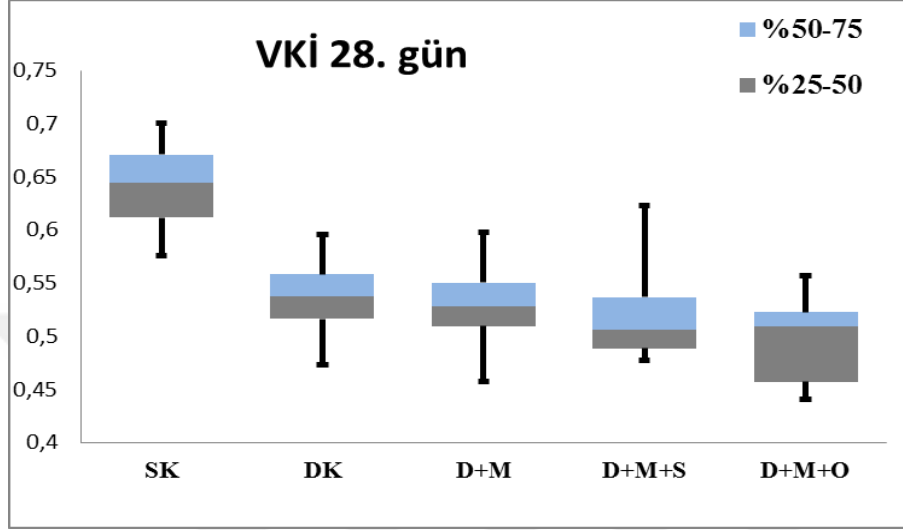
Tablo 4.12. Grupların VKİ 0. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	0,60	0,04	0,01	0,57	0,62
DK	0,63	0,05	0,02	0,59	0,67
D+M	0,60	0,07	0,02	0,55	0,65
D+M+S	0,59	0,04	0,01	0,56	0,62
D+M+O	0,55	0,05	0,01	0,52	0,58

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların VKİ 0. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. VKİ ilk gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,030$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların VKİ 0. gün değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grubun VKİ 0. gün değerleri, diyabetik kontrol grubunun VKİ 0. gün değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). VKİ 0. gün değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.12. VKİ 28. gün değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.13. Grupların VKİ 28. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

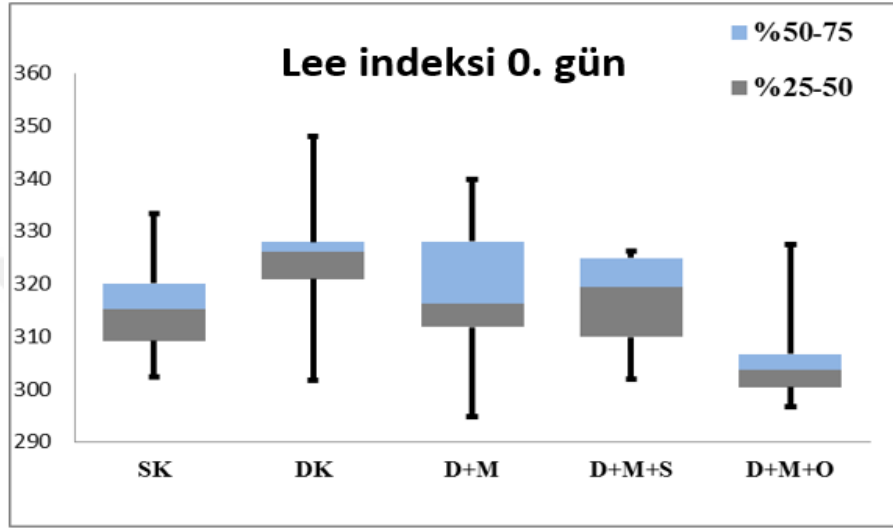
Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	0,64	0,04	0,01	0,61	0,67
DK	0,54	0,04	0,01	0,51	0,57
D+M	0,53	0,04	0,01	0,50	0,56
D+M+S	0,52	0,05	0,01	0,49	0,55
D+M+O	0,50	0,04	0,01	0,47	0,53

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların VKİ 28. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. VKİ 28. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=0,130$ $p>0,05$). p değeri 0,05

değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların VKİ 28. gün değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik olan grupların VKİ 28. gün değerleri, sağlıklı kontrol grubunun VKİ 28. gün değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Diyabetik olan grupların VKİ 28. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.13. Lee indeksi 0. gün değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.14. Grupların Lee indeksi 0. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

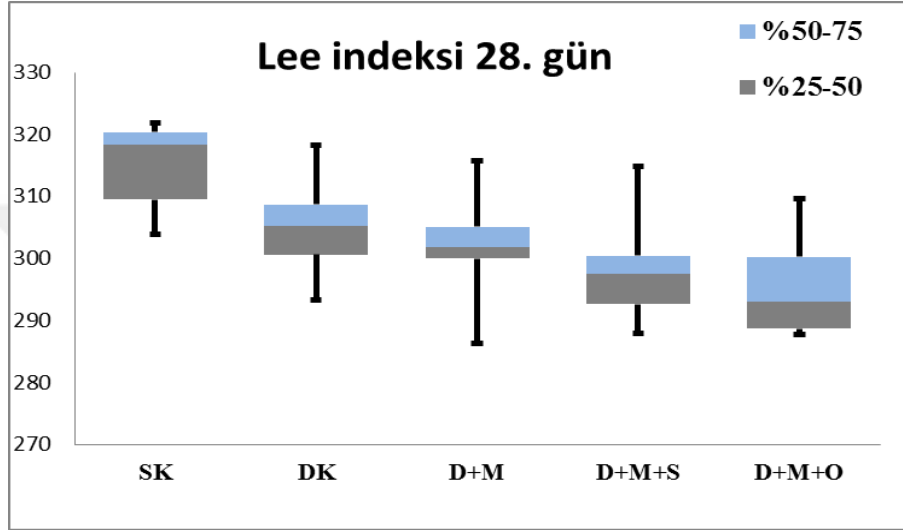
Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	315,54	9,08	2,87	309,05	322,04
DK	325,36	11,76	3,72	316,95	333,77
D+M	318,36	14,68	4,64	307,86	328,86
D+M+S	317,06	8,74	2,76	310,81	323,31
D+M+O	305,80	8,86	2,80	299,47	312,14

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların Lee indeksi 0. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Lee indeksi 0. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,148$ $p>0,05$). p

değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların Lee indeksi 0. gün değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grubun Lee indeksi 0. gün değerleri, diyabetik kontrol grubunun Lee indeksi 0. gün değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Lee indeksi 0. gün değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.14. Lee indeksi 28. gün değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.15. Grupların Lee indeksi 28. gün değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	315,14	6,90	2,18	310,21	320,08
DK	305,32	8,24	2,60	299,43	311,21
D+M	301,84	8,49	2,68	295,76	307,91
D+M+S	298,86	9,24	2,92	292,25	305,47
D+M+O	294,98	7,62	2,41	289,53	300,43

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların Lee indeksi 28. gün değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Lee indeksi 28. gün değerleri açısından gruplarda normal dağılım

olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=0,066$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırılmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların Lee indeksi 28. gün değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; Metformin verilen diyabetik grup, Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup ve Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grubun Lee indeksi 28. gün değerleri, sağlıklı kontrol grubunun Lee indeksi 28. gün değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Diyabetik olan grupların Lee indeksi 28. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.2. Çalışma Sonunda Analizi Yapılan Parametreler

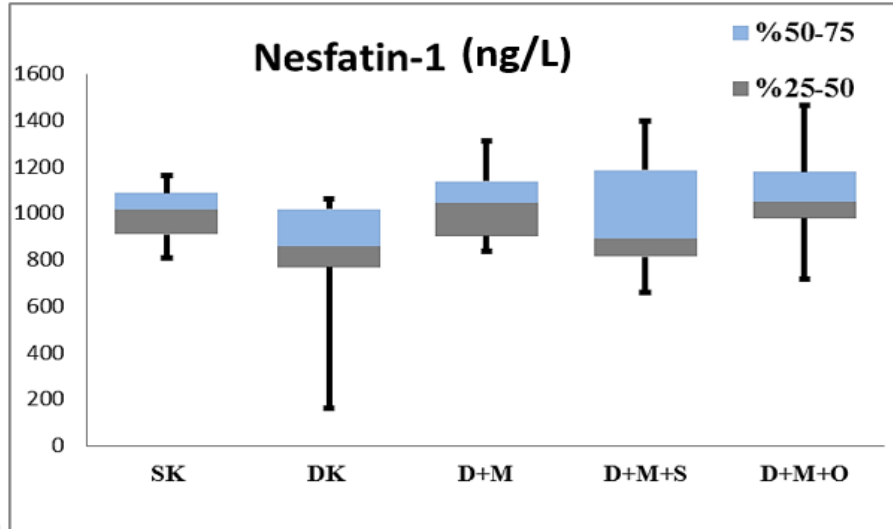
Çalışma süresi 28 gün olarak planlandı. Son günde ratlardan kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden analizi yapılan parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.16.'da verilmiştir.

Tablo 4.16. Çalışma sonunda analizi yapılan parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri

Parametre	SK	DK	D+M	D+M+S	D+M+O
Nesfatin-1 (ng/L)	993,95±123,14	768,64±332,55 ^e	1051,06±157,76	978,92±274,02	1096,65±226,49 ^b
İnsülin (mIU/L)	3,96±0,41	4,19±0,45	3,42±1,10	4,08±0,42	4,17±0,54
25-OH Vitamin D (nmol/L)	4,96±0,65	32±0,85	5,42±0,63	4,38±1,35	5,37±1,11
Vitamin B12 (ng/L)	353,02±76,12	333,13±26,26	282,17±132,59	336,89±58,92	311,14±110,09
ALT (U/L)	48,70±5,89 ^{b,e}	240,20±192,09 ^a	186,63±136,62	135,60±83,55	229,10±154,92 ^a
AST (U/L)	155,90±46,65 ^b	391,00±192,09 ^a	335,00±298,18	206,90±126,05	409,50±345,22
Amilaz (U/L)	2105,60±336,84 [*]	1161,20±143,10 ^a	1150,40±104,07 ^a	1287,40±329,95 ^a	1041,60±286,10 ^a
Lipaz (U/L)	4,70±2,36 ^{b,e}	8,70±2,75 ^a	7,50±2,01	7,60±2,72	8,50±1,96 ^a
Kolesterol (mg/dL)	49,60±7,66 ^{b,c,e}	39,67±5,94 ^a	39,50±9,23 ^a	43,56±7,89	35,70±6,17 ^a
TG (mg/dL)	45,90±14,29 ^{b,d}	95,78±31,16 ^a	71,75±30,20	97,44±45,85 ^a	63,20±21,56
LDL (mg/dL)	19,30±4,14 ^{b,c,e}	12,89±2,77 ^a	12,75±3,32 ^a	14,78±5,57	11,80±2,49 ^a
HDL (mg/dL)	26,20±3,65 ^b	20,30±3,30 ^a	21,20±5,87	23,78±3,71	20,60±5,02
VLDL (mg/dL)	9,10±3,00 ^{b,d}	19,11±6,08 ^a	14,38±6,18	19,44±9,25 ^a	12,70±4,24
HOMA- IR	0,95±0,89 ^{b,c,d,e}	4,03±2,35 ^a	3,49±1,77 ^a	4,15±2,12 ^a	4,75±0,74 ^a

* $p<0,05$ tüm gruplar ile; a $p<0,05$ Sağlıklı kontrol grubu ile; b $p<0,05$ Diyabetik kontrol grubu ile; c $p<0,05$ Metformin verilen diyabetik grubu ile; d $p<0,05$ Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grubu ile; e $p<0,05$ Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grubu ile karşılaştırıldığında

4.3. Gruplara ait Nesfatin-1 Sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.15. Nesfatin-1 değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.17. Grupların Nesfatin-1 değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	993,95	123,14	38,94	905,86	1082,04
DK	768,64	332,55	105,16	530,75	1006,53
D+M	1051,06	157,76	49,89	938,21	1163,92
D+M+S	978,92	274,02	86,65	782,89	1174,94
D+M+O	1096,65	226,49	71,62	934,63	1258,67

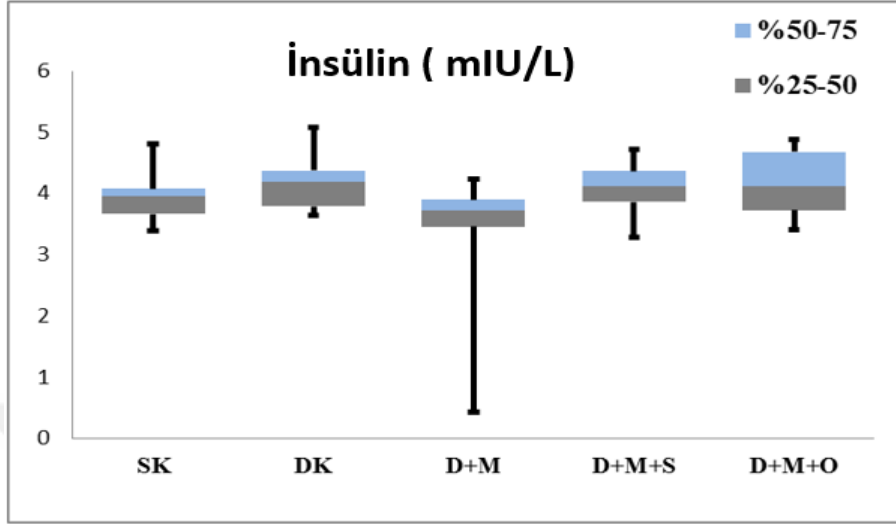
SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların Nesfatin-1 değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Nesfatin-1 değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,743$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların Nesfatin-1 değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grubun Nesfatin-1 değerleri, diyabetik kontrol grubunun Nesfatin-1 değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Nesfatin-1 değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.4. Gruplara ait İnsülin Sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.16. İnsülin değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.18. Grupların İnsülin değerlerine ait deskriptif bilgiler

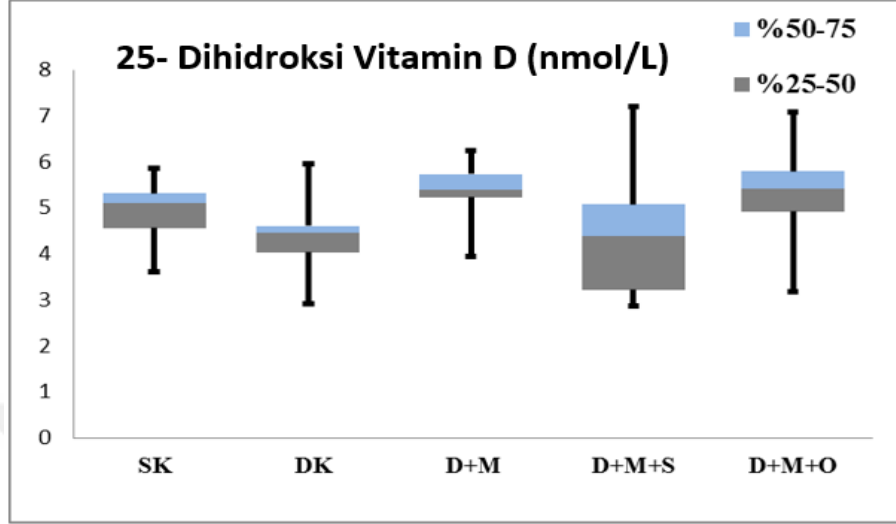
Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	3,96	0,41	0,13	3,66	4,25
DK	4,19	0,45	0,14	3,87	4,52
D+M	3,42	1,10	0,35	2,63	4,21
D+M+S	4,08	0,42	0,13	3,78	4,38
D+M+O	4,17	0,54	0,17	3,78	4,56

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların İnsülin değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. İnsülin değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,038$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların İnsülin değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; grupların İnsülin değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.5. Gruplara ait 25-Dihidroksi Vitamin D sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.17. 25-Dihidroksi Vitamin D değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.19. Grupların 25-Dihidroksi Vitamin D değerlerine ait deskriptif bilgiler

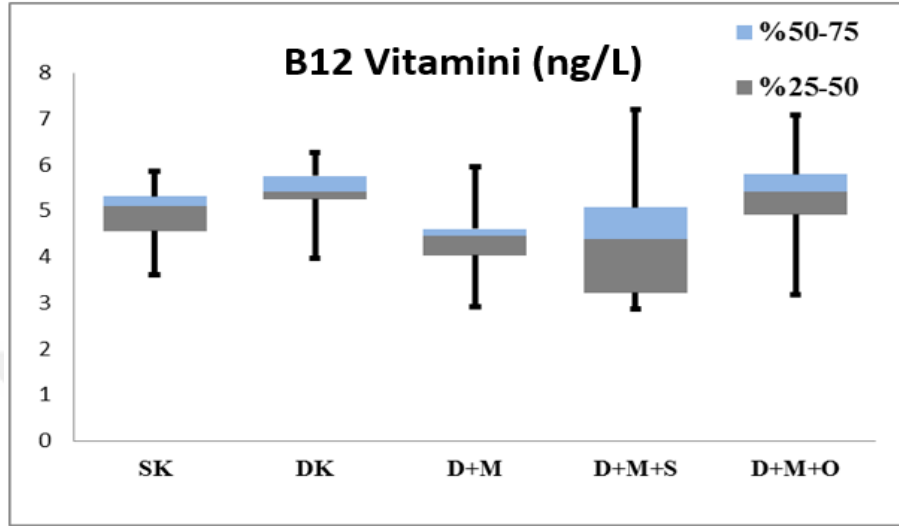
Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	4,96	0,65	0,21	4,49	5,42
DK	4,32	0,85	0,27	3,72	4,93
D+M	5,42	0,63	0,20	4,97	5,87
D+M+S	4,38	1,35	0,43	3,42	5,35
D+M+O	5,37	1,11	0,35	4,58	6,17

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların 25-Dihidroksi Vitamin D değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. 25-Dihidroksi Vitamin D değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,328$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların 25-Dihidroksi Vitamin D değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; grupların 25-Dihidroksi Vitamin D değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.6. Gruplara ait B12 Vitamini Sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.18. B12 Vitamini değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.20. Grupların B12 Vitamini değerlerine ait deskriptif bilgiler

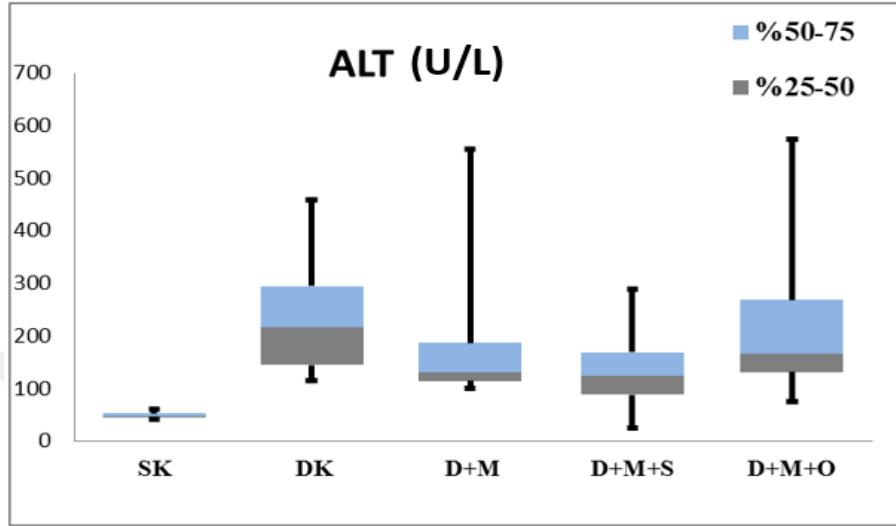
Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	353,02	76,12	24,07	298,57	407,47
DK	333,13	26,26	8,31	314,34	351,92
D+M	282,17	132,59	41,93	187,33	377,02
D+M+S	336,89	58,92	18,63	294,74	379,04
D+M+O	311,14	110,09	34,81	232,38	389,89

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların B12 Vitamini değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. B12 Vitamini değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=2,651$ $p<0,05$). p değeri 0,05 değerinden düşük olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Dunnett's T3 testi kullanıldı.

Grupların B12 Vitamini değerlerinin Dunnett's T3 testi karşılaştırılması sonucunda; grupların B12 Vitamini değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.7. Gruplara ait ALT Sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.19. ALT değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.21. Grupların ALT değerlerine ait deskriptif bilgiler

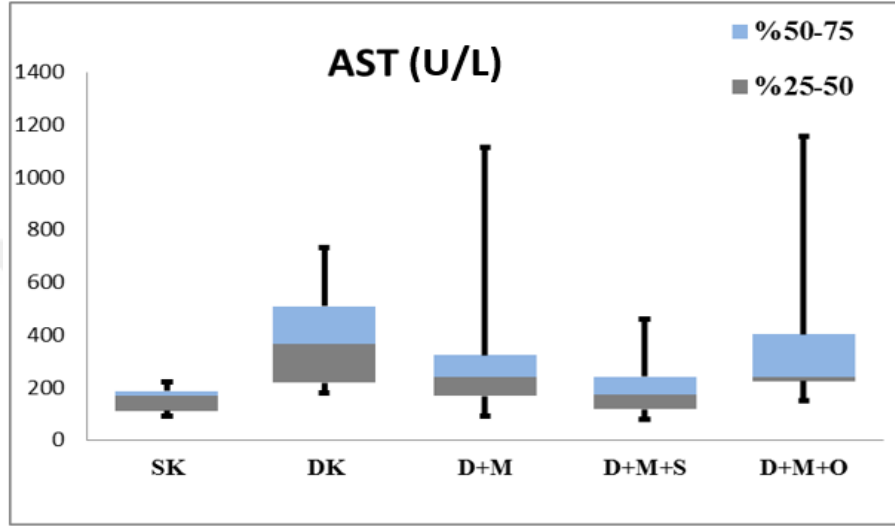
Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	48,70	5,89	1,86	44,49	52,91
DK	240,20	117,36	37,11	156,24	324,16
D+M	186,63	136,62	43,20	88,89	284,36
D+M+S	135,60	83,55	26,42	75,83	195,37
D+M+O	229,10	154,92	48,99	118,28	339,92

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların ALT değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. ALT değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=3,376$ $p<0,05$). p değeri 0,05 değerinden düşük olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Dunnett's T3 testi kullanıldı.

Grupların ALT değerlerinin Dunnett's T3 testi karşılaştırılması sonucunda; Metformin verilen diyabetik grup ile Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grubunun ALT değerleri, sağlıklı kontrol grubunun ALT değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). ALT değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.8. Gruplara ait AST Sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.20. AST değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.22. Grupların AST değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	155,90	46,65	14,75	122,53	189,27
DK	391,00	192,09	60,74	253,59	528,41
D+M	335,00	298,18	94,29	121,70	548,30
D+M+S	206,90	126,05	39,86	116,73	297,07
D+M+O	409,50	345,22	109,17	162,54	656,46

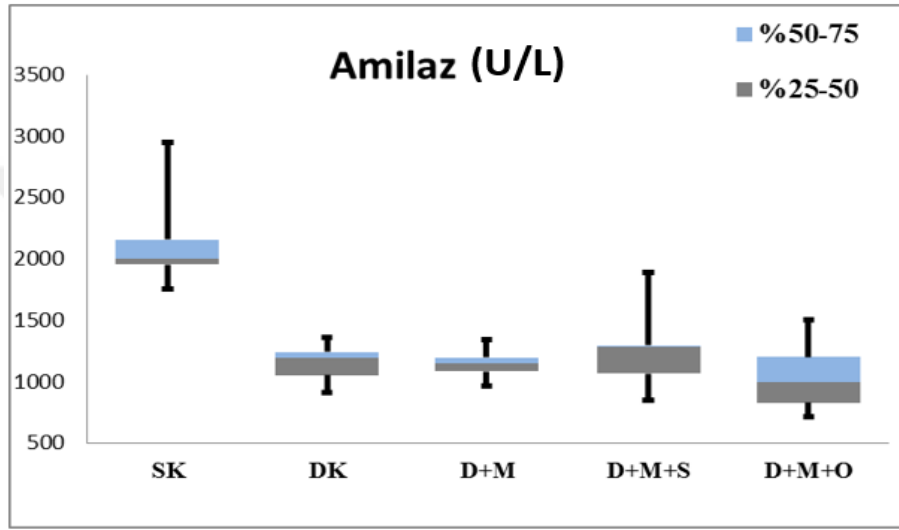
SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların AST değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. AST değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=3,030$ $p<0,05$). p değeri 0,05 değerinden düşük

olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Dunnett's T3 testi kullanıldı.

Grupların AST değerlerinin Dunnett's T3 testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik kontrol grubunun AST değerleri, sağlıklı kontrol grubunun AST değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Diğer grupların AST değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.9. Gruplara ait Amilaz Sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.21. Amilaz değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.23. Grupların Amilaz değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	2105,60	336,84	106,52	1864,64	2346,56
DK	1161,20	143,10	45,25	1058,83	1263,57
D+M	1150,40	104,07	32,91	1075,95	1224,85
D+M+S	1287,40	329,95	104,34	1051,36	1523,44
D+M+O	1041,60	286,10	90,47	836,94	1246,26

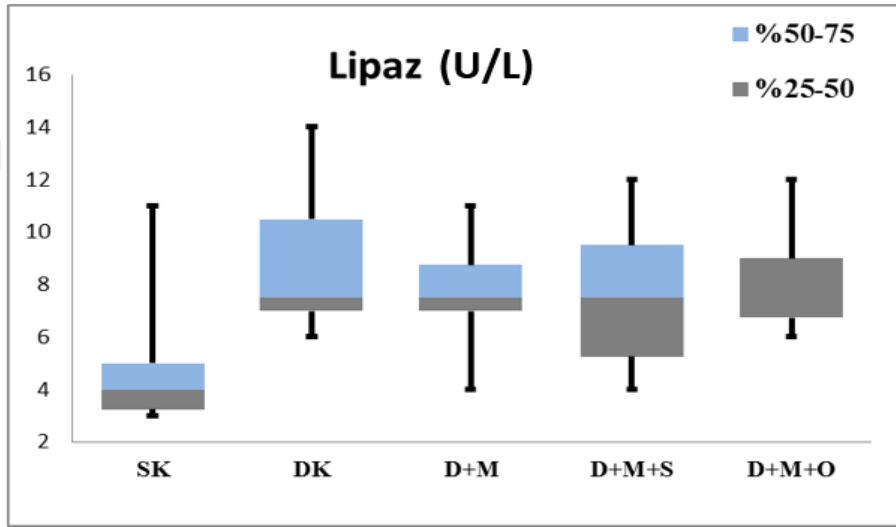
SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların Amilaz değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Amilaz değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans

homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,993$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların Amilaz değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik olan grupların Amilaz değerleri, sağlıklı kontrol grubunun Amilaz değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Diyabetik olan grupların Amilaz değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.10. Gruplara ait Lipaz Sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.22. Lipaz değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.24. Grupların Lipaz değerlerine ait deskriptif bilgiler

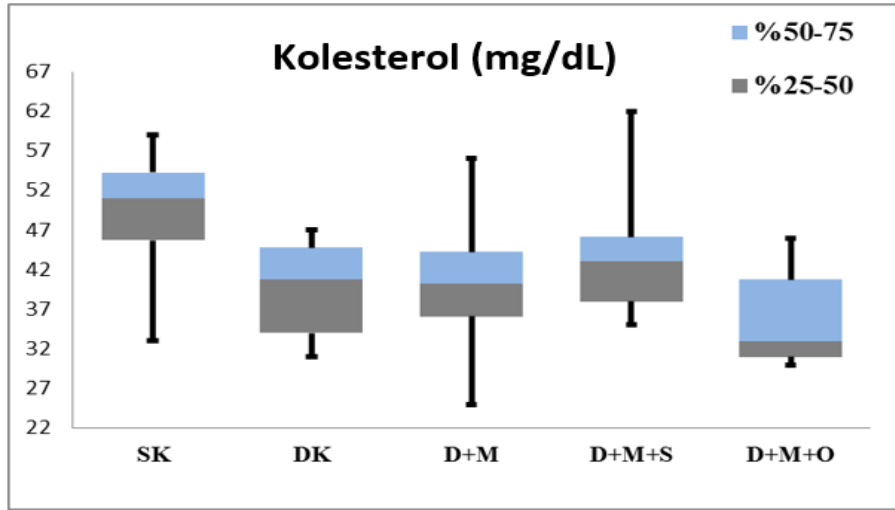
Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	4,70	2,36	0,75	3,01	6,39
DK	8,70	2,75	0,87	6,73	10,67
D+M	7,50	2,01	0,64	6,06	8,94
D+M+S	7,60	2,72	0,86	5,66	9,54
D+M+O	8,50	1,96	0,62	7,10	9,90

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların Lipaz değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Lipaz değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=0,814$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların Lipaz değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik kontrol grup ile Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grubunun Lipaz değerleri, sağlıklı kontrol grubunun Lipaz değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Lipaz değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.11. Gruplara ait Total Kolesterol Sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.23. Total Kolesterol değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.25. Grupların Total Kolesterol değerlerine ait deskriptif bilgiler

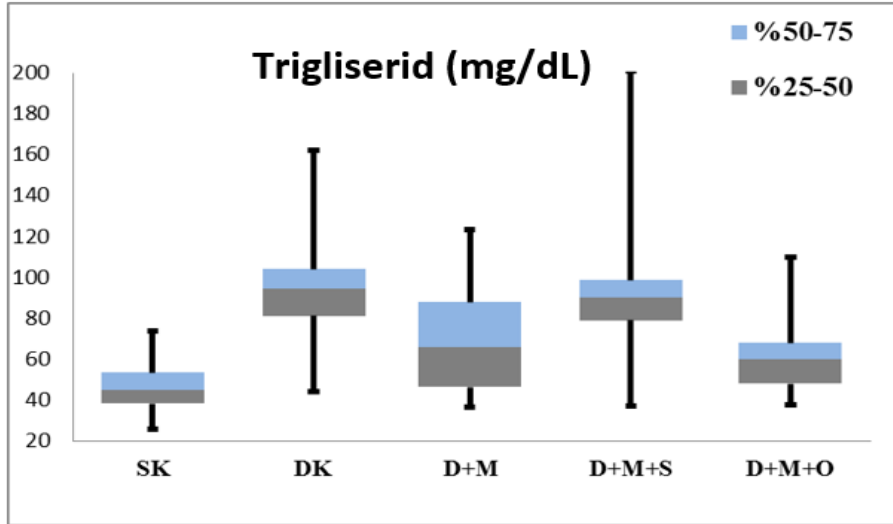
Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	49,60	7,66	2,42	44,12	55,08
DK	39,67	5,94	1,88	35,41	43,92
D+M	39,50	9,23	2,92	32,90	46,10
D+M+S	43,56	7,89	2,49	37,91	49,20
D+M+O	35,70	6,17	1,95	31,29	40,11

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların Kolesterol değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Kolesterol değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=0,142$ $p>0,05$). p değeri $0,05$ değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların Kolesterol değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik kontrol grubu, Metformin verilen diyabetik grup ile Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grubunun Kolesterol değerleri, sağlıklı kontrol grubunun Kolesterol değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Kolesterol değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.12. Gruplara ait Trigliserid Sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+M: Metformin verilen diyabetik grup, D+M+S: Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, D+M+O: Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.24. Trigliserid değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.26. Grupların Triglisericid değerlerine ait deskriptif bilgiler

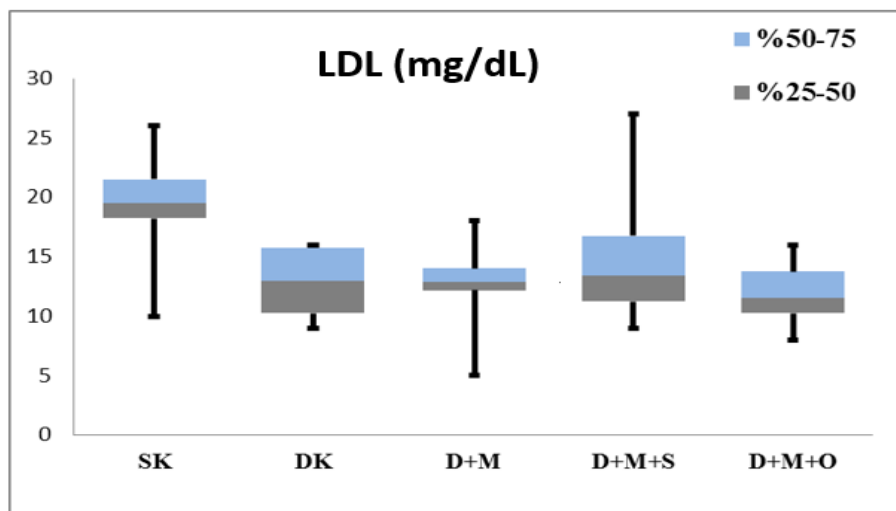
Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	45,90	14,29	4,52	35,67	56,13
DK	95,78	31,16	9,85	73,49	118,07
D+M	71,75	30,20	9,55	50,15	93,35
D+M+S	97,44	45,85	14,50	64,65	130,24
D+M+O	63,20	21,56	6,82	47,78	78,62

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların Triglisericid değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. Triglisericid değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,285$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların Triglisericid değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik kontrol grup ile Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grubunun Triglisericid değerleri, sağlıklı kontrol grubunun Triglisericid değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Triglisericid değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.13 Gruplara ait LDL sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.25. LDL değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.27. Grupların LDL değerlerine ait deskriptif bilgiler

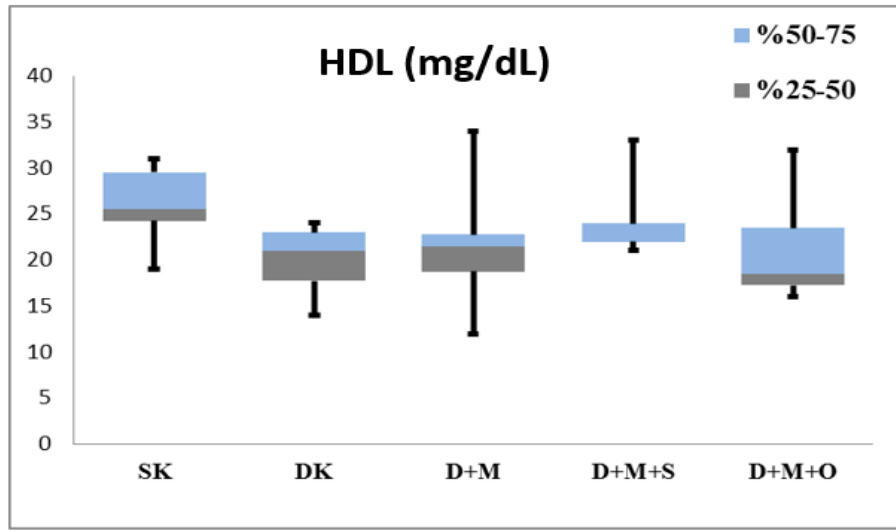
Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	19,30	4,14	1,31	16,34	22,26
DK	12,89	2,77	0,87	10,91	14,87
D+M	12,75	3,32	1,05	10,37	15,13
D+M+S	14,78	5,57	1,76	10,79	18,76
D+M+O	11,80	2,49	0,79	10,02	13,58

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların LDL değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. LDL değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,324$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların LDL değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; Diyabetik kontrol grubu, Metformin verilen diyabetik grup ile Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grubunun LDL değerleri, sağlıklı kontrol grubunun LDL değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). LDL değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.14. Gruplara ait HDL Sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.26. HDL değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.28. Grupların HDL değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	26,20	3,65	1,15	23,59	28,81
DK	20,30	3,30	1,04	17,94	22,66
D+M	21,20	5,87	1,85	17,00	25,40
D+M+S	23,78	3,71	1,17	21,13	26,43
D+M+O	20,60	5,02	1,59	17,01	24,19

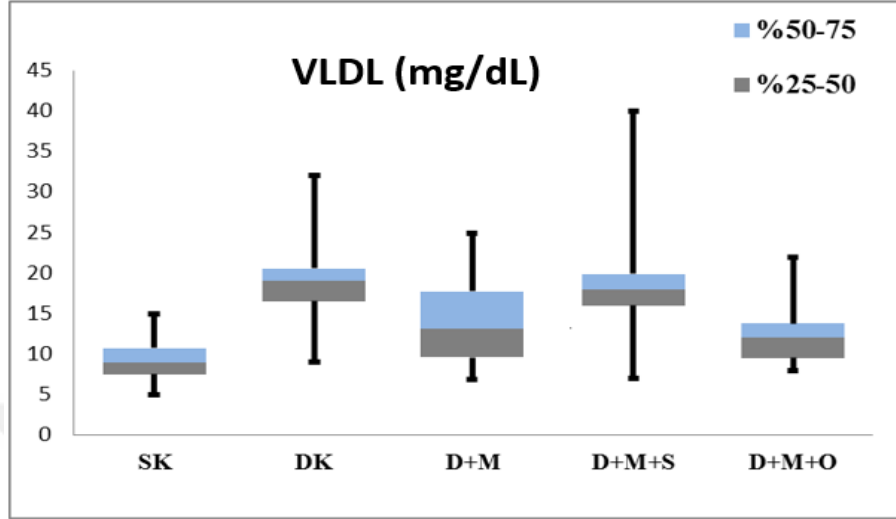
SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların HDL değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. HDL değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=0,540$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların HDL değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik kontrol grubun HDL değerleri, sağlıklı kontrol grubunun HDL değerlerinden

daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). HDL değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.15. Gruplara ait VLDL Sonuçları



SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Şekil 4.27. VLDL değerlerinin grup içi dağılımı

Tablo 4.29. Grupların VLDL değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
SK	9,10	3,00	0,95	6,96	11,24
DK	19,11	6,08	1,92	14,76	23,46
D+M	14,38	6,18	1,95	9,95	18,80
D+M+S	19,44	9,25	2,93	12,83	26,06
D+M+O	12,70	4,24	1,34	9,66	15,74

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların VLDL değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. VLDL değerleri açısından gruplarda normal dağılım olduğu saptandı. Varyans homojenliği Levene testi ile sınıandı ($F=1,353$ $p>0,05$). p değeri 0,05 değerinden yüksek olduğundan grupların karşılaştırmasında Post Hoc testi olarak Bonferroni testi kullanıldı.

Grupların VLDL değerlerinin Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; diyabetik kontrol grup ile Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grubunun VLDL değerleri, sağlıklı kontrol grubunun VLDL değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). VLDL değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.16. Gruplara ait HOMA-IR Sonuçları

Tablo 4.30. Grupların HOMA-IR değerlerine ait deskriptif bilgiler

Gruplar	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven aralığı		X^2	DF	P
				Alt değer	Üst değer			
SK	0,95	0,89	0,028	0,82	1,01			
DK	4,03	2,35	0,74	2,34	5,71			
D+M	3,49	1,77	0,56	2,22	4,75	15,852	4	0,003
D+M+S	4,15	2,12	0,67	2,63	5,67			
D+M+O	4,75	0,74	0,23	4,21	5,28			

SK: Sağlıklı Kontrol, **DK:** Diyabetik Kontrol, **D+M:** Metformin verilen diyabetik grup, **D+M+S:** Metformin+Sitagliptin verilen diyabetik grup, **D+M+O:** Metformin+Omarigliptin verilen diyabetik grup.

Grupların HOMA-IR değerleri, Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirildi. HOMA-IR değerleri açısından gruplarda normal dağılım olmadığı saptandı. Normal dağılım göstermeyen veriler için üç veya daha fazla bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda Kruskal Wallis H testi kullanıldı ($X^2 = 15,852$, $p=0,003$).

Grupların HOMA-IR Bonferroni testi karşılaştırılması sonucunda; sağlıklı kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

4.17. Gruplar Arasındaki Korelasyon Analizi

Tablo 4.31. Gruplar arasındaki korelasyon analizi

	Glukoz	Ağırlık	VKİ	Lee İndeksi	Nesfatin-1	İnsülin	25-OH Vit D	B12	ALT	AST	Amilaz	Lipaz	Kolesterol	TG	LDL	HDL	VLDL
Glukoz	1																
Ağırlık	-0,87**	1															
VKİ	-0,80**	0,89**	1														
Lee İndeksi	-0,59**	0,64**	0,91**	1													
Nesfatin-1	0,10	-0,09**	-0,15	-0,17	1												
İnsülin	-0,01	0,001	-0,02	-0,05	0,01	1											
25-OH Vit D	0,04	-0,13	-0,10	-0,05	0,35*	0,05	1										
B12	-0,13	0,05	0,07	0,09	0,11	-0,12	0,16	1									
ALT	0,55**	-0,54**	-0,47**	-0,31*	-0,34*	0,21	0,16	0,05	1								
AST	0,38**	-0,39**	-0,32*	-0,19	0,40**	0,18	0,21	0,10	0,95**	1							
Amilaz	-0,85**	0,69**	0,67**	0,52**	-0,12	0,03	-0,08	-0,002	-0,33*	0,21	1						
Lipaz	0,51**	-0,42**	-0,42**	-0,34*	-0,03	0,06	-0,06	-0,49**	0,30*	0,30*	0,30*	1					
Kolesterol	-0,53**	0,60**	0,60**	0,49**	-0,10	0,10	-0,05	0,13	-0,28*	-0,20	0,56**	-0,30*	1				
TG	0,42**	-0,29**	-0,25	-0,17	-0,03	0,14	-0,02	-0,05	0,32*	0,18	-0,32*	0,09	0,21	1			
LDL	-0,67**	0,69**	0,63**	0,46**	-0,09	0,09	-0,05	0,10	-0,27	-0,37**	0,67**	-0,33*	0,91**	0,11	1		
HDL	-0,46**	0,51**	0,50**	0,42**	-0,04	0,17	-0,04	0,20	-0,23	-0,29*	0,44**	-0,32*	0,91**	0,14	0,80**	1	
VLDL	0,42**	-0,29**	-0,25	-0,17	-0,02	0,14	-0,02	-0,06	0,32*	0,19	-0,32*	0,09	0,20	0,99**	0,10	0,13	1

** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır. * Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

Pearson korelasyon analizi sonucunda;

Açlık kan glukozu ile ALT, AST, lipaz, TG, VLDL arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,55^{**}$, $r=0,38^{**}$, $r=0,51^{**}$, $r=0,42^{**}$, $r=0,42^{**}$) belirlendi ($p<0,01$).

Ağırlık ile VKİ, Lee indeksi, amilaz, kolesterol, LDL, HDL arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,89^{**}$, $r=0,64^{**}$, $r=0,69^{**}$, $r=0,60^{**}$, $r=0,69^{**}$, $r=0,51^{**}$) belirlendi ($p<0,01$).

VKİ ile Lee indeksi, amilaz, kolesterol, LDL, HDL arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,91^{**}$, $r=0,67^{**}$, $r=0,60^{**}$, $r=0,63^{**}$, $r=0,50^{**}$) belirlendi ($p<0,01$).

Lee indeksi ile amilaz, kolesterol, LDL, HDL arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,51^{**}$, $r=0,49^{**}$, $r=0,46^{**}$, $r=0,42^{**}$) belirlendi ($p<0,01$).

Nesfatin-1 ile 25-OH Vitamin D arasında ($r=0,35^{*}$, $p<0,05$) ve Nesfatin-1 ile AST arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,40^{**}$, $p<0,01$) belirlendi.

ALT ile lipaz, TG, VLDL arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,30^{*}$, $r=0,32^{*}$, $r=0,32^{*}$) belirlendi ($p<0,05$). ALT ile AST arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,95^{**}$) belirlendi ($p<0,01$).

Amilaz ile kolesterol, LDL, HDL arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,56^{**}$, $r=0,67^{**}$, $r=0,44^{**}$) belirlendi ($p<0,01$).

Kolesterol ile LDL, HDL arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,91^{**}$, $r=0,91^{**}$) belirlendi ($p<0,01$).

TG ile VLDL arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,99^{**}$) belirlendi ($p<0,01$).

LDL ile HDL arasında pozitif korelasyon olduğu ($r=0,80^{**}$) belirlendi ($p<0,01$).

5. TARTIŞMA

Tüm diyabetik vakaların % 90-95'ini oluşturan T2DM, insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile karakterizedir. Sıklıkla aşırı kilo veya obezite eşlik eder. Hiperglisemi genellikle yavaş gelişir ve erken aşamalarda kan şekeri orta derecede yükselir. T2DM'de insülin direnci, başlangıçta artan insülin sekresyonu ile telafi edilir; bununla birlikte, insülin sekresyonunun bu uzun süreli aşırı uyarılması, zaman içinde β hücrelerinin aşamalı tükenmesine ve bozulmasına yol açar (Hansen et al., 2004; Lencioni et al., 2008; Szkudelski, 2012). T2DM'li hastalarda, insülin sekresyonunun ilk fazının ve hormon salınımının pulsatilitesinin de bozulduğu gösterilmiştir (Marchetti et al., 2006; Gredal et al., 2007; Szkudelski, 2012). Ayrıca, T2DM'li insanların pankreatik adacıklarında insülin, glukoz taşıyıcıları ve glukokinaz ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Pankreas adacıklarında oksidatif stresin ve adacık hücrelerinin apoptozunun, sağlıklı bireylere göre arttığı da bilinmektedir (Anello et al., 2005; Del Guerra et al., 2005; Marchetti et al., 2006).

T2DM'de, insülin direnci başlangıçta normoglisemiye korumak için artan insülin sekresyonu ile kompanse edilir. Bu kompensatör mekanizmanın, hem β hücrelerinin artmış salgılama fonksiyonunu hem de artan β hücresi kütlelerini kapsadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, zamanla aşırı insülin salgılanması, β hücrelerinin ilerleyen yetmezliğine yol açar, hücreler apoptoza uğrar ve β hücre kütlesi azalır (Prentki and Nolan, 2006). Bu bağlamda, streptozotosin STZ – NA ile indüklenen diyabette, rat pankreas adacıklarının durumu, insanlarda T2DM'de β hücre kütlelerinin azaldığı aşamaya karşılık gelir (Szkudelski, 2012).

T2DM tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte hipoglisemik ajanların kullanılmasını içerir. Metformin, çoğu T2DM hastasında tedavide ilk tercih edilen ilaçtır. Gerekli görülen durumlarda bir veya daha fazla hipoglisemik ilaç ve/veya insülin tedaviye eklenir (Ceriello et al., 2014). DPP-4 inhibitörleri, yetişkinlerde T2DM tedavisi için onaylanan bir oral diyabetik ilaç sınıfıdır. Bu ilaçlar, gıdaların oral alımından sonra glukoz homeostazından sorumlu bağırsak hormonları olan inkretin hormonları yoluyla etki eder (Kasina and Baradhi, 2022).

Çalışmamızda; STZ-NA ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda, tek başına metformin uygulanmasının, DPP-4 enzim inhibitörlerinden 2 ilaç örneği sitagliptin ve

omarigliptin'in metforminle kombine kullanımının, bazı biyokimyasal ve antropometrik parametreler üzerinde oluşturabileceği farklılar araştırıldı.

STZ-NA ile T2DM oluşturulan ratlarda, sitagliptinin tek başına ve metforminle birlikte uygulanması kilo alımına neden olmazken, sitagliptinin ve kombine tedavinin kan glukoz değerlerini düşürdüğü bildirilmiştir (Sharma et al., 2012). Zucker diyabetik yağlı (ZDF) sıçanlarda sitagliptin ve metforminin kombine tedavisi, monoterapi ile karşılaştırıldığında açlık glukozu ve tokluk plazma glukoz düzeylerini azalttığı saptanmıştır (Han et al., 2011). Erkek albino Wistar ratlarda tek doz STZ uygulamasıyla oluşturulan T1DM modelinde sitagliptin ile 2 haftalık tedavinin vücut ağırlığı, kan glukozu, insülin seviyeleri üzerinde bir etkisi olmamıştır (Marques et al., 2019). Tek doz STZ ile indüklenen diyabet modelinde, erkek albino Wistar ratlarla 8 haftalık bir çalışmada metformin grubu ve sitagliptin grubu, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vücut kütlesinde meydana gelen değişikliğin önemsiz olduğu, deney süresinin sonunda, metformin ve sitagliptin gruplarının açlık kan glukoz değerlerinin diyabetik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Abbas and El. Salem, 2018). Yüksek yağlı diyet ve STZ ile T2DM oluşturulan erkek Sprague Dawley ratlarda kalorileri aynı olan farklı diyetler sonrası metformin ve sitagliptinin etkileri incelenmiştir. Yüksek karbonhidrat grubunda sitagliptin, metformine kıyasla post prandial kan glukozunu düşürmede daha etkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek yağ grubunda, metforminin ve post prandial kan glukoz düzeylerini düşürmede daha güçlü olduğu fakat yüksek proteinli diyet grubunda post prandial kan glukoz seviyesini düşüremediği saptanmıştır. Karışık diyet grubunda ise metforminin post prandial kan glukozunu düşürmede daha etkili olduğu bildirilmiştir (Yang et al., 2016). Omarigliptinin 12 haftalık Faz 2b doz aralığı bulgu çalışmasında, doza bağlı 2 saatlik öğün sonrasında glukoz düşüşü, açlık plazma glukoz düşüşü, HbA1c azalması güvenlik profili sitagliptine benzer bulunmuştur (Sheu et al., 2015).

Yapılan 52 haftalık bir klinik çalışmada, insülin monoterapisi alan Japon hastalar 16 hafta boyunca, haftada bir kez 25 mg omarigliptin ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. 16. haftadan sonra, hastalar 36 haftalık bir dönem boyunca omarigliptine devam etmiş veya geçiş yapmışlardır. Omarigliptinin plaseboya kıyasla HbA1c ve açlık kan glukozunda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı azalmalar görülmüş, 52 haftaya kadar da glukoz düşürücü etkileri devam ettiği bildirilmiştir. 16.

haftadan 52. haftaya kadar sürede tedavi ile yeni bir güvenlik sinyali ortaya çıkmamıştır (Kadowaki et al., 2021).

Stabil dozda metformin (≥ 1500 mg/gün) kullanırken HbA1c konsantrasyonu $\geq \% 6,5$ ila $\leq \% 9,0$ olan T2DM hastaları, haftada bir kez 25 mg omarigliptin veya günde bir kez 100 mg sitagliptin almak üzere çift kör bir şekilde randomize edilmiştir. Hastalarda, haftada bir kez 25 mg omarigliptin veya günde bir kez 100 mg sitagliptin ilavesinin glisemik kontrolde benzer iyileşmelere yol açtığı görülmüştür. Her iki ajan da düşük hipoglisemi insidansı ile genel olarak iyi tolere edilmiştir (Goldenberg et al., 2017).

Japon hastalarda yürütülen, 24 haftalık çift kör, plasebo ve sitagliptin (50 mg/gün) kontrollü bir dönemi (çift kör dönem) ve ardından tüm hastaların omarigliptin (25 mg/hafta) aldığı 28 haftalık açık etiketli uzatma dönemini (açık etiketli dönem) içeren bir faz III çalışmasının sonuçlarına göre; 24 haftalık tedaviden sonra, omarigliptin 2 saatlik post prandial glukoz (PPG) düzeylerinde plaseboya kıyasla daha fazla azalma sağlamıştır. Sitagliptin ve omarigliptin tedavisi 2 saatlik PPG’de benzer azalmalar sağlamıştır. Açlık plazma glukoz düzeyleri açısından da omarigliptin plaseboya kıyasla daha fazla düşüş sağlamıştır. Sitagliptin ve omarigliptin tedavisi açlık plazma glukoz düzeylerinde benzer düşüşler sağlamıştır. Omarigliptin ve sitagliptin tedavi gruplarında vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik olmazken, plasebo grubunda vücut ağırlığında başlangıçtan itibaren küçük bir azalma olmuştur (Gantz et al., 2017).

Bir diğer çalışmada sitagliptin alan T2DM’li hastalara omarigliptin uygulanmış ve omarigliptine geçmeden önce ve sonra etkinlik, güvenlik ve hasta memnuniyeti araştırılmıştır. Omarigliptine geçildikten sonra vücut ağırlığı ve VKİ’deki değişiklikler anlamlı bulunmamıştır. Hastalarda memnuniyet önemli ölçüde artarken, tedaviye uyum önemli ölçüde artmıştır. Çalışma sonucu sitagliptin alan hastaların % 90’ının omarigliptine geçmeyi seçtiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, omarigliptine geçildikten sonra hasta memnuniyeti ve uyumu iyileşmiştir (Suzuki et al., 2018).

İdame hemodiyaliz uygulanan T2DM hastalarda omarigliptin ile linagliptin karşılaştırılıp etkinliği incelenmiştir. omarigliptin grubunda tek bir hemodiyaliz seansından sonra kan glukozu değerlerinde daha fazla azalma olduğu ortaya konulmuştur. Çalışma hemodiyaliz hastalarında haftada 1 kez alınan omarigliptin ile

tedavi uyumunun iyi bir şekilde sürdürebileceğini öne sürmüştür (Yoshizawa et al., 2021).

Çok merkezli bir faz çalışmasında, DPP-4 inhibisyonunun ortalama oranı, haftada bir 25 mg'lık omarigliptin dozunu takiben 12. haftada başlangıca kıyasla % 80,7 olmuştur (Sheu et al., 2015).

Çalışmamızda antidiyabetik ilaç tedavisi alan grupların açlık kan glukoz düzeylerinin diyabetik kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmakla beraber, bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). En fazla azalma ilk haftada D+M+O grubunda gözlenirken, 2. haftada D+M, 3. ve 4. haftalarda ise D+M+S grubunda görülmüştür. Literatürde 30 farklı STZ-NA kombinasyonu (Szkudelski, 2012), ve yine çok çeşitli metformin ve sitagliptin dozlarının kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Kan glukoz değerleri üzerine istenilen düşüşün elde edilememesinin nedenlerinden biri dozlardaki farklılıklar olabilir. İlaç uygulama süremiz 28 gün ile kısıtlı olduğu için, yapılacak daha uzun süreli çalışmalarla ilaç etkinlikleri daha iyi değerlendirilebilir.

Lee indeksi ratlarda obezite belirteci olarak kullanılmaktadır. Lee indeksi ile vücut yağ yüzdesi arasında korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (Simson and Gold, 1982). Çalışma sonunda Lee indeksi ve VKİ sonuçlarında paralel veriler elde edilmiştir. Diyabetik grupların hepsinde deney sonunda ağırlık, VKİ, Lee indeksi değerlerinde azalmalar görülmüştür.

VKİ değerleri SK grubuna göre tüm diyabetik gruplarda anlamlı derecede azalmıştır ($p<0,05$). Diyabetik gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Lee indeksi açısından; ilaç tedavisi alan diyabetik gruplarının tümündeki azalma SK grubuna göre anlamlıdır ($p<0,05$).

Nesfatin-1'in, kemirgen ve insan pankreasında insülin ile ko-lokalize olması, glukoz homeostazının düzenlenmesinde rol oynadığını düşündürmektedir (Foo et al., 2010). *In vitro* çalışmalar, Nesfatin-1'in preproinsülin mRNA'sının ekspresyonunu arttırdığını (Gonzalez et al., 2011) ve L-tipi kanallar yoluyla glukoz ile indüklenen insülin salınımını stimüle ettiğini göstermiştir (Nakata et al., 2011). Nesfatin-1'in bozulmuş glukoz metabolizması koşulları altında antihiperglisemik bir etki gösterdiği bildirilmektedir (Su et al., 2010). Ayrıca beyindeki insülin duyarlılığını düzenleyici (Yang et al., 2012) ve hiperglisemiye yanıt olarak β -hücrelerinde insülin salınımını

artırıcı bir etki gösterebilmektedir (Nakata et al., 2011). Nesfatin-1 beyin-kan bariyerini geçebildiğinden (Pan et al., 2007) ve hipotalamik Nesfatin-1 gıda alımını önemli ölçüde engelleyebildiğinden (Oh-I et al., 2006), diyabetik polifajinin dolaşımdaki Nesfatin-1 seviyelerinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Li et al., 2010).

Yapılan bir çalışmada açlık Nesfatin-1 düzeylerinin T2DM hastalarında sağlıklı deneklere ve T1DM hastalarına göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. T2DM hastalarında açlık plazma Nesfatin-1 seviyesindeki önemli düşüşün bozulmuş insülin duyarlılığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Li et al., 2010).

Başka bir çalışmada ise yeni tanı konulmuş T2DM'li hastalarda, glukoz toleransı bozulmuş hastalarda ve normal glukoz toleransı olan hastalarda plazma Nesfatin-1 düzeyleri ölçülmüş; hem yeni tanı konulan hem de glukoz toleransı bozulan hastalarda normal kontrollere kıyasla plazma nesfatin-1 düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği saptanmıştır (Zhang et al., 2012).

Antidiyabetik ilaç kullanan ve kullanmayan T2DM hastası insanların karşılaştırıldığı bir çalışmada, ilaç kullanmayanlarda dolaşımdaki NUCB2/ Nesfatin-1 düzeylerinin arttığı ve ilaçla birlikte dolaşımdaki NUCB2/Nesfatin-1 düzeylerinin azaldığı belirlenmiş, bu azalmanın ve bu farklılığın metabolik durum veya tedaviden kaynaklanıp kaynaklanmadığını ayırt etmek için ek çalışmaların gerekli olduğu belirtilmiştir (Zhai et al., 2017).

Gebeliğin üçüncü trimesterinde yürütülen bir çalışmada, sağlıklı gebelere kıyasla gestasyonel diyabetli gebelerde serum ve göbek kordonunda NUCB2/ Nesfatin-1 konsantrasyonlarının ve deri altı yağındaki immünoekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Zhang et al., 2017). Buna karşılık, yeni tanı konulmuş gestasyonel diyabetli hastalarda serum NUCB2/Nesfatin-1 seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir (Ademoglu vd., 2017). Gebeliğin 24. ve 29. haftalarında yapılan başka bir çalışmada, gestasyonel diyabetli 153 kadından oluşan grupta, gebelik komplikasyonu olmayan 84 gebeye kıyasla, dolaşımdaki NUCB2/Nesfatin-1 düzeylerinin azaldığı bulunmuştur. Bu veriler, NUCB2/Nesfatin-1'in GDM'nin erken teşhisi için potansiyel bir yeni biyobelirteç olduğunu göstermektedir (Mierzyński et al., 2019).

C57BL/6J fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada akut oral 300 mg/kg metformin uygulamasının mide boşalmasını yavaşlattığı, öğün miktarını azalttığı, vagal afferentlerden bağımsız olarak kaudal beyin sapında c-Fos ekspresyonunu aktive ettiği, beyin sapı nesfatin-1 nöronlarını aktive ettiği bildirilmiştir (Rouquet et al., 2014).

T2DM modeli olan Goto-Kakizaki sıçanlardaki pankreatik NUCB2/Nesfatin-1 peptid ekspresyonu Wistar ratlara kıyasla daha düşükken, serum NUCB2/Nesfatin-1 seviyelerinin benzer olduğu bildirilmiştir (Foo et al., 2010). Ayrıca, T2DM hastalarında pankreatik adacık NUCB2 mRNA'sı azaldığı gösterilmiştir. (Riva et al., 2011). Bununla birlikte, STZ ile indüklenen T2DM'li farelerde, plazma NUCB2/Nesfatin-1 seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (Dong et al., 2013).

DPP-4 inhibitörlerinden saksagliptinin Nesfatin-1 salgısını düzenleme ve T2DM'de insülin direncini ve metabolik profilleri iyileştirme üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada saksagliptinin başlangıç düzeyi ile karşılaştırıldığında Nesfatin-1 salgısını anlamlı şekilde artırdığı bildirilmiştir (Chen et al., 2018). Bu çalışmaya paralel olarak, çalışmamızda DPP-4 inhibitörlerinin verildiği 4. ve 5. grupların Nesfatin-1 düzeylerinin DK grubuna göre yükseldiği, bu yükselmenin sitagliptin verilen 4. grup için önemli olmadığı ($p>0,05$), omarigliptin tedavisinin ise Nesfatin-1 düzeylerini DK grubuna kıyasla belirgin olarak artırdığı saptanmıştır ($p<0,05$).

Yüksek yağlı diyet ve STZ ile T2DM oluşturulan yetişkin erkek albino ratlarda, sitagliptin, metformin ve her ikisinin kombine kullanımının etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, kombine tedavinin, kontrol grubuna kıyasla serum insülin seviyesinde anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (Shawky et al., 2019).

Zucker diyabetik yağlı (ZDF) sıçanlarda sitagliptin ve metforminin kombine tedavisinin etkilerinin araştırıldığı çalışmada, kombine tedavinin insülin sekresyonunu, küçük adacıkların oranını ve insülin boyanmasının yoğunluğunu artırdığı bildirilmiştir (Han et al., 2011).

Erkek Sprague Dawley sıçanlarda STZ ile indüklenen ağır diyabetin ve STZ-NA ile indüklenen hafif diyabetin, özelliklerini karşılaştırmak ve antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkilerini araştırmak için oluşturulan bir çalışmada; STZ ile indüklenen ağır diyabette, pankreatik insülin içeriğinin normal sıçanlardakinin

yaklaşık % 10'una düştüğü gösterilmiştir. Buna karşılık, STZ-NA ile indüklenen hafif diyabet modelinde pankreatik insülin içeriği normal seviyelerin yaklaşık % 50'si kadarı olduğu bildirilmiştir (Tahara et al., 2008).

İnsülin düzeyleri açısından en yüksek değerin DK grubunda olduğu görülmekle birlikte, çalışma gruplarının insülin verileri arasında bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$).

Yaptığımız çalışmada ratlara D vitamini takviyesi yapılmaksızın deney sonunda 25-OH D vitaminleri düzeyleri ölçülmüş, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bununla beraber D vitamini takviyesinin, başlangıçta D vitamini statüsü düşük olan ve T2DM geliştirme riski yüksek olan bireylerde, T2DM gelişme riskini azaltabileceğini düşünülmektedir (Sacerdote et al., 2019). Yapılan bir çalışmada, 8 hafta boyunca 10.000 IU/gün D3 vitamini takviyesinin, prediyabetli 8 kişide akut insülin cevabında belirgin bir azalmaya ve insülin duyarlılığında anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (Nazarian et al., 2011). Başka bir çalışmada başlangıçtaki serum 25-OH D vitamini (38.0 ± 12.6 nmol/L) olan T2DM'li kişilerde D vitamini takviyesinin insülin duyarlılığı ve sekresyonu üzerindeki etkileri incelenmiş, ortalama serum 25-OH D vitamini düzeyleri 4 haftada $96,9 \pm 18,3$ 'e ve 6 ay sonra $53,7 \pm 9,2$ 'ye yükselmesine rağmen, muhtemelen hastaların D vitamini depoları başlangıçta dolu olduğu için, insülin duyarlılığı/salgısı veya glisemik kontrolde önemli bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Gulseth et al., 2017). 2000 IU/gün D vitamini alan 25 postmenopozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, insülin direnci veya glisemi üzerinde herhangi bir etki bildirilmemiştir (Nilas and Christiansen, 1984). Ek olarak bir meta analizde D vitamini eksikliği/yetersizliği ile diyabetik periferik nöropati (DPN) arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Beyaz ve Asya kökenli kişilerde nöropatisi olan ve olmayan diyabetli kişiler arasındaki ortalama serum 25-OH D vitamini değerlerinde anlamlı bir fark görülmüştür. Düşük D vitamini düzeylerinin diyabetik periferik nöropati ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Qu et al., 2017). Bir başka meta analiz sonucunda, D vitamini eksikliği olan kişilerde diyabetik retinopati riski anlamlı olarak artmış ve diyabetik retinopatide serum 25-OH D vitamini düzeylerinde azalma bulunmuştur (Luo et al., 2017). Herrmann vd.'nin yaptığı çalışmada, daha düşük D vitamini seviyelerinin daha fazla makrovasküler/mikrovasküler komplikasyon oluşum riski ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (Herrmann et al., 2015).

T2DM’li albino erkek ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamininin tek başına veya metformin ile kombinasyon halinde oral olarak verilmesinin, iskelet kaslarında insülin duyarlılığını arttırdığı, T2DM’li sıçanlarında kas atrofisi ve inflamasyonla birlikte metabolik komplikasyonların devam ettiği bildirilmiştir. Tek başına metformin ile yeteri kadar kontrol edilmeyen T2DM’li ratlarda ek olarak D vitamini verilmesinin insülin direnci üzerinde yararlı etki gösterdiği belirtilmiştir (Amin et al., 2018).

Berchtold ve arkadaşları ilk kez 1969’da metforminin gastrointestinal sistemde B12 vitamini emilimini azaltarak, vitamininin eksikliğine neden olabileceğini bildirmişlerdir (Berchtold et al., 1969). Hastaların ortalama % 6 ila % 30’unun metformin nedeniyle B12 vitamini eksikliği gösterebileceği bildirilmiştir (Kos et al., 2012; Reinstatler et al., 2012).

Ek olarak, bazı çalışmalar serum B12 vitamini seviyelerinin metformin kullanımının süresi ve dozu ile ters ilişkili olduğunu bildirmiştir (Beulens et al., 2015; Ko et al., 2014; Sato et al., 2013; Wile and Toth, 2010). Amerikan Diyabet Derneği tedavi kılavuzları artık metformin alan diyabetli hastalarda B12 vitamini düzeylerinin düzenli olarak izlenmesini önermektedir (Kim et al., 2019).

Her ne kadar metformine bağlı B12 vitamini eksikliğinin klinik önemi tartışmalı olsa da, B12 vitamininin eksikliğinin tipik belirtileri megaloblastik anemi ve periferik sinir hasarıdır (Andrès et al., 2002; Mazokopakis and Starakis, 2012). Periferik sinir hasarının tedavi edilmediği durumlarda, diyabetik periferik nöropati (DPN) şiddetlenerek ciddi ve kalıcı sinir hasarına yol açabilir (Ahmed et al., 2017). Bu nedenle, metformin tedavisi altında B12 eksikliğinin gelişmemesini sağlamak klinik olarak tavsiye edilmektedir (Kim et al., 2019).

Vitamin B12-intrinsik faktör kompleksinin emilimi kalsiyuma bağlıdır. Metforminin terminal ileumda kalsiyum bağımlı pompa üzerinden etki göstererek emilimi engellediği düşünülmektedir. Diyetle kalsiyum takviyesinin B12 vitamininin metformin kaynaklı malabsorpsiyonunu tersine çevirdiğine dair kanıtlar bu hipotezi desteklemektedir (Hu et al., 2016; Onel et al., 2016).

B12 vitamini düzeyleri açısından gruplar incelendiğinde beklenildiği gibi metformin verilen diyabetik gruplarda B12 vitamin düzeylerinde düşüş gözlenmekle beraber bu düşüş istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,05$).

Cam vd.'nin (2019) STZ-NA (55 mg/kg- 100mg/kg) ile diyabet oluşturulan ratlarda yaptıkları çalışmada; deney grupları arasında AST düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmazken, diyabetik ratlarda ALT düzeylerinde belirgin bir artış kaydedilmiştir (Cam vd., 2019).

T2DM'li non-alkolik steatohepatitli hastalarda sitagliptin ile bir yıllık tedavinin karaciğer üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, ALT ve AST değerlerinde anlamlı bir azalma görülmüştür (Yılmaz vd., 2012).

Omarigliptin ve trelagliptin ile yapılan bir çalışmada, AST veya ALT düzeylerinde her iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmediği bildirilmiştir (Tosaki et al., 2017).

Serum ALT ve AST seviyelerindeki artış hepatoselüler nekrozun belirteçleridir. Çalışmamızda ALT seviyeleri açısından DK ve D+M+O gruplarında SK grubuna göre belirgin bir artış görülmüştür ($p<0,05$). Diğer gruplardaki artış istatistiksel açıdan önemsiz olmakla birlikte diyabetik olup tedavi alan gruplarda hepatik koruyuculuğun en fazla sitagliptin verilen grupta olduğu gözlenmiştir. AST düzeyleri açısından da sadece DK grubundaki artış SK grubuna göre anlamlı olmakla birlikte ($p<0,05$); tedavi edilen diyabetik gruplar içinde sitagliptin verilen grubun hepatik nekrozu en aza indirdiği görülmektedir.

Serum lipazı, esas olarak asiner hücreler tarafından üretilen önemli bir pankreatik enzimdir. Serum lipazının ölçümü, özellikle alkole bağlı pankreatitte gelişmiş duyarlılığı nedeniyle pankreatit için bir biyobelirteç olarak amilazdan daha fazla tercih edilmektedir. İki haftaya kadar kalıcı yükselmesi, amilaza göre daha geniş bir tanı penceresi oluşturur (Ismail and Bhayana, 2017).

Akut pankreatit tanısı için gerekli kriterler; karın ağrısı, serum amilaz veya lipaz düzeyinin (veya her ikisinin) normalin üst sınırının 3 katından yüksek olması ve karakteristik bilgisayarlı tomografi bulgularıdır. Akut pankreatitin en yaygın nedenleri safra taşı ve alkol alımı (vakaların % 70 ila % 80'i); hipertrigliseridemi, duktal obstrüksiyon, travma, hiperkalsemi, ilaçlar ve idiyopatik faktörlerdir. Akut pankreatit ile en sık ilişkilendirilen ilaçlar arasında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, hidroksimetilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörleri, antienfektif ajanlar (tetrasiklin, metronidazol, ve izoniazid), immün modülatörler (azatioprin ve merkaptopürin), aminosalisilatlar (sulfasalazin, olsalazin

ve mesalamin), nöropsikiyatrik ajanlar (valproik asit), hormonlar (östrojen) ve analjezikler (kodein ve sulindak) bulunmaktadır (Anderson and Trujillo 2010). Bu ilaçların çoğu, diyabetli hasta popülasyonunda hipertansiyon ve hiperlipidemi prevalansının yüksek olması nedeniyle birlikte kullanılmaktadır (Lando et al., 2012).

T2DM'li 90 hastada GLP-1 reseptör agonisti (eksenatid) ve DPP-4 inhibitörlerinin (sitagliptin ve saksagliptin) serum amilaz ve serum lipaz düzeyleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, GLP-1 reseptör agonisti veya DPP-4 inhibitörleri kullanan diyabetli hastalarda serum lipaz seviyelerinin serum amilazdan daha fazla arttığı gözlemlenmiştir. Serum lipaz seviyelerinde artış görülen 31 hastanın çoğunda ilaç kullanımı kesildikten sonra pankreatik enzim değerleri normale dönmüştür. İncretin tedavisi alan 90 hastadan anormal pankreatik enzimleri olan 32 hasta ve pankreatik enzim yüksekliği olmayan 58 hastanın, daha önce pankreatit ile ilişkilendirilmiş olan antihipertansif ajanlar ve lipid düşürücü ajanları kullandığı bildirilmiştir. DPP-4 inhibitörlerinin kullanımıyla (% 39) ilişkili serum amilaz veya serum lipaz (veya her ikisi) seviyelerinde artış oranı GLP-1 reseptör agonisti kullanımıyla (% 25) ilişkili olandan daha yüksek bulunmuştur. Yüksek serum lipaz seviyesinin gerçek pankreas hasarına mı bağlı olduğu yoksa lipazın idrarla atılmasındaki azalmanın bir sonucu mu olduğu bilinmemektedir (Lando et al., 2012).

Metformin ile tedavi edilen T2DM hastaları, omarigliptin ve sitagliptin gruplarına randomize edilmiştir. Hem sitagliptin hem de omarigliptin gruplarındaki hastalarda lipaz enzim üst normal sınır değerinde küçük artışlar gözlenmiştir. Her iki tedavi grubunda da bildirilen veya doğrulanmış pankreatit vakası olmamıştır (Goldenberg et al., 2017).

Akpan vd.'nin (2014) 65 mg/kg dozlu STZ ile oluşturdukları T1DM modelinde diyabetik ratların pankreatik serum amilaz seviyelerinin kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde daha yüksek olduğunu saptamışlardır (Akpan et al., 2014).

Dehidroaskorbik asit ve alloksan ile diyabet oluşturulan bir başka çalışmada da diyabetik grupların amilaz seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düştüğü bildirilmiştir (Snook, 1968).

60 mg/kg STZ kullanılarak oluşturulan diyabet modelinde de, amilaz mRNA'sının diyabetik asiner hücrelerde kontrole kıyasla önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Bu değişimin nedeni olarak STZ ile indüklenen diyabette pankreatik asiner

hücrelerdeki amilaz için gerekli serbest kalsiyum konsantrasyonunun ve gen ifadesinin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (Patel et al., 2006).

T2DM'nin erkek Zucker diyabetik yağlı (ZDF) sıçan modelinde yapılan bir araştırmada sitagliptin tedavisinin, kalitatif histopatoloji değerlendirmesine dayalı olarak pankreatit veya pankreas üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye neden olmadığı saptanmıştır. Metformin tedavisinin de pankreas üzerinde olumsuz etkileri olmadığı görülmüştür (Forest et al., 2014).

Erkek obez diyabetik ZDF (fa/fa) ratlara 6 hafta boyunca sitagliptin verildiği bir çalışmada, sitagliptinin antiapoptotik, anti-inflamatuvar, pro-anjiyojenik ve pro-proliferatif gibi sitoprotektif özellikleri sayesinde β -hücre disfonksiyonunu ve pankreatik hasar gelişimini önlediği bildirilmiştir (Mega et al., 2014).

Çalışmamızda diyabetik grupların tamamında SK grubuna göre amilaz düzeylerinde belirgin bir azalma olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Lipaz seviyeleri açısından SK grubuna göre DK ve D+M+O gruplarında anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,05$). Tedavi alan diyabetik grupların lipaz düzeylerinin DK grubuna kıyasla lipaz enzimi düzeylerinin daha düşük olduğu görülmekle birlikte; bu düşüş anlamsızdır ($p>0,05$).

T2DM, HDL kolesterolün azalması, trigliseridden zengin lipoprotein konsantrasyonlarının artması, HDL, LDL ve VLDL partiküllerinin boyut ve bileşimindeki anormallikler dâhil olmak üzere dolaşımdaki lipoproteinlerin spesifik anormallikleri ile karakterizedir (Anfossi et al., 2010).

Yüksek yağlı diyet ve STZ ile oluşturulan T2DM modelinde, sitagliptin, metformin ve her ikisinin kombine kullanımının etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada tedavi süresinin sonunda, sitagliptin, metformin ve her ikisinin kombinasyonu, tedavi edilen tüm gruplarda total kolesterol ve trigliserid seviyelerini tedavi edilmeyen gruba kıyasla önemli ölçüde düzeltmiştir. Tek başına sitagliptin tedavisi, metforminle tedavi edilen ratlara kıyasla kolesterol seviyelerinde hafif ama anlamlı bir iyileşme sağlamıştır (Shawky et al., 2019).

Kronik düşük doz sitagliptinin, Zucker diyabetik yağlı (ZDF) ratlarda, kolesterol ve trigliserid değerlerinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Mega et al., 2011).

Yine Zucker diyabetik yağlı (ZDF) ratlarda yapılan bir çalışmada, 6 hafta boyunca uygulanan sitagliptinin total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde azalmayı teşvik ettiği bildirilmiştir (Ferreira et al., 2010).

Erkek albino Wistar ratlarda tek doz STZ uygulamasıyla oluşturulan T1DM'de sitagliptin ile 2 haftalık tedavide gruplar arası (kontrol, diyabetik kontrol, diyabetik+sitagliptin) serum trigliserid seviyelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemesine rağmen, total kolesterol seviyeleri diyabetik sıçanlarda daha yüksek bulunmuştur (Marques et al., 2019).

Erkek albino Wistar ratlarla tek doz STZ ile indüklenen diyabette sitagliptin ve metformin ile tedavi edilen gruplarda diyabetik kontrol grubuna kıyasla hem trigliserid hem de total kolesterol seviyelerinde anlamlı düşüş görülürken, HDL seviyelerinin anlamlı derecede daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Abbas and El. Salem, 2018).

Yüksek yağlı diyet ve STZ ile T2DM oluşturulan modelde erkek Sprague Dawley ratlarda eşit kalori değerlerine sahip olan farklı diyetler uygulanan gruplarda yüksek yağ grubunda ve yüksek protein gruplarında metforminin trigliserid düzeylerini düşürmede daha güçlü olduğu saptanmıştır. Karışık diyet grubunda ise trigliserid üzerinde sitagliptin ile benzer bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Yang et al., 2016).

Yüksek yağlı diyet ve STZ (40 mg/kg) enjeksiyonu ile T2DM oluşturulan erkek Sprague Dawley ratlara, düşük doz sitagliptin (5 mg/kg/gün) ve yüksek doz sitagliptin (10 mg/kg/gün) uygulaması yapılan bir çalışmada, 16 haftalık deney sonunda, HDL düzeylerinin diyabetik kontrol grubuna göre sitagliptin verilen her iki grupta da arttığı, yüksek doz sitagliptin grubunda daha fazla artış gösterdiği, fakat bu artışın anlamsız olduğu grlmştir. LDL düzeyleri açısından da diyabetik kontrol grubuna göre sitagliptin uygulmasının her iki grupta da LDL düzeylerini azalttığı, daha fazla azalmanın yüksek doz sitagliptin grubunda olduğu fakat bu azalmanın da anlamsız olduğu belirlenmiştir (Liu et al., 2020).

Yüksek yağlı diyet ve STZ (45 mg/kg) enjeksiyonu ile T2DM oluşturulan Wistar ratlarda 4 haftalık bir çalışmada metformin ve sitagliptin uygulamasının diyabetik kontrole göre LDL düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı, HDL düzeyleri üzerinde etkisiz olduğu grlmştir (Saad et al., 2015).

Hastalara omarigliptin ve trelagliptin verilen bir çalışmada; LDL düzeylerinin her iki grupta da azaldığı, ancak HDL veya trigliserid düzeylerinde her iki grupta da anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Tosaki et al., 2017).

İnsülinin azalan etkilerinin yağ dokusundan karaciğere lipid birikiminde artışa yol açtığı teorize edilmiştir. Kan glukozundaki yükselmeler karaciğerde yağ birikimini daha da artırarak VLDL üretiminin artmasına ve diyabetle ilişkili beklenen hiperlipidemiye yol açabilir (Casso and Farzam, 2023).

Metformin -muhtemelen insülin duyarlılığını artırarak- yağ dokusunda lipolizi inhibe eder, hepatositlerde trigliserid sentezlemek için kullanılan dolaşımdaki serbest yağ asitlerini azaltır. Sentezlenen trigliseridler VLDL partiküllerinde toplanırlar. Sonuç olarak, metformin karaciğerden VLDL üretimini azaltır ve total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseridlerde ılımlı bir düşüşe neden olarak dolaşımdaki lipoproteinlerin yapısını iyileştirir (Anfossi et al., 2010). Metformin tedavisi, VLDL sentezinin azalması ve klerensinin artmasının bir sonucu olarak sıklıkla dolaşımdaki trigliseritlerin azalmasıyla ilişkilendirilir (Correia et al., 2008).

Çalışmamızda diyabetik kontrol grubuna göre total kolesterol, trigliserid ve LDL ve VLDL düzeylerini azaltma bakımından en etkili tedavinin omarigliptin verilen grupta olduğu görülmekle birlikte bu azalmalar istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. HDL düzeyleri açısından bakıldığında da; tedavi edilen tüm diyabetik grupların değerlerinin diyabetik kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmekle birlikte, istatistiksel açıdan anlamsızdır ($p>0,05$).

İnsülin direnci (HOMA-IR) ilk olarak 1985 yılında Matthews vd. tarafından geliştirilen, glukoz ve insülin arasındaki etkileşim dinamiklerini belirleyen bir modeldir (Matthews et al., 1985). Bu yöntem, karaciğer ve pankreas β hücreleri arasında geri bildirim olduğunu varsayarak insülin direncini ölçer. Glukoz konsantrasyonu karaciğerde insüline bağımlı glukoz üretimi ile düzenlenirken, insülin seviyeleri pankreas β hücrelerinin glukoz konsantrasyonlarına verdiği yanıtı bağıdır. Bu nedenle, glukozla uyarılan insülin salgılanmasına verilen yanıtın azalması, β hücresi işlevindeki bir eksikliği yansıtır. İnsülin direnci, insülinin karaciğerdeki glukoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisinin azalmasıyla gözlemlenebilir (Tahapary et al., 2022). Homa-IR değeri ≥ 2.5 olduğunda insülin direncinin geliştiği kabul edilmektedir (Orhan vd., 2019). Çalışmamızda HOMA-IR verileri açısından, SK grubuna kıyasla

diyabet oluşturulan tüm grupta da anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0,05$). Diyabetik grupların HOMA-IR düzeylerinin $>2,5$ olduğu göz önüne alındığında; diyabetik grupların hepsinde insulin direncinin geliştiği tespit edilmiştir.



6. SONUÇ

STZ- NA ile diyabet oluşturulan ratlarda metformin ve metformine kombine kullanılan DPP-4 inhibitörlerinin (sitagliptin ve omarigliptin) serum Nesfatin-1, insülin, B12 vitamini, D vitamini, bazı biyokimyasal enzim düzeyleri ve lipid profili üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmanın sonuçları aşağıdaki gibidir:

Açlık kan glukoz değerleri açısından 28 gün boyunca yapılan 5 ölçümde diyabetik grupların glukoz düzeyleri SK grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Diyabetik olan grupların açlık kan glukozu değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ağırlık, VKİ ve Lee indeksi açısından diyabetik olan grupların değerleri, SK grubunun değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Diyabetik olan grupların ağırlık, VKİ ve Lee indeksi arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Nesfatin-1 değerleri açısından bakıldığında 5. grubun Nesfatin-1 değerleri, 2. grubun değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Nesfatin-1 değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($P>0,05$).

İnsülin, 25-Dihidroksi Vitamin D ve B12 vitamini değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

ALT değerleri açısından SK grubunun değerlerinin 2. ve 5. grubun değerlerinden düşük bulunmuştur ($p<0,05$). SK grubunun AST değerleri 2. gruptan daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tüm diyabetik grupların amilaz değerleri, SK grubunun amilaz değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Diyabetik grupların amilaz değerleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

2. grup ile 5. grubun lipaz değerleri, SK grubunun lipaz değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Lipaz değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

DK grubu, 3. grup ile 5. grubun total kolesterol değerleri, sağlıklı kontrol grubunun Kolesterol değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Total

Kolesterol değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

2. grup ile 4. grubunun trigliserid değerleri, SK grubunun trigliserid değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Trigliserid değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

DK grubu, 3. grup ile 5. grubunun LDL değerleri, SK grubunun LDL değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). LDL değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

2. grubun HDL değerleri, SK grubunun HDL değerlerinden daha düşük saptanmıştır ($p<0,05$). HDL değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

2. grup ile 4. grubun VLDL değerleri, sağlıklı kontrol grubunun VLDL değerlerinden daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). VLDL değerleri açısından diğer gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

HOMA-IR hesaplaması sonucu STZ-NA ile diyabet oluşturulan tüm ratlarda insulin direncinin geliştiği saptanmıştır ($p<0,05$).

Diyabetik gruplarda uygulanan farklı ilaç tedavilerinin, incelenen parametreler açısından sonuçlar üzerinde belirgin bir farklılığı saptanamamıştır. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmasa da karaciğer üzerine koruyuculuğu en fazla olan ilacın sitagliptin, lipit profillerini iyileştirmede en etkili ilacın omarigliptin olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Ayrıca omarigliptin kullanımı Nesfatin-1 dzeylerinde belirgin bir artışa neden olmuştur ($p<0,05$).

KAYNAKLAR

- Aarthy, R., Aston-Mourney, K., Mikocka-Walus, A., Radha, V., Amutha, A., Anjana, R. M., Unnikrishnan, R., and Mohan, V. (2021). Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY) - A review. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 35(1), 107640.
- Abbas, N. A. T., and El. Salem, A. (2018). Metformin, sitagliptin, and liraglutide modulate serum retinol-binding protein-4 level and adipocytokine production in type 2 diabetes mellitus rat model. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(12), 1226–1231. <https://doi.org/10.1139/CJPP-2017-0650>
- Abdellatif, S. A., Beheiry, R. R., and El-Mandrawy, S. A. M. (2017). Peppermint essential oil alleviates hyperglycemia caused by streptozotocin- nicotinamide-induced type 2 diabetes in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 95(March), 990–999.
- Ademoglu, E. N., Gorar, S., Keskin, M., Carlioglu, A., Ucler, R., Erdamar, H., Culha, C., and Aral, Y. (2017). Serum nesfatin-1 levels are decreased in pregnant women newly diagnosed with gestational diabetes. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61(5), 455–459. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000288>
- Ahmed, M. A., Muntingh, G. L., and Rheeder, P. (2017). Perspectives on Peripheral Neuropathy as a Consequence of Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in T2DM. *International Journal of Endocrinology*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2452853>
- Akpan, O., Bassey, R., Agba, B., and Edegha, I. (2014). Elevation of serum pancreatic amylase and distortion of pancreatic cyto-architecture in type 1 diabetes mellitus rats treated with Ocimum gratissimum. *Nigerian Medical Journal: Journal of the Nigeria Medical Association*, 55(1). <https://doi.org/10.4103/0300-1652.128157>
- Ali, A., Dar, M. A., ve Ayaz, A. (2017). Diagnostic Approaches to Diabetes Mellitus and the Role of Vitamins. *Journal of Nutrition & Food Sciences*, 7(3), 1–5.
- Ali, O. (2010). Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, and Clinical Manifestations. *Principles of Diabetes Mellitus*, 181–201.
- Allain, C. C., Poon, L. S., Chan, C. S., Richmond, W., and Fu, P. C. (1974). Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinical Chemistry*, 20(4), 470–475.
- American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42(Suppl 1), S13–S28.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2022). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, 45(Supplement_1), S17–S38. <https://doi.org/10.2337/DC22-S002>
- Amin, S. N., Hussein, U. K., Yassa, H. D., Hassan, S. S., and Rashed, L. A. (2018). Synergistic actions of vitamin D and metformin on skeletal muscles and insulin resistance of type 2 diabetic rats. *Journal of Cellular Physiology*, 233(8), 5768–5779.
- Anderson, K. C., Knuckey, R., Cánepa, M., and Elizur, A. (2018). A transcriptomic investigation of appetite-regulation and digestive processes in giant grouper *Epinephelus lanceolatus* during early larval development. *Journal of Fish Biology*, 93(4), 694–710.
- Anderson, S. L., and Trujillo, J. M. (2010). Association of pancreatitis with glucagon-like peptide-1 agonist use. *The Annals of Pharmacotherapy*, 44(5), 904–909.
- Andrés, E., Noel, E., and Goichot, B. (2002). Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Archives of Internal Medicine*, 162(19), 2251-a-2252.
- Anfossi, G., Russo, I., Bonomo, K., and Trovati, M. (2010). The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy of type

- 2 diabetes mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, 8(3), 327–337.
- Aroda, V. R. (2018). A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20, 22–33. <https://doi.org/10.1111/DOM.13162>
- Artasensi, A., Pedretti, A., Vistoli, G., and Fumagalli, L. (2020). Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(8).
- Bahmanzadeh, M., Goodarzi, M. T., Rezaei Farimani, A., Fathi, N., and Alizadeh, Z. (2019). Resveratrol supplementation improves DNA integrity and sperm parameters in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats. *Andrologia*, 51(8).
- Bailey, C. J., and Turner, R. C. (1996). Metformin. *The New England Journal of Medicine*, 334(9), 574–579. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602293340906>
- Balk, E. M., Tatsioni, A., Lichtenstein, A. H., Lau, J., and Pittas, A. G. (2007). Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 30(8), 2154–2163.
- Banerji, M. A., Chaiken, R. L., Huey, H., Tuomi, T., Norin, A. J., Mackay, I. R., Rowley, M. J., Zimmet, P. Z., and Lebovitz, H. E. (1994). GAD Antibody Negative NIDDM in Adult Black Subjects With Diabetic Ketoacidosis and Increased Frequency of Human Leukocyte Antigen DR3 and DR4 Flatbush Diabetes. *Diabetes*, 43(6), 741–745.
- Baynest, H. W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 6(5), 1–9.
- Berchtold, P., Bolli, P., Arbenz, U., and Keiser, G. (1969). [Disturbance of intestinal absorption following metformin therapy (observations on the mode of action of biguanides)]. *Diabetologia*, 5(6), 405–412. <https://doi.org/10.1007/BF00427979>
- Bergmeyer, H. U., and Hørdér, M. (1980). IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. III. IFCC method for alanine aminotransferase. In *European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry: journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies*, 18(8), 521–534.
- Beulens, J. W. J., Hart, H. E., Kuijs, R., Kooijman-Buiting, A. M. J., and Rutten, G. E. H. M. (2015). Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetologica*, 52(1), 47–53.
- Bishay, R. H., and Greenfield, J. R. (2016). A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY. *The Medical Journal of Australia*, 205(10), 480–485. <https://doi.org/10.5694/MJA16.00458>
- Blahova, J., Martiniakova, M., Babikova, M., Kovacova, V., Mondockova, V., and Omelka, R. (2021). Pharmaceutical Drugs and Natural Therapeutic Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmaceuticals* 2021, 14(8), 806.
- Blicklé, J. F. (2006). Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes & Metabolism*, 32(2), 113–120.
- Bolli, G. B., Cheng, A. Y. Y., and Owens, D. R. (2022). Insulin: evolution of insulin formulations and their application in clinical practice over 100 years. *Acta Diabetologica*, 59(9), 1129–1144. <https://doi.org/10.1007/S00592-022-01938-4>
- Bolli, G. B., and Owens, D. R. (2000). Insulin glargine. *Lancet*, 356(9228), 443–445.
- Bösenberg, L. H., and Van Zyl, D. G. (2008). The mechanism of action of oral antidiabetic drugs: A review of recent literature. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes in South Africa*, 13(3), 80–88. <https://doi.org/10.1080/22201009.2008.10872177>
- Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L., Van Etten, E., Verstuyf, A., Luderer, H. F., Lieben, L., Mathieu, C., and Demay, M. (2008). Vitamin D and human health: lessons from

- vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews*, 29(6), 726–776.
- Brazg, R., Thomas, K., Zhao, P., and Xu, L. (2005). Effect of adding MK-0431 to on-going metformin therapy in type 2 diabetic patients who have inadequate glycemic control on metformin. *Diabetes*, 54, A3.
- Bucolo, G., and David, H. (1973). Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clinical Chemistry*, 19(5), 476–482.
- Burness, C. B. (2015). Omarigliptin: first global approval. *Drugs*, 75(16), 1947–1952.
- Cam, M., Hazar-Yavuz, A., Yildiz, S., Ertas, B., Ayaz Adakul, B., T, T., Alan, S., and Kabasakal, L. (2019). The methanolic extract of *Thymus praecox* subsp. *skorpilii* var. *skorpilii* restores glucose homeostasis, ameliorates insulin resistance and improves pancreatic β -cell function on streptozotocin/nicotinamide-induced type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 231.
- Campbell, J. E., and Drucker, D. J. (2013). Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabolism*, 17(6), 819–837.
- Candela, S., Hernandez, R. E., and Gagliardino, J. J. (1979). Circadian variation of the streptozotocin-diabetogenic effect in mice. *Experientia*, 35(9), 1256–1257.
- Casso, J. M. F., and Farzam, K. (2023). Biochemistry, Very Low Density Lipoprotein. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Catalano, P. M., Tyzbir, E. D., Wolfe, R. R., Calles, J., Roman, N. M., Amini, S. B., and Sims, E. A. H. (1993). Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *The American Journal of Physiology*, 264(1), E060-E067.
- Cavalier, E., Delanaye, P., Souberbielle, J. C., and Radermecker, R. P. (2011). Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: where do we stand? *Diabetes & Metabolism*, 37(4), 265–272.
- Ceriello, A., Sportiello, L., Rafaniello, C., and Rossi, F. (2014). DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13 Suppl 1(SUPPL. 1).
- Chagas, C. E. A., Borges, M. C., Martini, L. A., and Rogero, M. M. (2012). Focus on Vitamin D, Inflammation and Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 4(1), 52.
- Chavez, R. G., David, H., Metzner, E. K., Sigler, G. F., and Winn-Deen, E. S. (1987). *An aromatic substituted glycoside* (Patent No. EP0263435A2). <https://patents.google.com/patent/EP0263435A2/en>
- Chen, K., Zhuo, T., Wang, J., and Mei, Q. (2018). Saxagliptin Upregulates Nesfatin-1 Secretion and Ameliorates Insulin Resistance and Metabolic Profiles in Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 16(7), 336–341.
- Correia, S., Carvalho, C., Santos, M. S., Seica, R., Oliveira, C. R., and Moreira, P. I. (2008). Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes and associated complications: an overview. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 8(13), 1343–1354.
- Cortizo, A. M., Sedlinsky, C., McCarthy, A. D., Blanco, A., and Schurman, L. (2006). Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *European Journal of Pharmacology*, 536(1–2), 38–46.
- Cui, Y. F., and Andersen, D. K. (2011). Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et Al.]*, 11(3), 279–294.
- De Franco, E., Flanagan, S. E., Houghton, J. A. L., Allen, H. L., MacKay, D. J. G., Temple, I. K., Ellard, S., and Hattersley, A. T. (2015). The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*

- (London, England), 386(9997), 957–963.
- Deacon, C. F., and Lebovitz, H. E. (2016). Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(4), 333–347.
- Deeds, M. C., Anderson, J. M., Armstrong, A. S., Gastineau, D. A., Hiddinga, H. J., Jahangir, A., Eberhardt, N. L., and Kudva, Y. C. (2011). Single dose streptozotocin-induced diabetes: Considerations for study design in islet transplantation models. *Laboratory Animals*, 45(3), 131–140.
- Doan, L. V., and Madison, L. D. (2022). Cystic Fibrosis Related Diabetes. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545192/>
- Domingo, J. L., and Gómez, M. (2016). Vanadium compounds for the treatment of human diabetes mellitus: A scientific curiosity? A review of thirty years of research. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 95, 137–141.
- Dong, J., Xu, H., Wang, P. F., Cai, G. J., Song, H. F., Wang, C. C., Dong, Z. T., Ju, Y. J., and Jiang, Z. Y. (2013). Nesfatin-1 Stimulates Fatty-Acid Oxidation by Activating AMP-Activated Protein Kinase in STZ-Induced Type 2 Diabetic Mice. *PLOS ONE*, 8(12), e83397. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0083397>
- Drucker, D. J. (2015). Deciphering metabolic messages from the gut drives therapeutic innovation: the 2014 Banting Lecture. *Diabetes*, 64(2), 317–326.
- Drucker, D. J., and Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*, 368(9548), 1696–1705. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)
- Eddouks, M., Chattopadhyay, D., and Zeggwagh, N. A. (2012). Animal models as tools to investigate antidiabetic and anti-inflammatory plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2012, 142087. <https://doi.org/10.1155/2012/142087>
- Edelman, S., Maier, H., and Wilhelm, K. (2008). Pramlintide in the treatment of diabetes mellitus. *BioDrugs*, 22(6), 375–386.
- Ehrenkranz, J. R. L., Lewis, N. G., Kahn, C. R., and Roth, J. (2005). Phlorizin: a review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 21(1), 31–38.
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., and Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1), 60. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-60>
- Elrick, H., Stimmler, L., Hlad, C. J., and Arai, Y. (1964). Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 24(10), 1076–1082. <https://doi.org/10.1210/JCEM-24-10-1076>
- Erlich, D. R., Slawson, D. C., and Shaughnessy, A. (2013). Diabetes update: new drugs to manage type 2 diabetes. *FP Essentials*, 408, 20–24.
- Etuk, E. U. (2010). Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric Biol JN Am*, 1(2), 130–134.
- Ewald, N., and Bretzel, R. G. (2013). Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)--are we neglecting an important disease? *European Journal of Internal Medicine*, 24(3), 203–206. <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2012.12.017>
- Fajans, S. S., Bell, G. I., and Polonsky, K. S. (2001). Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *New England Journal of Medicine*, 345(13), 971–980. <https://doi.org/10.1056/NEJMra002168>
- Feijóo-Bandín, S., Rodríguez-Penas, D., García-Rúa, V., Mosquera-Leal, A., Otero, M. F.,

- Pereira, E., Rubio, J., Martínez, I., Seoane, L. M., Gualillo, O., Calaza, M., García-Caballero, T., Portolés, M., Roselló-Lletí, E., Diéguez, C., Rivera, M., González-Juanatey, J. R., and Lago, F. (2013). Nesfatin-1 in Human and Murine Cardiomyocytes: Synthesis, Secretion, and Mobilization of GLUT-4. *Endocrinology*, 154(12), 4757–4767.
- Ferraz, A. S. M., Moraes, R. C. M., de Sá, N. A. R., Andrade, F. T., do Carmo de Carvalho e Martins, M., and Ceccatto, V. M. (2016). Use of murinometrics indices and bioelectrical impedance (BIA) in the determination of experimental obesity in oophorectomized rats. *Acta Scientiarum. Biological Sciences*, 38, 451–456.
- Ferreira, L., Teixeira-De-Lemos, E., Pinto, F., Parada, B., Mega, C., Vala, H., Pinto, R., Garrido, P., Sereno, J., Fernandes, R., Santos, P., Velada, I., Melo, A., Nunes, S., Teixeira, F., and Reis, F. (2010). Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators of Inflammation*.
- Fetita, L. S., Sobngwi, E., Serradas, P., Calvo, F., and Gautier, J. F. (2006). Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(10), 3718–3724. <https://doi.org/10.1210/JC.2006-0624>
- Flory, J., and Lipska, K. (2019). Metformin in 2019. *JAMA*, 321(19), 1926–1927.
- Foo, K. S., Brauner, H., Östenson, C. G., and Broberger, C. (2010). Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state. *Journal of Endocrinology*, 204(3), 255–263. <https://doi.org/10.1677/JOE-09-0254>
- Forest, T., Holder, D., Smith, A., Cunningham, C., Yao, X., Dey, M., Frederick, C., and Prahalada, S. (2014). Characterization of the exocrine pancreas in the male Zucker diabetic fatty rat model of type 2 diabetes mellitus following 3 months of treatment with sitagliptin. *Endocrinology*, 155(3), 783–792. <https://doi.org/10.1210/EN.2013-1781>
- Forlenza, G. P., Moran, A., and Nathan, B. (2018). Other Specific Types of Diabetes. In et al. Cowie CC, Casagrande SS, Menke A (Ed.), *Diabetes in America*. (3rd edition). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567978/>
- Freinkel, N. (1980). Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*, 29(12), 1023–1035. <https://doi.org/10.2337/DIAB.29.12.1023>
- Fuhrlendorff, J., Rorsman, P., Kofod, H., Brand, C. L., Rolin, B., MacKay, P., Shymko, R., and Carr, R. D. (1998). Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes*, 47(3), 345–351.
- Galloway, J. A. (1990). Insulin chemistry and pharmacology; insulin allergy, resistance, and lipodystrophy. *Diabetes Mellitus*, 497–513.
- Gallwitz, B. (2019). Clinical use of DPP-4 inhibitors. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 389.
- Gantz, I., Okamoto, T., Ito, Y., Okuyama, K., O'Neill, E. A., Kaufman, K. D., Engel, S. S., and Lai, E. (2017). A randomized, placebo- and sitagliptin-controlled trial of the safety and efficacy of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 19(11), 1602.
- García-Galiano, D., Pineda, R., Ilhan, T., Castellano, J. M., Ruiz-Pino, F., Sánchez-Garrido, M. A., Vazquez, M. J., Sangiao-Alvarellos, S., Romero-Ruiz, A., Pinilla, L., Diéguez, C., Gaytán, F., Tena-Sempere, M., and Tena-Sempere, M. (2012). Cellular Distribution, Regulated Expression, and Functional Role of the Anorexigenic Peptide, NUCB2/Nesfatin-1, in the Testis. *Endocrinology*, 153(4), 1959–1971.
- Ghasemi, A., Khalifi, S., and Jedi, S. (2014). Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). *Acta Physiologica Hungarica*, 101(4), 408–420.
- Gheibi, S., Kashfi, K., and Ghasemi, A. (2017). A practical guide for induction of type-2

- diabetes in rat: Incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 95(24), 605–613. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.098>
- Ghorbanzadeh, V., Mohammadi, M., Dariushnejad, H., Chodari, L., and Mohaddes, G. (2016). Effects of crocin and voluntary exercise, alone or combined, on heart VEGF-A and HOMA-IR of HFD/STZ induced type 2 diabetic rats. *Journal of Endocrinological Investigation*, 39(10), 1179–1186. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0456-2>
- Goebel-Stengel, M., and Wang, L. (2013). Central and Peripheral Expression and Distribution of NUCB2/nesfatin-1. *Current Pharmaceutical Design*, 19(39), 6935–6940.
- Goldenberg, R., Gantz, I., Andryuk, P. J., O'Neill, E. A., Kaufman, K. D., Lai, E., Wang, Y. N., Suryawanshi, S., and Engel, S. S. (2017). Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of treatment with the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor omarigliptin or the once-daily DPP-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 19(3), 394–400. <https://doi.org/10.1111/DOM.12832>
- Goldman-Levine, J. D., and Lee, K. W. (2005). Insulin detemir - A new basal insulin analog. *Annals of Pharmacotherapy*, 39(3), 502–507. <https://doi.org/10.1345/aph.1E334>
- Gonzalez, R., Reingold, B. K., Gao, X., Gaidhu, M. P., Tsushima, R. G., and Unniappan, S. (2011). Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet β - and MIN6 cells. *Journal of Endocrinology*, 208(3), R9–R16.
- Gonzalez, R., Shepperd, E., Thiruppugazh, V., Lohan, S., Grey, C. L., Chang, J. P., and Unniappan, S. (2012). Nesfatin-1 regulates the hypothalamo-pituitary-ovarian axis of fish. *Biology of Reproduction*, 87(4), 1–11.
- Gonzalez, R., Tiwari, A., and Unniappan, S. (2009). Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 381(4), 643–648. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2009.02.104>
- Gorodezky, C., Alaez, C., Murguía, A., Rodríguez, A., Balladares, S., Vazquez, M., Flores, H., and Robles, C. (2006). HLA and autoimmune diseases: Type 1 diabetes (T1D) as an example. *Autoimmunity Reviews*, 5(3), 187–194.
- Gorrell, M. D. (2005). Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 108(4), 277–292.
- Gröber, U., Schmidt, J., and Kisters, K. (2020). Important drug-micronutrient interactions: A selection for clinical practice. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(2), 257–275. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1522613>
- Gulseth, H. L., Wium, C., Angel, K., Eriksen, E. F., and Birkeland, K. I. (2017). Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes and Vitamin D Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 40(7), 872–878. <https://doi.org/10.2337/DC16-2302>
- Haahr, H., and Heise, T. (2014). A Review of the Pharmacological Properties of Insulin Degludec and Their Clinical Relevance. *Clinical Pharmacokinetics*, 53(9), 787–800.
- Han, S. J., Choi, S. E., Kang, Y., Jung, J. G., Yi, S. A., Kim, H. J., Lee, K. W., and Kim, D. J. (2011). Effect of sitagliptin plus metformin on β -cell function, islet integrity and islet gene expression in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 92(2), 213–222. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2011.01.016>
- Harris, M. I., Flegal, K. M., Cowie, C. C., Eberhardt, M. S., Goldstein, D. E., Little, R. R., Wiedmeyer, H. M., and Byrd-Holt, D. D. (1998). Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*, 21(4), 518–524.
- Hart, P. A., Bellin, M. D., Andersen, D. K., Bradley, D., Cruz-Monserrate, Z., Forsmark, C.

- E., Goodarzi, M. O., Habtezion, A., Korc, M., Kudva, Y. C., Pandol, S. J., Yadav, D., and Chari, S. T. (2016). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 1(3), 226–237. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30106-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30106-6)
- Herman, G. A., Zhao, P.-L., Dietrich, B., Golor, G., Schrodter, A., Keymeulen, B., Lasseter, K. C., Kipnes, M. S., Hilliard, D., and Tanen, M. (2004). The DP-IV inhibitor MK-0431 enhances active GLP-1 and reduces glucose following an OGTT in type 2 diabetics. *Diabetes*, 53(Suppl 2), A82.
- Herr, R. R., Jahnke, J. K., and Argoudelis, A. D. (1967). The structure of streptozotocin. *Journal of the American Chemical Society*, 89(18), 4808–4809.
- Herrmann, M., Sullivan, D. R., Veillard, A. S., McCorquodale, T., Straub, I. R., Scott, R., Laakso, M., Topliss, D., Jenkins, A. J., Blankenberg, S., Burton, A., and Keech, A. C. (2015). Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 38(3), 521–528.
- Hirsch, I. B., Juneja, R., Beals, J. M., Antalis, C. J., and Wright, E. E. (2020). The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocrine Reviews*, 41(5), 733–755. <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAA015>
- Hollander, P., Maggs, D. G., Ruggles, J. A., Fineman, M., Shen, L., Kolterman, O. G., and Weyer, C. (2004). Effect of Pramlintide on Weight in Overweight and Obese Insulin-Treated Type 2 Diabetes Patients. *Obesity Research*, 12(4), 661–668.
- Hoogwerf, B. J. (2020). Type of diabetes mellitus: Does it matter to the clinician? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(2), 100–108. <https://doi.org/10.3949/CCJM.87A.19020>
- Hövelmann, U., Brøndsted, L., Kristensen, N. R., Ribøl-Madsen, R., Devries, J. H., Heise, T., and Haahr, H. (2020). 237-OR: Insulin Icodec: An Insulin Analog Suited for Once-Weekly Dosing in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 69(Supplement_1).
- Hu, Y., Zhou, X., Liu, P., Wang, B., Duan, D.-M., and Guo, D.-H. (2016). A comparison study of metformin only therapy and metformin combined with Chinese medicine jianyutang kang therapy in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Complementary Therapies in Medicine*, 24, 13–18.
- Hundal, R. S., and Inzucchi, S. E. (2003). Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*, 63(18), 1879–1894. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363180-00001>
- IDF. (2021). *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. Erişim: 11.05.2022. www.diabetesatlas.org
- Imam, K. (2012). Gestational diabetes mellitus. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 771, 24–34. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5441-0_4
- Imamura, S. (1989). An enzymatic method using 1, 2-diglyceride for pancreatic lipase test in serum. *Clin Chem.*, 35, 1126–1130.
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., and Matthews, D. R. (2015). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38(1), 140–149. <https://doi.org/10.2337/DC14-2441>
- Ismail, O. Z., and Bhayana, V. (2017). Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clinical Biochemistry*, 50(18), 1275–1280.
- Jiang, S., Zhou, W., Zhang, X., Wang, D., Zhu, H., Hong, M., Gong, Y., Ye, J., and Fang, F. (2016). Developmental expression and distribution of nesfatin-1/NUCB2 in the canine digestive system. *Acta Histochemica*, 118(2), 90–96.
- Jun, H. S., and Yoon, J. W. (2003). A new look at viruses in type 1 diabetes.

- Kadowaki, T., Seino, Y., Kaku, K., Okamoto, T., Kameya, M., Sato, A., Hirano, T., Oshima, N., Gantz, I., O'Neill, E. A., and Engel, S. S. (2021). A randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of adding omarigliptin to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 23(6), 1242. <https://doi.org/10.1111/DOM.14331>
- Kaikini, A., Dhodi, Di., Muke, S., Peshattiwar, V., Bagle, S., Korde, A., Sarnaik, J., Kadwad, V., Sachdev, S., and Sathaye, S. (2020). Standardization of type 1 and type 2 diabetic nephropathy models in rats: Assessment and characterization of metabolic features and renal injury. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 12(3), 295.
- Kanoski, S. E., Hayes, M. R., and Skibicka, K. P. (2016). GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 310(10), R885–R895.
- Karthikeyan, K., and Thappa, D. M. (2002). Pellagra and skin. *International Journal of Dermatology*, 41(8), 476–481. <https://doi.org/10.1046/J.1365-4362.2002.01551.X>
- Kasina, S. V. S. K., and Baradhi, K. M. (2022). *Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors*.
- Kaul, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., Kohner, E. M., and Chibber, R. (2012). Introduction to diabetes mellitus. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 771, 1–11.
- Kim, D., Wang, L., Beconi, M., Eiermann, G. J., Fisher, M. H., He, H., Hickey, G. J., Kowalchick, J. E., Leiting, B., Lyons, K., Marsilio, F., McCann, M. E., Patel, R. A., Petrov, A., Scapin, G., Patel, S. B., Roy, R. S., Wu, J. K., Wyvratt, M. J., ... Weber, A. E. (2005). (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(1), 141–151. <https://doi.org/10.1021/JM0493156>
- Kim, Jinhee, Chung, Y., Kim, H., Im, E., Lee, H., and Yang, H. (2014). The Tissue Distribution of Nesfatin-1/NUCB2 in Mouse. *Development & Reproduction*, 18(4), 301.
- Kim, Jiwoon, Ahn, C. W., Fang, S., Lee, H. S., and Park, J. S. (2019). Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine*, 98(46), e17918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017918>
- Kim, Y. D., Park, K. G., Lee, Y. S., Park, Y. Y., Kim, D. K., Nedumaran, B., Jang, W. G., Cho, W. J., Ha, J., Lee, I. K., Lee, C. H., and Choi, H. S. (2008). Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes*, 57(2), 306–314.
- King, G. L., and Brownlee, M. (1996). The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 25(2), 255–270. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70324-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70324-8)
- Kjeldsen, T. B., Hubálek, F., Hjørringgaard, C. U., Tagmose, T. M., Nishimura, E., Stidsen, C. E., Porsgaard, T., Fledelius, C., Refsgaard, H. H. F., Gram-Nielsen, S., Naver, H., Pridal, L., Hoeg-Jensen, T., Jeppesen, C. B., Manfè, V., Ludvigsen, S., Lautrup-Larsen, I., and Madsen, P. (2021). Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(13).
- Knowler, W., Barrett-Connor, E., SE, F., Hamman, R., Lachin, J., Walker, E., and Nathan, D. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*, 346(6), 393–403.
- Ko, S. H., Ko, S. H., Ahn, Y. B., Song, K. H., Han, K. Do, Park, Y. M., Ko, S. H., and Kim, H. S. (2014). Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with

- type 2 diabetes. *Journal of Korean Medical Science*, 29(7), 965–972.
- Kos, E., Liszek, M. J., Emanuele, M. A., Durazo-Arvizu, R., and Camacho, P. (2012). Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B₁₂ levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 18(2), 179–184. <https://doi.org/10.4158/EP11009.OR>
- Krishna, R., Addy, C., Tatosian, D., Glasgow, X. S., Gendrano, I. N., Robberechts, M., Haazen, W., de Hoon, J. N., Depré, M., Martucci, A., Peng, J. Z., Johnson-Levonas, A. O., Wagner, J. A., and Stoch, S. A. (2016). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Omarigliptin, a Once-Weekly Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitor, After Single and Multiple Doses in Healthy Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 56(12), 1528–1537. <https://doi.org/10.1002/JCPH.773>
- Kumar, S., Narwal, S., Kumar, V., and Prakash, O. (2011). α -glucosidase inhibitors from plants: A natural approach to treat diabetes. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 19.
- Kunadian, V., Ford, G. A., Bawamia, B., Qiu, W., and Manson, J. E. (2014). Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence. *American Heart Journal*, 167(3), 283–291. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2013.11.012>
- Kurtzhals, P. (2007). Pharmacology of Insulin Detemir. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 36(SUPPL. 1), 14–20.
- Landgraf, R. (2000). Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs & Aging*, 17(5), 411–425. <https://doi.org/10.2165/00002512-200017050-00007>
- Lando, H. M., Alattar, M., and Dua, A. P. (2012). Elevated amylase and lipase levels in patients using glucagonlike peptide-1 receptor agonists or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in the outpatient setting. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 18(4), 472–477. <https://doi.org/10.4158/EP11290.OR>
- Larsen, P. J. (2008). Mechanisms behind GLP-1 induced weight loss. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 8(2_suppl), S34–S41.
- Lazzaroni, E., Ben Nasr, M., Loretelli, C., Pastore, I., Plebani, L., Lunati, M. E., Vallone, L., Bolla, A. M., Rossi, A., Montefusco, L., Ippolito, E., Berra, C., D'Addio, F., Zuccotti, G. V., and Fiorina, P. (2021). Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacological Research*, 171. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2021.105782>
- Lee, V. T. Y., Poynten, A., and Depczynski, B. (2022). Continuous Glucose Monitoring to Assess Glucose Variability in Type 3c Diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. <https://doi.org/10.1111/DME.14882>
- Li, Q. C., Wang, H. Y., Chen, X., Guan, H. Z., and Jiang, Z. Y. (2010). Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regulatory Peptides*, 159(1–3), 72–77.
- Lim, S. W., Jin, J. Z., Jin, L., Jin, J., and Li, C. (2015). Role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes after transplantation. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 30(6), 759–770. <https://doi.org/10.3904/KJIM.2015.30.6.759>
- Lindholm, A., and Jacobsen, L. V. (2001). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart. *Clinical Pharmacokinetics*, 40(9), 641–659.
- Lips, P., Eekhoff, M., van Schoor, N., Oosterwerff, M., de Jongh, R., Krul-Poel, Y., and Simsek, S. (2017). Vitamin D and type 2 diabetes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 173, 280–285. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2016.11.021>
- Liu, Y., Xu, F., and Jiang, P. (2020). Effect of sitagliptin on expression of skeletal muscle peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α and irisin in a rat model of

- type 2 diabetes mellitus. *The Journal of International Medical Research*, 48(5), 0300060519885569.
- Luo, B. A., Gao, F., and Qin, L. L. (2017). The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/NU9030307>
- Maraschin, J. de F. (2012). Classification of diabetes. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 771, 12–19. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5441-0_2
- Maraschin, J. de F., Murussi, N., Witter, V., and Silveiro, S. (2010). Diabetes mellitus classification. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95(2), 40-46.
- Margaritis, I., Angelopoulou, K., Lavrentiadou, S., Mavrovouniotis, I. C., Tsantarliotou, M., Taitzoglou, I., Theodoridis, A., Veskoukis, A., Kerasioti, E., Kouretas, D., and Zervos, I. (2020). Effect of crocin on antioxidant gene expression, fibrinolytic parameters, redox status and blood biochemistry in nicotinamide-streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Biological Research (Greece)*, 27(1), 1–15.
- Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., and Cañizo-Gómez, F. J. del. (2016). Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 354. <https://doi.org/10.4239/WJD.V7.I17.354>
- Marques, C., Gonçalves, A., Pereira, P. M. R., Almeida, D., Martins, B., Fontes-Ribeiro, C., Reis, F., and Fernandes, R. (2019). The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin improves oxidative stress and ameliorates glomerular lesions in a rat model of type 1 diabetes. *Life Sciences*, 234, 116738. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2019.116738>
- Masiello, P., Broca, C., Gross, R., Roye, M., Manteghetti, M., Hillaire-Buys, D., Novelli, M., and Ribes, G. (1998). Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*, 47(2), 224–229.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., and Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412–419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Mavrogiannaki, A. N., and Migdalis, I. N. (2012). Long-acting basal insulin analogs: latest developments and clinical usefulness. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 3(6), 249–257. <https://doi.org/10.1177/2040622312454158>
- Mazokopakis, E., and Starakis, I. (2012). Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 97(3), 359–367. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2012.06.001>
- McIntosh, C. H. S., Demuth, H. U., Kim, S. J., Pospisilik, J. A., and Pederson, R. A. (2006). Applications of dipeptidyl peptidase IV inhibitors in diabetes mellitus. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 38(5–6), 860–872.
- Medvei, V. C. (1993). *The History of Clinical Endocrinology: A Comprehensive Account of Endocrinology from Earliest Times to the Present Day*. New York: Parthenon Publishing.
- Mega, C., Teixeira De Lemos, E., Vala, H., Fernandes, R., Oliveira, J., Mascarenhas-Melo, F., Teixeira, F., and Reis, F. (2011). Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). *Experimental Diabetes Research*. <https://doi.org/10.1155/2011/162092>
- Mega, C., Vala, H., Rodrigues-Santos, P., Oliveira, J., Teixeira, F., Fernandes, R., Reis, F., and De Lemos, E. T. (2014). Sitagliptin prevents aggravation of endocrine and exocrine pancreatic damage in the Zucker Diabetic Fatty rat - focus on amelioration of metabolic profile and tissue cytoprotective properties. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1).

- Metzger, B. E., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Trimble, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., Hadden, D. R., McCance, D. R., Hod, M., McIntyre, H. D., Oats, J. J., Persson, B., Rogers, M. S., and Sacks, D. A. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 358(19), 1991–2002.
- Mierzyński, R., Poniedziałek-Czajkowska, E., Dłuski, D., Patro-Małyśza, J., Kimber-Trojnar, Ż., Majsterek, M., and Leszczyńska-Gorzela, B. (2019). Nesfatin-1 and Vaspin as Potential Novel Biomarkers for the Prediction and Early Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol. 20, Page 159, 20(1), 159. <https://doi.org/10.3390/IJMS20010159>
- Migdal, A. L., Herzlinger, S., and Abrahamson, M. J. (2017). Treating Type 2 Diabetes Mellitus. *Principles of Diabetes Mellitus*, 1–24.
- Minkowski, O. (1989). Historical development of the theory of pancreatic diabetes by Oscar Minkowski, 1929: introduction and translation by Rachmiel Levine. *Diabetes*, 38(1), 1–6. <https://doi.org/10.2337/DIAB.38.1.1>
- Mohan, H., and Unniappan, S. (2012). Ontogenic pattern of nucleobindin-2/nesfatin-1 expression in the gastroenteropancreatic tissues and serum of Sprague Dawley rats. *Regulatory Peptides*, 175(1–3), 61–69. <https://doi.org/10.1016/J.REGPEP.2012.02.006>
- Moradi-Marjaneh, R., Paseban, M., and Sahebkar, A. (2019). Natural products with SGLT2 inhibitory activity: Possibilities of application for the treatment of diabetes. *Phytotherapy Research*, 33(10), 2518–2530. <https://doi.org/10.1002/PTR.6421>
- Morton, K. A., Hargreaves, L., Mortazavi, S., Weber, L. P., Blanco, A. M., and Unniappan, S. (2018). Tissue-specific expression and circulating concentrations of nesfatin-1 in domestic animals. *Domestic Animal Endocrinology*, 65, 56–66.
- Nair, A., and Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7(2), 27.
- Nakata, M., Manaka, K., Yamamoto, S., Mori, M., and Yada, T. (2011). Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca(2+) influx through L-type channels in mouse islet β -cells. *Endocrine Journal*, 58(4), 305–313.
- Nauck, M., Warnick, G. R., and Rifai, N. (2002). Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clinical Chemistry*, 48(2), 236–254.
- Nazarian, S., St. Peter, J. V., Boston, R. C., Jones, S. A., and Mariash, C. N. (2011). Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Translational Research : The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 158(5), 276–281. <https://doi.org/10.1016/J.TRSL.2011.05.002>
- Nespoux, J., and Vallon, V. (2018). SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 132(12), 1329–1339. <https://doi.org/10.1042/CS20171298>
- Nilas, L., and Christiansen, C. (1984). Treatment with vitamin D or its analogues does not change body weight or blood glucose level in postmenopausal women. *International Journal of Obesity*, 8(5), 407–411.
- Noble, S. L., Johnston, E., and Walton, B. (1998). Insulin lispro: a fast-acting insulin analog. *American Family Physician*, 57(2), 279–286, 289–292.
- Novelli, E. L. B., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M. X., Rodrigues, H. G., Mani, F., Fernandes, A. A. H., Cicogna, A. C., and Novelli Filho, J. L. V. B. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory Animals*, 41(1), 111–119. <https://doi.org/10.1258/00236770779399518>
- Oh-I, S., Shimizu, H., Satoh, T., Okada, S., Adachi, S., Inoue, K., Eguchi, H., Yamamoto, M., Imaki, T., Hashimoto, K., Tsuchiya, T., Monden, T., Horiguchi, K., Yamada, M., and

- Mori, M. (2006). Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*, 443(7112), 709–712. <https://doi.org/10.1038/nature05162>
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., and Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Medical Journal*, 27(4), 269–273.
- Onel, A. F. M., Cotoraci, C. A., Răducan, D., Trofenciuc, N.-M., Onel, C., and Popa, A. R. (2016). Metformin, The initial therapy for type 2 diabetes. *Medical Connections*, 11, 31–33.
- Orhan, C., Kucuk, O., Tuzcu, M., Sahin, N., Komorowski, J. R., ve Sahin, K. (2019). Effect of supplementing chromium histidinate and picolinate complexes along with biotin on insulin sensitivity and related metabolic indices in rats fed a high-fat diet. *Food Science & Nutrition*, 7(1), 183–194. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/fsn3.851>
- Page, R. C. L. (2014). Insulin, other hypoglycemic drugs, and glucagon. In *Side Effects of Drugs Annual*, 35, 763–787.
- Pałasz, A., Bogus, K., Suszka-Świtek, A., Kaśkosz, A., Saint-Remy, S., Piwowarczyk-Nowak, A., Filipczyk, Ł., Worthington, J. J., Mordecka-Chamera, K., Kostro, K., Bajor, G., and Wiaderkiewicz, R. (2019). The first identification of nesfatin-1-expressing neurons in the human bed nucleus of the stria terminalis. *Journal of Neural Transmission*, 126(3), 349–355.
- Pałasz, A., Krzystanek, M., Worthington, J., Czajkowska, B., Kostro, K., Wiaderkiewicz, R., and Bajor, G. (2012). Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. *Neuropeptides*, 46(3), 105–112. <https://doi.org/10.1016/J.NPEP.2011.12.002>
- Palsamy, P., and Subramanian, S. (2010). Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic β -cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Journal of Cellular Physiology*, 224(2), 423–432. <https://doi.org/10.1002/JCP.22138>
- Pan, W., Hsueh, H., and Kastin, A. J. (2007). Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. *Peptides*, 28(11), 2223–2228.
- Pandit, M. K., Burke, J., Gustafson, A. B., Minocha, A., and Peiris, A. N. (1993). Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Annals of Internal Medicine*, 118(7), 529–539.
- Papaspyros, N. (1964). *The History of diabetes mellitus*. Georg Thieme Verlag.
- Park, K. S., Ciaraldi, T. P., Abrams-Carter, L., Mudaliar, S., Nikoulina, S. E., and Henry, R. R. (1997). PPAR-gamma gene expression is elevated in skeletal muscle of obese and type II diabetic subjects. *Diabetes*, 46(7), 1230–1234.
- Patel, R., Shervington, A., Pariente, J. A., Martinez-Burgos, M. A., Salido, G. M., Adeghate, E., and Singh, J. (2006). Mechanism of exocrine pancreatic insufficiency in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1084, 71–88. <https://doi.org/10.1196/annals.1372.038>
- Pathak, R., and Bridgeman, M. B. (2010). Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *Pharmacy and Therapeutics*, 35(9), 509.
- Phillips, J. M., Parish, N. M., Raine, T., Bland, C., Sawyer, Y., De La Peña, H., and Cooke, A. (2009). Type 1 diabetes development requires both CD4⁺ and CD8⁺ T cells and can be reversed by non-depleting antibodies targeting both T cell populations. *The Review of Diabetic Studies : RDS*, 6(2), 97–103.
- Pittas, A. G., and Dawson-Hughes, B. (2010). Vitamin D and Diabetes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 121(1–2), 425.
- Pittas, A. G., Sun, Q., Manson, J. E., Dawson-Hughes, B., and Hu, F. B. (2010). Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes*

- Plank, J., Bodenlenz, M., Sinner, F., Magnes, C., Görzer, E., Regittnig, W., Endahl, L. A., Draeger, E., Zdravkovic, M., and Pieber, T. R. (2005). A Double-Blind, Randomized, Dose-Response Study Investigating the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of the Long-Acting Insulin Analog Detemir. *Diabetes Care*, 28(5), 1107–1112. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.28.5.1107>
- Pocai, A. (2012). Unraveling oxyntomodulin, GLP1's enigmatic brother. *The Journal of Endocrinology*, 215(3), 335–346. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0368>
- Pociot, F., Reimers, J. I., and Andersen, H. U. (1993). Nicotinamide — biological actions and therapeutic potential in diabetes prevention. *Diabetologia*, 36(6), 574–576.
- Poretsky, L. (2017). Principles of diabetes mellitus: Third edition. *Principles of Diabetes Mellitus: Third Edition*, 1–1066. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-18741-9>
- Prabahar, K., Udhumasha, U., and Qushawy, M. (2020). Optimization of Thiolated Chitosan Nanoparticles for the Enhancement of in Vivo Hypoglycemic Efficacy of Sitagliptin in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pharmaceutics*, 12(4), 300.
- Qu, G. B., Wang, L. L., Tang, X., Wu, W., and Sun, Y. H. (2017). The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 9, 25.
- Rais, N., Ved, A., Ahmad, A., Parveen, K., Gautam, G. K., Bari, D. G., Shukla, K. S., Gaur, R., and Singh, A. P. (2022). Model of Streptozotocin-nicotinamide Induced Type 2 Diabetes: a Comparative Review. *Current Diabetes Reviews*, 18(8), 58-69.
- Ramanjaneya, M., Chen, J., Brown, J. E., Tripathi, G., Hallschmid, M., Patel, S., Kern, W., Hillhouse, E. W., Lehnert, H., Tan, B. K., and Randeva, H. S. (2010). Identification of Nesfatin-1 in Human and Murine Adipose Tissue: A Novel Depot-Specific Adipokine with Increased Levels in Obesity. *Endocrinology*, 151(7), 3169–3180.
- Ramesh, N., Mortazavi, S., and Unniappan, S. (2015). Nesfatin-1 stimulates glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion from STC-1 cells in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 462(2), 124–130.
- Ramesh, N., Mortazavi, S., and Unniappan, S. (2016). Nesfatin-1 stimulates cholecystokinin and suppresses peptide YY expression and secretion in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 472(1), 201–208.
- Reinstatler, L., Qi, Y. P., Williamson, R. S., Garn, J. V., and Oakley, G. P. (2012). Association of Biochemical B12 Deficiency With Metformin Therapy and Vitamin B12 Supplements: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care*, 35(2), 327. <https://doi.org/10.2337/DC11-1582>
- Rena, G., Hardie, D. G., and Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/S00125-017-4342-Z>
- Rickels, M. R., Bellin, M., Toledo, F. G. S., Robertson, R. P., Andersen, D. K., Chari, S. T., Brand, R., Frulloni, L., Anderson, M. A., and Whitcomb, D. C. (2013). Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*, 13(4), 336–342.
- Riddle, M., Frias, J., Zhang, B., Maier, H., Brown, C., Lutz, K., and Kolterman, O. (2007). Pramlintide improved glycemic control and reduced weight in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Care*, 30(11), 2794–2799.
- Riddle, M., Pencek, R., Charenkavanich, S., Lutz, K., Wilhelm, K., and Porter, L. (2009). Randomized Comparison of Pramlintide or Mealtime Insulin Added to Basal Insulin Treatment for Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 32(9), 1577–1582.

- Ripsin, C. M., Kang, H., and Urban, R. J. (2009). Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician*, 79(1), 29–36.
- Riva, M., Nitert, M. D., Voss, U., Sathanoori, R., Lindqvist, A., Ling, C., and Wierup, N. (2011). Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects. *Cell and Tissue Research*, 346(3), 393–405.
- Rodbard, H. W., Blonde, L., Braithwaite, S. S., Brett, E. M., Cobin, R. H., Handelsman, Y., Hellman, R., Jellinger, P. S., Jovanovic, L. G., Levy, P., Mechanick, J. I., Zangeneh, F., and Parkin, C. G. (2007). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 13 Suppl 1(SUPPL. 1), 1–68.
- Roeschlau, P., Bernt, E., and Gruber, W. (1974). Enzymatic determination of total cholesterol in serum. *Zeitschrift Fur Klinische Chemie Und Klinische Biochemie*, 12(5), 226.
- Röhrborn, D., Wronkowitz, N., and Eckel, J. (2015). DPP4 in diabetes. *Frontiers in Immunology*, 6, 386. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2015.00386/BIBTEX>
- Rojas, L. B. A., and Gomes, M. B. (2013). Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1).
- Rouquet, T., Clément, P., Gaigé, S., Tardivel, C., Roux, J., Dallaporta, M., Bariohay, B., Troadec, J. D., and Lebrun, B. (2014). Acute oral metformin enhances satiation and activates brainstem nesfatinergic neurons. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(12), 2552–2562.
- Ryan, D., and Acosta, A. (2015). GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 23(6), 1119–1129.
- Saad, M. I., Kamel, M. A., and Hanafi, M. Y. (2015). Modulation of Adipocytokines Production and Serum NEFA Level by Metformin, Glimepiride, and Sitagliptin in HFD/STZ Diabetic Rats. *Biochemistry Research International*, 2015, 138134.
- Sacerdote, A., Dave, P., Lokshin, V., and Bahtiyar, G. (2019). Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Current Diabetes Reports*, 19(10), 1-12.
- Sales, C. H., and Pedrosa, L. de F. C. (2006). Magnesium and diabetes mellitus: their relation. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 25(4), 554–562.
- Saris, N. E. (1987). *Clin Chem* (24th ed.) (s. 720-721).
- Sato, Y., Ouchi, K., Funase, Y., Yamauchi, K., and Aizawa, T. (2013). Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal*, 60(12), 1275–1280.
- Schalla, M. A., Unniappan, S., Lambrecht, N. W. G., Mori, M., Taché, Y., and Stengel, A. (2020). NUCB2/nesfatin-1 – Inhibitory effects on food intake, body weight and metabolism. *Peptides*, 128, 170308. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170308>
- Schmitz, O., Brock, B., and Rungby, J. (2004). Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes*, 53 Suppl 3(SUPPL. 3), S233-S238.
- Sedbazar, U., Maejima, Y., Nakata, M., Mori, M., and Yada, T. (2013). Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 rises in synchrony with feeding suppression during early light phase in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 434(3), 434–438.
- Sharma, A. K., Sharma, A., Kumari, R., Kishore, K., Sharma, D., Srinivasan, B. P., Sharma, A., Singh, S. K., Gaur, S., Jatav, V. S., Sharma, P., Srivastava, V., Joshi, S., Joshi, M., Dhakad, P. K., Kanawat, D. S., Mishra, A., Sharma, A., Singh, D., ... Munajjam, A. (2012). Sitagliptin, sitagliptin and metformin, or sitagliptin and amitriptyline attenuate streptozotocin-nicotinamide induced diabetic neuropathy in rats. *Journal of Biomedical*

- Shawky, L. M., Morsi, A. A., Bana, E. El, and Hanafy, S. M. (2019). The Biological Impacts of Sitagliptin on the Pancreas of a Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus: Drug Interactions with Metformin. *Biology*, 9(1), 6.
- Sheu, W. H. H., Gantz, I., Chen, M., Suryawanshi, S., Mirza, A., Goldstein, B. J., Kaufman, K. D., and Engel, S. S. (2015). Safety and Efficacy of Omarigliptin (MK-3102), a Novel Once-Weekly DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 38(11), 2106–2114.
- Shields, B. M., Shepherd, M., Hudson, M., McDonald, T. J., Colclough, K., Peters, J., Knight, B., Hyde, C., Ellard, S., Pearson, E. R., and Hattersley, A. T. (2017). Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients. *Diabetes Care*, 40(8), 1017–1025.
- Shivavedi, N., Charan Tej, G. N. V., Neogi, K., and Nayak, P. K. (2019). Ascorbic acid therapy: A potential strategy against comorbid depression-like behavior in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109, 351–359.
- Simson, E. L., and Gold, R. M. (1982). The lee obesity index vindicated? *Physiology & Behavior*, 29(2), 371–376.
- Singh, A. K., Yadav, D., Sharma, N., and Jin, J. O. (2021). Dipeptidyl Peptidase (DPP)-IV Inhibitors with Antioxidant Potential Isolated from Natural Sources: A Novel Approach for the Management of Diabetes. *Pharmaceuticals*, 14(6), 586.
- Snook, J. T. (1968). Effect of diet, adrenalectomy, diabetes, and actinomycin D on exocrine pancreas. *The American Journal of Physiology*, 215(6), 1329–1333.
- Sokkar, S., El-Sharnouby, J. A., Helmy, A., El-Bendary, A., Ahmad, L. S., and Okasha, K. (2009). Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma 2 (PPAR-γ2) Gene Polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus. *Electronic Journal of General Medicine*, 6(2), 78–86. <https://doi.org/10.29333/EJGM/82645>
- Song, C., Lyu, Y., Li, C., Liu, P., Li, J., Ma, R. C., and Yang, X. (2018). Long-term risk of diabetes in women at varying durations after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis with more than 2 million women. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(3), 421–429.
- Steck, A. K., and Winter, W. E. (2011). Review on monogenic diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 18(4), 252–258.
- Stengel, A. (2015). Nesfatin-1 - More than a food intake regulatory peptide. *Peptides*, 72, 175–183. <https://doi.org/10.1016/J.PEPTIDES.2015.06.002>
- Stengel, A., Goebel, M., Yakubov, I., Wang, L., Witcher, D., Coskun, T., Taché, Y., Sachs, G., and Lambrecht, N. W. G. (2009). Identification and Characterization of Nesfatin-1 Immunoreactivity in Endocrine Cell Types of the Rat Gastric Oxyntic Mucosa. *Endocrinology*, 150(1), 232–238. <https://doi.org/10.1210/EN.2008-0747>
- Stengel, A., Hofmann, T., Goebel-Stengel, M., Lembke, V., Ahnis, A., Elbelt, U., Lambrecht, N. W. G., Ordemann, J., Klapp, B. F., and Kobelt, P. (2013). Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. *Histochemistry and Cell Biology*, 139(6), 909–918.
- Stoimenis, D., Karagiannis, T., Katsoula, A., Athanasiadou, E., Kazakos, K., Bekiari, E., Matthews, D. R., and Tsapas, A. (2017). Once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18(9), 843–851.

- Su, Y., Zhang, J., Tang, Y., Bi, F., and Liu, J. N. (2010). The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 391(1), 1039–1042. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2009.12.014>
- Sugumar, V., Ang, K. P., Alshanon, A. F., Sethi, G., Yong, P. V. C., Looi, C. Y., and Wong, W. F. (2022). A Comprehensive Review of the Evolution of Insulin Development and Its Delivery Method. *Pharmaceutics*, 14(7), 1406.
- Sun, S., and Yang, H. (2018). Tissue-Specific Localization NUCB2/nesfatin-1 in the Liver and Heart of Mouse Fetus. *Development & Reproduction*, 22(4), 331–339.
- Suzuki, K., Hasegawa, K., and Watanabe, M. (2018). Efficacy and Patient Satisfaction of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor After Switching From Once-Daily DPP-4 Inhibitor to Once-Weekly Regimen. *Journal of Clinical Medicine Research*, 10(8), 641.
- Szkudelski, T. (2012). Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental Biology and Medicine*, 237(5), 481–490.
- Taché, Y., and Stengel, A. (2013). New developments on NUCB2/nesfatin-1. *Current Pharmaceutical Design*, 19(39), 6919–6920.
- Tack, C. J. J., and Smits, P. (2006). Thiazolidinedione derivatives in type 2 diabetes mellitus. *The Netherlands Journal of Medicine*, 64(6), 166–174.
- Tahapary, D. L., Pratisthita, L. B., Fitri, N. A., Marcella, C., Wafa, S., Kurniawan, F., Rizka, A., Tarigan, T. J. E., Harbuwono, D. S., Purnamasari, D., and Soewondo, P. (2022). Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 16(8), 102581.
- Tahara, A., Matsuyama-Yokono, A., Nakano, R., Someya, Y., and Shibasaki, M. (2008). Hypoglycaemic effects of antidiabetic drugs in streptozotocin-nicotinamide- induced mildly diabetic and streptozotocin-induced severely diabetic rats. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 103(6), 560–568.
- Taheri, A., Lavasani, H., Kasirzadeh, S., Sheikholeslami, B., Ardakani, Y. H., and Rouini, M. R. (2018). Changes in CYP2D enzyme activity following induction of type 2 diabetes, and administration of cinnamon and metformin: an experimental animal study. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 48(10), 984–989.
- Takiishi, T., Gysemans, C., Bouillon, R., and Mathieu, C. (2010). Vitamin D and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(2), 419–446.
- Tambascia, M. A., and Eliaschewitz, F. G. (2015). Degludec: the new ultra-long insulin analogue. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7(57), 1–7.
- Tan, X. (2016). Omarigliptin for the treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*, 54(1), 24–31.
- Tasyurek, H. M., Altunbas, H. A., Balci, M. K., ve Sanlioglu, S. (2014). Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 30(5), 354–371.
- Tentolouris, A., Vlachakis, P., Tzeravini, E., Eleftheriadou, I., and Tentolouris, N. (2019). SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(16), 2965.
- Thorand, B., Zierer, A., Huth, C., Linseisen, J., Meisinger, C., Roden, M., Peters, A., Koenig, W., and Herder, C. (2011). Effect of serum 25-hydroxyvitamin D on risk for type 2 diabetes may be partially mediated by subclinical inflammation: Results from the MONICA/KORA Augsburg study. *Diabetes Care*, 34(10), 2320–2322.
- Tosaki, T., Kamiya, H., Yamamoto, Y., Himeno, T., Kato, Y., Kondo, M., Yamada, Y., Inagaki, A., Tsubonaka, K., Oshiro, C., Katayama, T., Hayasaki, T., Nakaya, Y., Fujiyoshi, H., and Nakamura, J. (2017). Efficacy and Patient Satisfaction of the Weekly

- DPP-4 Inhibitors Trelagliptin and Omarigliptin in 80 Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Internal Medicine*, 56(19), 2563.
- Triumph, B M. (1982). *The discovery of insulin*. (Bliss M. Triumph (ed.); pp. 104–128). Chicago: University of Chicago Press.
- Tsuchiya, S., Friedman, E., Addy, C., Wakana, A., Tatosian, D., Matsumoto, Y., Suzuki, H., and Kauh, E. (2017). Single and multiple dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of omarigliptin, a novel, once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy Japanese men. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(1), 84–92.
- Vilsbøll, T., and Holst, J. J. (2004). Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 47(3), 357–366. <https://doi.org/10.1007/S00125-004-1342-6>
- Warnick, G. R., Nauck, M., and Rifai, N. (2001). Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. *Clinical Chemistry*, 47(9), 1579–1596.
- Wilde, M. I., and McTavish, D. (1997). Insulin Lispro a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 54(4), 597–614.
- Wile, D. J., and Toth, C. (2010). Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, 33(1), 156–161. <https://doi.org/10.2337/DC09-0606>
- Wilson, P. W., Zech, L. A., Gregg, R. E., Schaefer, E. J., Hoeg, J. M., Sprecher, D. L., and Brewer, H. B. J. (1985). Estimation of VLDL cholesterol in hyperlipidemia. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 151(3), 285–291.
- Wolden-Kirk, H., Overbergh, L., Christesen, H. T., Brusgaard, K., and Mathieu, C. (2011). Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 347(1–2), 106–120.
- Wroblewski, F., and Ladue, J. S. (1956). Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac with hepatic disease. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*, 91(4), 569–571.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., and Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International Journal of Medical Sciences*, 11(11), 1185–1200. <https://doi.org/10.7150/IJMS.10001>
- Yang, J., Ba, T., Chen, L., Shan, C., Zheng, M., Wang, Y., Ren, H., Chen, J., Xu, J., Han, F., Zhang, Y., Yang, X., and Chang, B. (2016). Effects of metformin and sitagliptin on glycolipid metabolism in type 2 diabetic rats on different diets. *Archives of Medical Science : AMS*, 12(2), 233–242. <https://doi.org/10.5114/AOMS.2016.59249>
- Yang, L., Yuan, J., and Zhou, Z. (2014). Emerging roles of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: anti-inflammatory and immunomodulatory effect and its application in diabetes mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*, 38(6), 473–479.
- Yang, M., Zhang, Z., Wang, C., Li, K., Li, S., Boden, G., Li, N., and Yang, G. (2012). Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance. *Diabetes*, 61(8), 1959–1968.
- Yilmaz, Y., Yonal, O., Deyneli, O., Celikel, C. A., Kalayci, C., and Duman, D. G. (2012). Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastro Enterol. Belg*, 75, 240–244.
- Yin, R., Xu, Y., Wang, X., Yang, L., and Zhao, D. (2022). Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 3055, 27(10), 3055.
- Yoshizawa, Y., Hosojima, M., Kabasawa, H., Tanabe, N., Ugamura, D., Koda, Y., Shimada,

- H., Takasawa, T., Ito, T., Kitamura, T., Kobayashi, M., Suzuki, Y., Narita, I., and Saito, A. (2021). Effects of the Once-Weekly DPP4 Inhibitor Omarigliptin on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Maintenance Hemodialysis: A 24-Week Open-Label, Multicenter Randomized Controlled Study. *Diabetes Therapy*, 12(3), 655.
- Yousef, F., Mansour, O., and Herballi, J. (2018). Sulfonylurea Review. *Int. J. Pharm. Pharm. Res*, 11, 54–65.
- Zaccardi, F., Webb, D. R., Yates, T., and Davies, M. J. (2016). Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal*, 92(1084), 63–69. <https://doi.org/10.1136/POSTGRADMEDJ-2015-133281>
- Zangeneh, F., Kudva, Y. C., and Basu, A. (2003). Insulin sensitizers. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(4), 471–479. <https://doi.org/10.4065/78.4.471>
- Zappas, M. P., Gentes, M., and Walton-Moss, B. (2017). Use of Incretin Therapy in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal for Nurse Practitioners*, 13(6), 418–424. <https://doi.org/10.1016/J.NURPRA.2016.08.023>
- Zhai, T., Li, S. Z., Fan, X. T., Tian, Z., Lu, X. Q., and Dong, J. (2017). Circulating Nesfatin-1 Levels and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7687098>
- Zhang, A. Q., Li, X. L., Jiang, C. Y., Lin, L., Shi, R. H., Chen, J. De, and Oomura, Y. (2010). Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World Journal of Gastroenterology*, 16(14), 1735–1741. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i14.1735>
- Zhang, Y., Lu, J. hui, Zheng, S. yuan, Yan, J. he, Chen, L., Liu, X., Wu, W. zhen, and Wang, F. (2017). Serum levels of nesfatin-1 are increased in gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 33(8), 621–624.
- Zhong, J., Rao, X., and Rajagopalan, S. (2013). An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: Potential implications in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 226(2), 305–314.

EKLER

117



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 68489742-604.01.03-E.13813
Konu : 08.06.2020 tarihli dilekçeniz hk.

18/08/2020

PROF.DR. ALİ ERTEKİN

08/06/2020 tarihli dilekçenizde “Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Metformin, Metformin ve Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörlerinin Kombine Kullanımının, Serum Nesfatin-1 Düzeyleri, Bazı Vitaminler ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri” başlıklı 2020/01 nolu çalışmanızdaki materyal-metot kısmındaki değişiklik talebiniz ve proje başlığının “Streptozotosin-Nikotinamid ile Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Metformin, Metformin ve Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörlerinin Kombine Kullanımının, Serum Nesfatin-1 Düzeyleri, Bazı Vitaminler ve Biyokimyasal Parametreler üzerine etkileri” olarak değiştirilmesi kurulumuzca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYEK Başkanı

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91
Elektronik Ağ: <http://www.omu.edu.tr/>



Kep Adresi:
omu@hs01.kep.tr

Hayriye ÇELİK
Dahili Tel: 2588

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.
Evrak teyidi <https://ebyssorgu.omu.edu.tr> adresinden 86B1-ATY2-0LHY kodu ile yapılabilir.

ÖZ GEÇMİŞ

Emine ALTIN, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyokimya bölümünden 2009 yılında mezun oldu. 2013 yılında OMÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Biyokimyası Yüksek Lisans programına girdi, 2016 yılında bitirdi. 2013 yılından bu yana OMÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında görev yapmaktadır. İyi derecede İngilizce bilmektedir.

İletişim Bilgileri:

ORCID NO: 0000-0002-3310-3044

Yayımlanmış Çalışmalar:

1. Gülboy, O., Altın, E. and Ertekin, A. (2022). Di (2-Etilhekzil) Fitalatın Ratlarda Doku Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Düzeylerine Etkisi. Van Sağlık Bilimleri Dergisi, 15 (3), 301-311. DOI: 10.52976/vansaglik.1134285
2. Keskin, A., Aci, R., Altın, E., and Duran, U. Co-evaluation of magnesium and 25-hydroxyvitamin D3 in predicting the severity of COVID-19 disease. International Journal of Advanced Biochemistry Research 2022; 6(2): 89-93.
3. Eskici Kaymak, M., Altın, E. and Ertekin, A. (2022). The Effect of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate on Lipid Peroxidation and Antioxidant Levels in Rats. Van Sağlık Bilimleri Dergisi, 15 (1), 51-59. DOI: 10.52976/vansaglik.1008005
4. Günaydin, N., Altın, E., Ormanci, N., and Ertekin, A. (2022). The Effect of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate on Hair Trace Mineral Levels in Rats. *Biological trace element research*, 200(2), 647–651. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02663-9>
5. Altın, E., Ertekin, A. (2017). Amoksisilin Klavulanik Asit, Amoksisilin Klavulanik Asit+Vitamin Uygulamasının Ratların Böbrek ve Karaciğer Dokularındaki Malondialdehit ve Antioksidan Düzeylerine Etkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 10 (3), 180-186. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/kvj/issue/32998/368880>
6. Erdem, F., Cetinkaya, N., Nisbet, C., and Altın, E. (2015). Estimation of organic matter digestibility, metabolizable energy, phenolic compounds and antioxidant activity of stems and seeds of the *Juncus acutus* plant in ruminant nutrition. *South African Journal of Animal Science*, 45(5), 502-509.

Sözlü Bildiriler:

1. Altın E. (2023). Tip 2 Diyabet Tedavisinde Haftada Bir Kullanılan Dipeptidil Peptidaz-4 (Dpp-4) İnhibitörü: Omarigliptin. 1. Uluslararası Boğaziçi Bilimsel Çalışmalar Kongresi, 13-14 Mayıs 2023.
2. Aci Recai, Altın Emine, Keskin Adem, Duran, Utku. (2022). Investigation of 25-OH Vitamin D, Magnesium and Phosphorus Levels in SARS-CoV-2 Patients by Disease Severity. 10.13140/RG.2.2.15215.10407. Second International Congress on Biological and Health Sciences.

3. Nisbet C., Gençtürk F., Altın E. (2015). Karadeniz bölgesinden elde edilen *Rhododendron* ballarının antioksidan kapasitesinin belirlenmesi. 7. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi.
4. Erdem F., Çetinkaya N, Nisbet C, Altın E. (2015). *Juncus acutus* un farklı kısımlarının organik madde sindirilebilirliği metabolik enerjisi antioksidan aktivitesi toplam fenolik ve flavonoid içeriğinin karşılaştırılması. 7. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi.
5. Yarım GF, Tabatabaei P, Çenesiz S, Çenesiz M, Altın E. (2015). Subklinik Mastitisli ineklerin sütlerinde epidermal büyüme faktörü konsantrasyonları. 7. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi.

