T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ, TİAZOLİDİNDİONLAR, DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ VE BİGUANİDİN GRUBU ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN İNFLAMASYON İNDEKSLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Serkan Çakır

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ, TİAZOLİDİNDİONLAR, DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ VE BİGUANİDİN GRUBU ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN İNFLAMASYON İNDEKSLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Serkan Çakır

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Sami Uzun
Doç. Dr. Mehmet Yamak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin her aşamasında olduğu gibi asistanlık eğitimim boyunca da bilgi birikimi, akademik rehberliği, özverili yaklaşımı ve yönlendirici tutumuyla bana ışık tutan değerli danışman hocam Doç. Dr. Sami Uzun'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisinin disiplinli çalışmaları, araştırmaya olan derin ilgisi ve akademik titizliği, hem tezimin şekillenmesinde hem de mesleki gelişimimde büyük rol oynamıştır. Kendisine bu değerli destek ve emekleri için minnetarım.

Asistanlık hayatım boyunca mesleki duruşu, klinik tecrübesi ve insani yönüyle örnek aldığım kıymetli hocam Doç. Dr. Mehmet Yamak'a en derin şükranlarımı sunmak isterim. Sadece tıbbi bilgi ve deneyimiyle değil, sakinliği, sabrı ve çözüm odaklı yaklaşımıyla da mesleki gelişimime büyük katkı sağlamıştır. Zorlandığım anlarda gösterdiği anlayış ve desteği, klinik pratiğimdeki yerimi bulmamda bana hep yol gösterici olmuştur. Hekimlik yolculuğumun en önemli kilometre taşlarından birini onunla yürümüş olmak benim için büyük bir şanstır.

Eğitim sürecimde her biri farklı alanlarda bilgi ve deneyimleriyle gelişimime katkı sağlayan, gerek akademik gerekse kişisel anlamda her zaman desteklerini hissettiren değerli hocalarım Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu, Prof. Dr. Süleyman Ahbab, Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu ve Uzm. Dr. Namık Yiğit'e teşekkürü bir borç bilirim. Onlarla aynı ekibin bir parçası olmak, hem mesleki hem de insani anlamda bana çok şey kattı. Yalnızca bilgi değil, davranışlarıyla da örnek teşkil eden bu değerli isimlerin rehberliğinde kendimi daha fazla geliştirme imkânı buldum.

Eğitim sürecimde mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle cömertçe paylaşan ve gelişimime önemli katkılar sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Egemen Cebeci, Doç. Dr. Serhat Karadağ, Doç. Dr. Özlem Doğan, Doç. Dr. Nurhan Demir, Uzm. Dr. Bilgehan Yüzbaşıoğlu, Uzm. Dr. Şule Yüzbaşıoğlu, Uzm. Dr. Nilay Ermantaş ve Uzm. Dr. Abdülkadir Çelik'e teşekkür ederim. Çok yönlü bakış açıları, klinik tartışmalara kattıkları değerli yorumlar ve birlikte yürüttüğümüz vakalardaki öğretici yaklaşımları, bu süreci benim için çok daha zengin ve verimli kılmıştır.

Hastanemizde birlikte çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum, mesleki deneyimlerini paylaşmaktan kaçınmayan, samimi ve destekleyici yaklaşımlarıyla her zaman yanımda olan kıymetli uzman hekimlerim Dr. Mehmet Çetin, Dr. Ece Çiftçi

Öztürk, Dr. Seher İrem Şahin ve Dr. Öğr. Üyesi Emre Hoca'ya içtenlikle teşekkür ederim. Onlarla birlikte klinik süreçleri yürütmek, bilgi alışverişinde bulunmak ve iş birliği içinde olmak benim için çok değerli bir deneyimdi.

Günlük yoğunluklar içerisinde her zaman özveriyle çalışan, işlerini büyük bir sorumlulukla yürüten, her türlü desteği eksiksiz sağlayan hastanemiz hemşire, personel ve sekreterlerine teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık sürecim boyunca yanımda olan, birlikte aynı zorlukları göğüslediğimiz, birbirimizi motive ettiğimiz, dayanışma ve dostlukla bu süreci daha anlamlı kıldığımız eşkıdemlerime de gönülden teşekkür ederim. Hep birlikte büyüdüğümüz bu yolculukta asistanlık yıllarımın en kıymetli kazanımlarından biri oldukları için minnettarım.

Bu yolculukta bana en büyük manevi desteği sunan, her daim yanımda olduğunu hissettiren, anlayışı, sabrı ve sevgisiyle zorlukları aşmamda bana güç veren sevgili Özlem Menken'e en özel teşekkürü sunmak isterim. Varlığın, yalnızca bu süreci değil, hayatımın tamamını daha huzurlu ve anlamlı kıldı. Zaman zaman yorulduğumda, motive olmaya ihtiyaç duyduğumda yanında bulduğum sükûnet ve anlayış, bu zorlu sürecin en büyük dayanaklarından biri oldu. Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Son olarak, her şeyin temelini oluşturan, hayattaki en büyük şansım olan sevgili aileme minnet duygularımı ifade etmek istiyorum. Çocukluğumdan bugüne kadar attığım her adımda, karşılaştığım her zorlukta, hissettirdikleri güven ve verdikleri sonsuz destek sayesinde ilerleyebildim. Ne zaman tökezlesem beni kaldıran, her başarımı en az benim kadar gururla taşıyan, bana inanan bir ailem olduğu için kendimi her zaman çok şanslı hissettim. Maddi ve manevi hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan anneme, babama ve ablalarıma sonsuz sabır ve anlayışları için ayrıca minnettarım. Varlıkları, bu uzun ve meşakkatli süreci kolaylaştıran en güçlü dayanağım oldu. Bugün bu satırları gururla yazabiliyorsam, en büyük pay sizindir. Sizlere olan sevgim ve borcum ömür boyu sürecek; her şey için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Serkan Çakır

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLOLAR LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. PATOFİZYOLOJİ	5
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ	8
2.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME	10
2.4.1. Anamnez	10
2.5. TİP 2 DM TANISI	11
2.6. GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ	12
2.7. TEDAVİ	13
2.7.1. Farmakolojik olmayan tedaviler	13
2.7.2. Tip 2 DM'de farmakolojik tedavi	15
2.7.2.1. Biguanidler/Metformin	15
2.7.2.2. Tiyazolidindionlar (TZD)	19
2.7.2.3. Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri	21
2.7.2.4. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri	23
2.7.2.5. Sülfonilüreler	25
2.7.2.6. Glinidler	26
2.7.2.7. Alfa-glukozidaz inhibitörleri	26
2.7.2.8. Glukagon benzeri peptid-1 agonistleri	27
2.7.2.9. İnsülin tedavisi	27

2.8. DİYABET VE İNFLAMASYON 28
2.9. SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ 34
3.2. KATILIMCI SEÇİMİ 34
3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri 34
3.2.2. Dışlama Kriterleri 34
3.3. ÇALIŞMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ 35
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ 36
4. BULGULAR 37
5. TARTIŞMA 56
6. SONUÇ 70
7. KAYNAKLAR 72

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)

AMPK: AMP-activated protein kinase

APG: Açlık Plazma Glukozu

ATP: Adenozin Trifosfat

BAG: Beden Ağırlığı

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

CRP: C-Reaktif Protein

CYP2C8: Sitokrom P450 2C8 Enzimi

CYP2C9: Sitokrom P450 2C9 Enzimi

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial **(**Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması)

DM: Diabetes Mellitus

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDA: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

GIP: Glukoza Bağlı İnsülinotropik Polipeptid

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

GLUT-4: Glukoz Taşıyıcı Tip 4

HbA1c: Glikozile Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

hsCRP: Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein

IFN-γ: İnterferon gama

IL-1: İnterlökin-1

IL-1β: İnterlökin-1 Beta

IL-2: İnterlökin-2

IL-6: İnterlökin-6

IL-18: İnterlökin-18

IQR: Çeyreklik Aralık (Interquartile Range)

IRS-1: İnsülin Reseptör Substratı-1

iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

JAK/STAT: Janus Kinaz / Signal Transducer and Activator of Transcription

JNK: c-Jun N-terminal kinaz

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1

MLO: Monosit / Lenfosit Oranı

MMP-2: Matriks Metalloproteinaz-2

MMP-9: Matriks Metalloproteinaz-9

Na^+/K^+/ATPaz: Sodyum-Potasyum-ATPaz Pompası

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa B

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program (Ulusal Glikohemoglobin Standartizasyon Programı)

NLRP3: NLRP3 İnflamazomu

NLO: Nötrofil / Lenfosit Oranı

NPH insülin: Nötral Protamin Hagedorn İnsülin

OAD: Oral Antidiyabetik İlaçlar

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PG: Plazma Glukozu

PLO: Platelet / Lenfosit Oranı

PPAR-γ: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör-Gama

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SGLT-2: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2

SII: Nötrofil x Trombosit / Lenfosit Oranı

SLCO1B1: Organik Anyon taşıyıcı 1B1

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü Alfa

TNT: Tıbbi Nutrisyon Tedavisi

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon ve Obezite Prevalans Çalışması

TZD: Tiazolidindionlar

UGT: Üridin 5'-difosfat-glukuronozil transferazlar

VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR

Sayfa No

Tablo 1: Tip 2 DM gelişimiyle ilişkilendirilen risk faktörleri 9

Tablo 2: Tip 2 DM için ADA tanı kriterleri 12

Tablo 3: Prediyabet tanı kriterler 12

Tablo 4: DM hastaları için nutrisyon önerileri 14

Tablo 5: Tip 2 DM tedavisinde yaygın tercih edilen oral farmakolojik ajanlar 16

Tablo 6: Metforminin anti-inflamatuar etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalar 18

Tablo 7: TZD'lerin faydaları 20

Tablo 8: Tip 2 DM tedavisinde yaygın kullanılan DPP-4 inhibitörlerinin özellikleri 22

Tablo 9: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve dört grubun demografik ve ilaç başlama öncesi karşılaştırmalı laboratuvar tetkikleri 38

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve dört grubun ilaç başlanıldıktan sonra erken dönem (30-180 gün arası alınan değer) ve geç dönem (180-360 gün arası alınan değer) karşılaştırmalı laboratuvar tetkikleri 43

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve dört grubun ilaç başlama öncesi, ilaç başlanıldıktan sonra erken dönem (30-180 gün arası alınan değer) ve geç dönem (180-360 gün arası alınan değer) karşılaştırmalı inflamatuar indeks parametreleri 51

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1: Dünya genelinde 20-79 yaş arasında tip 2 diabetes mellitus prevelansı 4

Şekil 2: Yetişkinlerde tip 2 DM taraması ve tanılama 11

Şekil 3: Tip 2 DM tedavisinde TNT işleyişi 13

Şekil 4: DPP-4 inhibitörlerinin GLP-1 aktivasyonu ile gösterdiği etkiler 22

Şekil 5: SGLT-2 inhibitörlerinin anti-inflamatuar etkileri 25

Şekil 6: Çalışmaya dahil edilen hastalara yeni başlanan oral antidiyabetik ilaçların oranları 37

Şekil 7: Çalışmaya dahil edilen hastalara yeni başlanan oral antidiyabetik ilaç gruplarına göre inflamatuar indekslerin (SII, NLO, PLO, MLO) başlangıç (baseline), erken dönem (30–180 gün) ve geç dönem (180–360 gün) değerleri 54

ÖZET

Amaç: Diyabet, vücudun glukoz metabolizmasını etkileyen karmaşık bir metabolik bozukluktur. Primer klinik ve tanısal belirtileri temsil eden bozulmuş glukoz toleransı ve hiperglisemi mutlak veya rölatif insülin eksikliğinin veya insülin etkisine karşı direncin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Ek olarak, diyabet gelişiminde inflamasyonun rolüne dair kanıtlar giderek artmaktadır. Diyabet ve ilişkili komplikasyonların inflamasyonla olan ilişkisi hakkındaki bilgilerin artması sonucunda, inflamatuar yolakların tedavi hedef olabileceği gündeme gelmiştir. Çalışmamızın amacı tip 2 diyabetes mellitus (DM) hastalarında biguanid, tiazolidindion (TZD), sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT-2) veya dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin geleneksel inflamasyon göstergeleri (CRP, Ferritin) ve inflamatuar indeks parametreleri (SII, NLO, MLO, PLO) üzerindeki etkilerini ve ilaç grupları arasındaki farklılıkları değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem : Çalışmaya 01/01/2015-01/09/2023 tarihleri arasında başvuran, 18-75 yaş arasında olan, SGLT-2 (n:1510), DPP-4 inhibitörleri (n:4675), TZD (n:1207) veya biguanid (n:6033) grubu ilaçları ilk kez kullanan 13245 tip 2 DM hastası retrospektif olarak dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), hemogram, inflamasyon parametreleri kaydedildi. Tedavi öncesi, tedavi sonrası erken dönem (30-180 gün) ve tedavi sonrası geç dönemdeki (180-360 gün) inflamasyon parametreleri (SII, NLO, MLO, PLO) değerlendirildi. “p” değeri 0,05’in altındaki analizlerde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 56,0 ± 10,6 yıl idi, hastaların %62,3’ü kadındı. En düşük yaş ortalaması TZD grubunda (54,3±9,8 yıl), en yüksek ise DPP-4 inhibitörü grubunda (57,8±9,6 yıl) saptandı. Kadınların oranı biguanid grubunda %65,7, DPP-4 grubunda %58,6, SGLT-2 grubunda %59,8, TZD grubunda %63,4 idi. Grup içi analizlerde biguanid grubunda tedavi öncesi SII seviyesi tedavi sonrası erken dönemde yüksek saptandı (p=0,024), ancak tedavi sonrası erken ve geç dönemler arasında benzer seviyede olduğu görüldü. DPP-4 inhibitörü grubunda SII seviyesi tedavi sonrası erken dönemde artış göstermişti (p<0,001), ancak tedavi sonrası erken ve geç dönemler arasında benzer seviyedeydi. SGLT-2 inhibitörü grubunda SII seviyesi tedavi sonrası erken dönemde artış

göstermişti (p=0,025), ancak geç dönemde tekrar azalma göstermişti (p=0,008). TZD grubunda ise tüm zaman noktalarında SII seviyeleri benzer düzeydeydi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, DPP-4 ve SGLT-2 inhibitörlerinin SII parametreleri düşük kalmaya devam etti. Tedavi öncesi SII değerlerinin DPP-4 ve SGLT-2 inhibitörlerinde biguanidlerden daha yüksek (p<0,05), biguanid ve TZD gruplarında ise benzer seviyede olduğu izlendi. Tedavi sonrası erken dönem SII seviyesi DPP-4 ve SGLT-2 inhibitörlerinde biguanid grubundan daha yüksek (p<0,05), biguanid grubunun SII seviyesinin ise TZD grubundan daha yüksek olduğu (p<0,05) izlendi. Benzer şekilde, tedavi sonrası geç dönem SII seviyesi DPP-4 ve SGLT-2 inhibitörlerinde biguanid grubundan daha yüksek (p<0,05), biguanid grubunun SII seviyesinin ise TZD grubundan daha yüksek olduğu (p<0,05) görüldü. TZD grubunda CRP düzeyi erken dönemde 3,2 mg/dl, geç donemde ise 3,5 mg/dl olup diğer gruplara kıyasla en düşük seviyelerde kalmıştır (p<0.001). En yüksek ferritin düzeyleri erken ve geç dönemde DPP-4 inhibitörü (sırasıyla 40.1 ng/ml ve 38.3 ng/ml) grubunda gözlenmiştir (p<0,001). Ferritin düzeyleri Biguanid ve TZD gruplarında benzer iken bu iki grubun ferritin düzeyleri DPP 4 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü grubundan anlamlı düzeyde daha düşüktü (p<0,05). Biguanid ve TZD grubunda NLO düzeylerinde anlamlı bir fark yok iken DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 grubunda anlamlı düzeyde artış saptandı (p<0,05).

Sonuç: Oral antidiyabetik ilaçların etki mekanizmaları içerisinde anti-inflamatuar etki de yer almaktadır. İnflamasyon üzerindeki etkinlik TZD grubu ilaçlarda biguanid, DPP-4 ve SGLT-2 inhibitörlerinden daha belirgin olabilir.

Anahtar kelimeler: Biguanid, dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, inflamatuar indeksler, sistemik immün-inflamatuar indeks, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü, Tiazolidindion, Tip 2 diyabetes mellitus

ABSTRACT

Aim: Diabetes is a complex metabolic disorder that impacts the glucose status of the human body. Impaired glucose tolerance and hyperglycaemia represent the primary clinical and diagnostic manifestations. These occur as a consequence of an absolute or relative insulin deficiency, or resistance to its action. In addition, there is growing evidence on the role of inflammation in the development of diabetes. The advancement in knowledge concerning the mechanisms that connect inflammation to diabetes and related complications has given rise to a renewed interest in the targeting of inflammatory pathways. The aim of our study is to evaluate the effects of biguanide, thiazolidinedione (TZD), sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors, and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors on conventional inflammatory markers (CRP, ferritin) and inflammatory index parameters (SII, NLR, MLR, PLR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to compare the differences among these drug groups.

Materials and methods: The present study retrospectively included 13,245 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) between the ages of 18 and 75 years who were admitted between 01/01/2015 and 01/09/2023 and who used SGLT-2 (n:1510), DPP-4 (n:4675) inhibitors, TZD (n:1207) or biguanide (n:6033) group drugs for the first time. Demographic data of the patients (age and sex), complete blood count parameters, and inflammatory markers were recorded. Inflammatory parameters, including the systemic immune-inflammation index (SII), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), were evaluated at baseline (pre-treatment), early post-treatment period (30–180 days), and late post-treatment period (180–360 days). Analyses with “p” values below 0.05 were considered statistically significant.

Results: The mean age of the patients included in the study was 56.0 ± 10.6 years and 62.3% of the patients were female. The lowest mean age was found in the TZD group (54.3±9.8 years) and the highest in the DPP-4 inhibitor group (57.8±9.6 years). The proportion of female was 65.7% in the biguanide group, 58.6% in the DPP-4 group, 59.8% in the SGLT-2 group and 63.4% in the TZD group.In-group analysis revealed that SII level increased in the early post-treatment period

(p=0.024), but was similar between the early and late post-treatment periods in the biguanide group. In the DPP-4 inhibitor group, SII level increased in the early post-treatment period (p<0.001), but was similar between the early and late post-treatment periods. In the SGLT-2 inhibitor group, SII level increased in the early post-treatment period (p=0.025), but then decreased again in the late post-treatment period (p=0.008). However, SII levels were similar in the TZD group.In between-group comparisons, SII parameters of DPP-4 and SGLT-2 inhibitors remained low at all time points. Pre-treatment SII values were higher in DPP-4 and SGLT-2 inhibitors than biguanides (p<0.05), whereas they were similar in biguanide and TZD groups. The early post-treatment SII level was higher in DPP-4 and SGLT-2 inhibitors than in the biguanide group (p<0.05), and the SII level in the biguanide group was higher than in the TZD group (p<0.05). Similarly, the late post-treatment SII level was higher in DPP-4 and SGLT-2 inhibitors than in the biguanide group (p<0.05), and the SII level of the biguanide group was higher than in the TZD group (p<0.05).CRP levels in the TZD group were 3.2 mg/dL in the early period and 3.5 mg/dL in the late period and remained at the lowest levels compared to the other groups (p<0.001). The highest ferritin levels were observed in the DPP-4 inhibitor group (40.1 ng/mL and 38.3 ng/mL, respectively) in the early and late periods (p<0,001). While ferritin levels were similar in the Biguanide and TZD groups, ferritin levels of these two groups were significantly lower than the DPP-4 inhibitor and SGLT-2 inhibitor groups (p<0,05). There was no significant difference in NLO levels in the biguanide and TZD groups, while a significant increase was found in the DPP-4 inhibitor and SGLT-2 group (p<0,05).

Conclusion: Anti-inflammatory effect is also included in the mechanism of action of oral antidiabetic drugs. The effect on inflammation may be more prominent in TZD group drugs than biguanide, DPP-4 and SGLT-2 inhibitors.

Keywords: Biguanide, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, inflammatory indices, sodium-glucose cotransporter2 inhibitors, systemic immune inflammatory index, thiazolidinedione, Type 2 diabetes mellitus,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülin eksikliği ve insülin direnciyle karakterize olan, çok sayıda sistem ve organı etkileyen hiperglisemi ile karakterize olan bir metabolik hastalıktır. Tip 2 DM, insan hayatı ve sağlık harcamaları üzerinde önemli etkisi olan ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Hızlı ekonomik kalkınma ve kentleşme, dünyanın birçok yerinde diyabet yükünün artmasına neden olmuştur. Kötü beslenme ve sedanter yaşamla birlikte, bireylerin fonksiyonel kapasitelerini ve yaşam kalitelerini etkileyerek önemli morbiditelere ve erken mortaliteye yol açmaktadır (1).

Dünya genelinde DM prevelansı %10'a ulaşmaktadır. Ülkemizdeki DM prevelansı Avrupa ülkelerinin üzerinde seyretmektedir. Obeziteyle birlikte giderek artış gösteren DM prevelansının 2045 yılına kadar yaklaşık %50 artış göstereceği tahmin edilmektedir. 40-59 yaş arasında daha fazla izlenmesine rağmen, genç yaşlarda DM insidansı yükselmektedir (2, 3).

Poliüri, polidipsi gibi klasik semptomları iyi bilinmesine rağmen tip 2 DM hastaları sıklıkla asemptomatik seyretmektedir ve insidental olarak tanınmaktadır. Tanı anında β hücre rezervinin yaklaşık yarısı kaybolmaktadır. Bu nedenle DM önleme ve tarama çalışmaları önem kazanmıştır (4). "Amerikan Diyabet Birliği (ADA)" yüksek riskli bireylerin, vücut kitle indeksi (VKİ) 25 kg/m^2'nin üzerinde olanların ve 35 yaşından büyük olanların, prediyabet öyküsü olanların belirli zaman aralıklarında taranmasını önermektedir (5).

İnsülin sensitivitesinde azalma, insülin sekresyonunda azalma ve insülin direnci gibi önemli patofizyolojik mekanizmalar DM gelişimine neden olmaktadır. Çeşitli çalışmalarda hastalığın ortaya çıkmasında ve progresyonunda çeşitli inflamatuvar mekanizmaların merkezi rol oynadığını ve metabolik anormalliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon sadece pankreas hücrelerinde değil, karaciğer, nöral sistem ve kas-iskelet sistemini de etkilemektedir. Makrofaj ve T-hücrelerinden salınan sitokinler ise pro-inflamatuar bir ortam oluşturmaktadır (6, 7).

Hipergliseminin azaltılarak komplikasyonların engellenmesi için çok sayıda farmakolojik ajan bulunmaktadır. Bu ajanlar içerisinde biguanidler, sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri, tiazolidindionlar (TZD) ve dipeptidil

peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri yaygın tercih edilmektedir. Biguanidlerin glukoneojenez inhibisyonu ve bağırsaklardan glukoz absorbsiyonunu azaltarak, SGLT-2 inhibitörlerinin böbreklerden glukoz reabsorbsiyonunu inhibe ederek, DPP-4 inhibitörlerinin glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) aktivasyonu ile insülin sekresyonunu arttırarak, TZD'lerin ise nükleer transkripsiyon faktörlerini aktive edip periferik dokularda insülin direncini azalttığı ve insülin sensitivitesini arttırarak etki gösterdiği bilinmektedir (8, 9). Bu etkilerine ek olarak biguanid (10), TZD (11), SGLT-2 (12) ve DPP-4 inhibitörlerinin (13) anti-inflamatuar etkinlikleri olabileceği hayvan çalışmalarında veya klinik çalışmalarda ifade edilmiştir. Farmakolojik tedavilerin glisemik kontrolün yanı sıra inflamasyon kontrolü ile ekstra terapötik bir değeri de olabileceği belirtilmiştir. Anti-inflamatuar etkinlik açısından farmakolojik ajanlar arasında nasıl bir farklılık olduğu ise bilinmemektedir. Farmakolojik ajanların inflamasyon üzerindeki etkileri hakkında daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda biguanid, TZD, SGLT-2 veya DPP-4 inhibitörleri ile tedavi altında olan tip 2 DM hastalarında inflamatuar belirteçler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi ve ilaç grupları arasında inflamasyon göstergeleri açısından farklılıkların değerlendirilmesi amaçlandı.

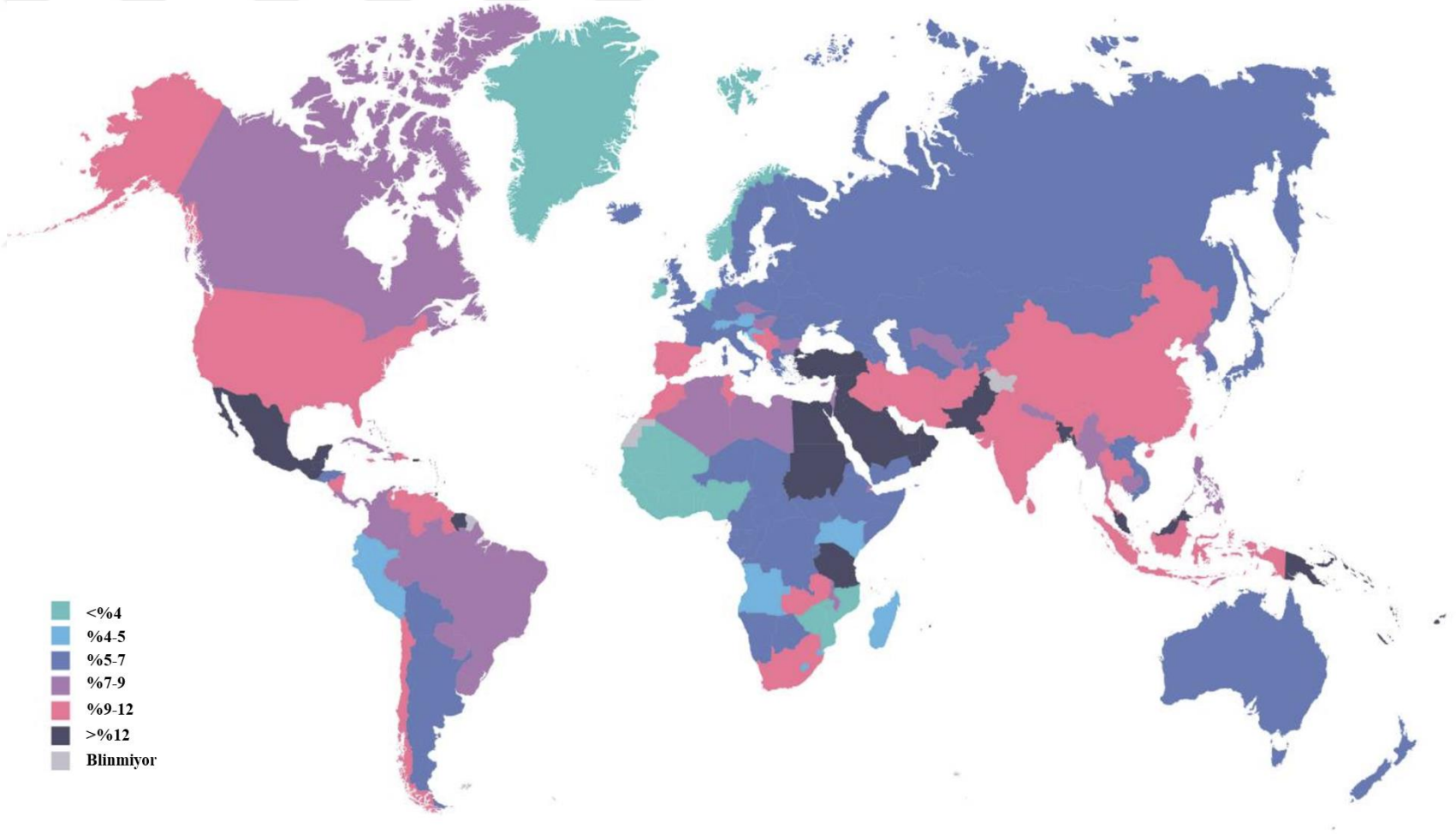
2. GENEL BİLGİLER

Dünya genelinde yaklaşık 550 milyon diyabet vakasının yaklaşık %90'ını tip 2 diabetes mellitus (DM) oluşturmaktadır. DM anormal β-hücrelerinin insülin salınımı üzerindeki etkilerine bağlı olarak yüksek kan glukoz konsantrasyonları ile karakterize ciddi sonuçları olabilen, kronik bir hastalıktır. Tip 2 DM prevelansı dünya genelinde özellikle 40 yaş altında artış göstermeye devam etmektedir. Erken teşhis ve tedavi DM'ye bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların engellenmesi ve mortalitenin azaltılması için önemlidir (14, 15).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Tip 2 diyabetin artan küresel insidansı, obezite trendlerindeki artışla ilişkilendirilmektedir. Hızlı ekonomik kalkınma ve kentleşme ile birlikte sedanter yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme alışkanlıklarının tip 2 DM insidansındaki bu artışı tetikleyen başlıca çevresel faktörler olduğuna inanılmaktadır (16).

"Uluslararası Diyabet Vakfi"'nın en son 2021 yılında yayınladığı dünya diyabet atlasında dünya genelinde 20-79 yaş arasında 538 milyon tip 2 DM vakası olduğu (genel nüfusun 10'da 1), 2030 yılında bu sayının 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona yükseleceği bildirilmiştir (3). Ayrıca her dört DM hastasının üçünün orta veya düşük gelirli bir ülkede yaşadığı, son 15 yıl içerisinde DM'ye bağlı sağlık harcamalarında 3 kat artışın görüldüğü ifade edilmiştir. Tip 2 DM vaka sayısına ek olarak, tüm dünyada 541 milyon bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan yetişkin bulunmaktadır. BGT olgularının her yıl tip 2 DM'yedönme oranı %5-10 arasında olması endişe vericidir (17). Şekil 1'de tip 2 DM prevelansı gösterilmiştir (3).



Şekil 1. Dünya genelinde 20-79 yaş arasında tip 2 diabetes mellitus prevelansı

"Uluslararası Diyabet Vakfı" Avrupa ülkeleri içerisinde DM prevelansının en yüksek olduğu ülkenin Türkiye olduğunu, aynı zamanda en çok vaka sayısının da ülkemizde izlendiğini bildirmiştir (3). Ülkemizde Satman ve ark (18) tarafından 1997-1998 yıllarında yapılan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon ve Obezite Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I) çalışmasında ülke genelinde BGT sıklığı %6,7, tip 2 DM prevelansı ise %7,2 bildirilmiştir. 2013 yılında yayınlanan TURDEP-II çalışmasında ise 20 yaş üzerinde DM prevelansının %13,7'e ulaştığı bildirilmiştir (19). DM prevelansı ilk çalışmaya benzer şekilde kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Birinci çalışmadan 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II sonuçlarına göre ülkemizde DM sıklığının %90 artış gösterdiği izlenmiştir. 2019 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde gerçekleştirilen "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması" sonucunda diabetes mellitus sıklığının %12,5 olduğu ifade edilmiştir (20). Elektronik Sağlık Kayıtları kullanılarak yapılan prevelans çalışmalarında ise daha düşük oranlara ulaşılmıştır. Ülgü ve ark'nın (21) 2023 yılındaki çalışmasında DM prevelansı %11,1 bildirilmiştir (kadınlarda %13,1, erkeklerde %9,1). Bu çalışmada ayrıca DM hastalarının yılda 15,5 defa sağlık kurumlarına başvurduğu, bu sayının DM olmayanlardan (5,9) oldukça yüksek olduğu ifade edilmiştir.

2.2. PATOFİZYOLOJİ

Tip 2 DM obezite, insülin direnci ve çevresel faktörlerin yanı sıra çok sayıda genin etkisini içeren multifaktöriyel bir hastalıktır. Başlıca patofizyolojik mekanizmalar arasında beta hücrelerinin kaybı sonucunda insülin sekresyonunun azalması, kas ve yağ dokusunda glukoz alımının azalması, karaciğerde glukoz üretiminin artması yer almaktadır. İnflamasyon, ektopik lipid depolanması, endoplazmikr etikulum stresi ve oksidatif stres ise beta hücre hasarının ve bozuk insülin sensitivitesinin ortaya çıkmasından sorumludur. Bu patofizyolojik mekanizmalar sonucunda kan glukoz seviyesi yükselmektedir (22).

Beta hücrelerinin azalması tip 2 DM'nin ortaya çıkmasındaki ana faktörlerden biridir. Prediyabet aşamasında beta hücre sayısı ve fonksiyonları yavaşça azalmaktadır. Bu azalma tip 2 DM tanısından yıllar önce başlamaktadır. Bu süre hastalar arasında değiştiği için prediyabetten tip 2 DM'ye geçiş süresi farklılık göstermektedir. Serbest yağ asitleri ve doymuş yağların artışı sitokin kaynaklı bir

inflamasyon aracılığıyla beta hücrelerine zarar vererek beta hücrelerinin fonksiyonlarını etkileyerek ölümüne neden olmaktadır. Proinflamatuar sitokinler mitokondriyal stres aracılığıyla beta hücrelerinin yıkımına neden olmaktadır. Doymuş yağ asidi adacık inflamasyonunu arttırarak ve beta hücrelerinde sitokin ekspresyonunu tetikleyerek beta hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır. Hiperglisemiye yanıt olarak beta hücre hipertrofisi (beta hücrelerinin boyutunda azalma) ve beta hücre hiperplazisi (beta hücre sayısında artış) kompansatuvar bir mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar sayesinde kan glukoz seviyesi hastalığın ilk evrelerinde normal seviyelerde tutulabilmektedir. Proinflamatuvar özellikteki IL-1'in beta hücre nekrozunu indüklemesi diyabetin erken dönem patogenezinde görülmektedir (23). Obez bireylerde yağ dokusu primer inflamasyon kaynağıdır. Diyetten veya yağ depolarının lipolizinden kaynaklanan kandaki doymuş yağlar, dokularda alım ve metabolizma için glukoz rekabetine yol açar. Uzun süreli kan glukozu artışında, serbest yağ asitlerinin yüksek seviyesi oksidatif stresi artırarak beta hücrelerine zarar verir. Ek olarak, serbest yağ asitlerinin yüksek seviyesi nedeniyle meydana gelen adacık iltihabı (insülit), beta hücrelerinde metabolik çöküşe yol açarak sitokinlerin sentezlenmesine ve beta hücrelerinde işlev bozukluğunu başlatan ve insülin salgılanmasını bozan immünite hücrelerinin toplanmasına neden olabilir (23).

Aşırı beslenme ile ilişkili obezite, makrofaj infiltrasyonunu ve kronik hipoksiyi indükleyerek yağ dokusunda düşük dereceli inflamasyona ve interlökin (IL)-1β ve tümör nekroz faktörü α (TNF-α) gibi proinflamatuar sitokinlerin salınmasına neden olur ve insülin sinyal yolunu çeşitli şekillerde bozar. İlk olarak, transkripsiyonel düzeyde insülin sinyal moleküllerinin seviyesini düşürürler. İkinci olarak, inflamasyonla ilişkili çok sayıda sinyal yolunu (örn. NF-κB, JAK/STAT ve JNK) aktive ederek çeşitli moleküllerin aktivasyonunda bozulmaya yol açarlar (24, 25, 26). Üçüncü olarak, seramid sentezini de hızlandırarak ektopik lipid birikimini şiddetlendirirler. Nükleer faktör-kappa B (NF-κB) transkripsiyon faktörleri bağışıklık, stres yanıtları, apoptoz ve farklılaşmanın kritik düzenleyicileridir. Tip 2 DM'de, NF-κB yolu fazla metabolitler ve çok sayıda inflamatuar faktör tarafından doğrudan aktive edilebilir. Bu uyaranlar I-κB kinaz kompleksini fosforile eder ve

I-κB'nin parçalanmasını indükler, böylece NF-κB'nin çekirdeğe translokasyonunu serbest bırakır. NF-κB daha sonra indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu ve nitrik oksit (NO) üretimini teşvik eder ve son olarak IRS-1'in aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca IL-1β, IL-18 ve TNF-α'nın transkripsiyonunu yukarı doğru düzenleyerek pozitif geri bildirim oluşturur. Proinflamatuar sitokin seviyesinin artması ise beta hücre hasarıyla ilişkilidir. Tip 2 DM patogenezinde aktive olan diğer sinyal yolakları arasında JAK/STAT ve JNK sinyal yolakları bulunmaktadır (24, 25, 26). Janus kinaz (JAK)/sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) sinyal iletimi, hücre çoğalması, farklılaşması, apoptoz ve inflamasyon yanıtında rol oynamaktadır. JAK/STAT yolağı aynı zamanda NF-κB yolağını aktive etmektedir. Aktive olan bir diğer sinyal yolağı JNK ise insülin sinyalini inhibe etmektedir. Tip 2 DM gelişiminden sorumlu tutulan JAK/STAT ve JNK yolakları aynı zamanda terapotik hedefler arasında yer almaktadır (24, 25, 26).

Karaciğer ve kas dokuları sistemik insülin direncinin gelişimine katkı sağlamaktadır. Açlık sırasında sürekli karbonhidrat enerji kaynağı sağlamak amacıyla karaciğer glukoz dışı subtratlardan glukoz üretmektedir (glukoneojenez). Hepatik insülin direncinin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak karaciğerde yağ birikiminin ana sorumlu olduğu düşünülmektedir (steatozis). Karaciğer ve kas dokusunda yağ birikimi hücre içi insülin sinyallerinin bozulması sonucunda insülin aracılı glukoz alımı bozulmaktadır. Normal kilolu tip 2 DM hastalarında da kas dokusunda insülin direnci olması vücut yağ dokusundan bağımsız mekanizmaların da patogenezde etkili olduğuna işaret etmektedir (27).

β-hücrelerinin düzenleyicileri arasında bağırsak hormonlarının da merkezi bir rolü olduğu son yıllarda keşfedilmiştir (27). Diyetle alınan glukoz sonrasında ortaya çıkan insülin salgısı, izoglisemik glukoz infüzyonundan sonra olan salgıdan daha fazladır. Bu gözlem, glukoz alımından sonra insülin salgılanmasını uyaran faktörlerin varlığına işaret etmektedir. Bu faktörlerin insülin salgılanmasını uyarabilen bağırsak 'habercileri' (inkretinler olarak adlandırılır) olduğu gösterilmiştir. Başlıca iki inkretin bulunmaktadır: Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1, ağırlıklı olarak ileum ve kolonda bulunan L hücreleri tarafından salgılanır) ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP, duodenum ve proksimal jejunumda yoğunlaşan enteroendokrin K hücreleri tarafından salgılanır, glukoza bağlı insülinotropik polipeptid olarak da yorumlanır),

GLP-1 ve GIP bu fenomenden sorumlu ana hormonlar olarak tanımlanmıştır. İnkretinler gıda alımından sonra salgılanır ve insülini (GLP-1 ve GIP) artırıp glukagon (GLP-1) salgılanmasını azaltabilir (27).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Tip 2 DM gelişiminde aynı zamanda birbiriyle etkileşim içerisinde olan genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin kompleks bir kombinasyonu etkilidir. Etnik köken ve genetik yatkınlık gibi değiştirilemeyen risk faktörlerinin tip 2 DM gelişimindeki önemi iyi bilinmesine rağmen, değiştirilebilir veya modifiye edilebilir risk faktörlerinin (obezite, düşük fiziksel aktivite ve sağlıksız beslenme) iyileştirilmesiyle birçok Tip 2 DM vakasının önlenebileceği görülmüştür (28).

Global olarak, Tip 2 DM insidansı ve prevalansı etnik kökene ve coğrafi bölgeye bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Japonlar, Hispanikler ve Amerikan yerlileri gibi belirli etnik kökenlerde tip 2 DM riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Farklı DM prevelanslarına çevresel faktörlerin yol açtığı ileri sürülmesine rağmen, gen-çevre etkileşiminin bu farklılığı daha iyi açıkladığı düşünülmektedir (29, 30, 31).

Genetik yatkınlık, tip 2 DM gelişme riskinde önemli bir rol oynamaktadır. Son on yılda yapılan çeşitli tip 2 DM genom çalışmalarında, karmaşık bir poligenik doğaya sahip olduğu izlenmiştir. Tip 2 DM ile ilişkilendirilen genetik lokusların çoğu insülin sekresyonu üzerindeki primer etkileri aracılığıyla DM riskini artırırken, az sayıda lokusun insülin etkisini azaltarak etki gösterdiği anlaşılmıştır (32, 33). Ek olarak, ebeveynlerinde tip 2 DM olan bireylerde DM riskinin yüksek olması hastalığın patogenezindeki genetik faktörleri vurgulamaktadır. Her iki ebeveynde DM'nin olması riski daha fazla arttırmaktadır (34). Monozigot ikizlerde DM riski dizigot ikizlere kıyasla %70'e kadar artmaktadır (35).

Tip 2 DM gelişiminde etkili olan demografik özellikler, davranışsal veya yaşam stili değişkenleri, beslenme alışkanlıkları, fiziksel inaktivite gibi çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Tablo 1'de bu faktörler özetlenmiştir (36, 37).

Tablo 1. Tip 2 DM gelişimiyle ilişkilendirilen risk faktörleri

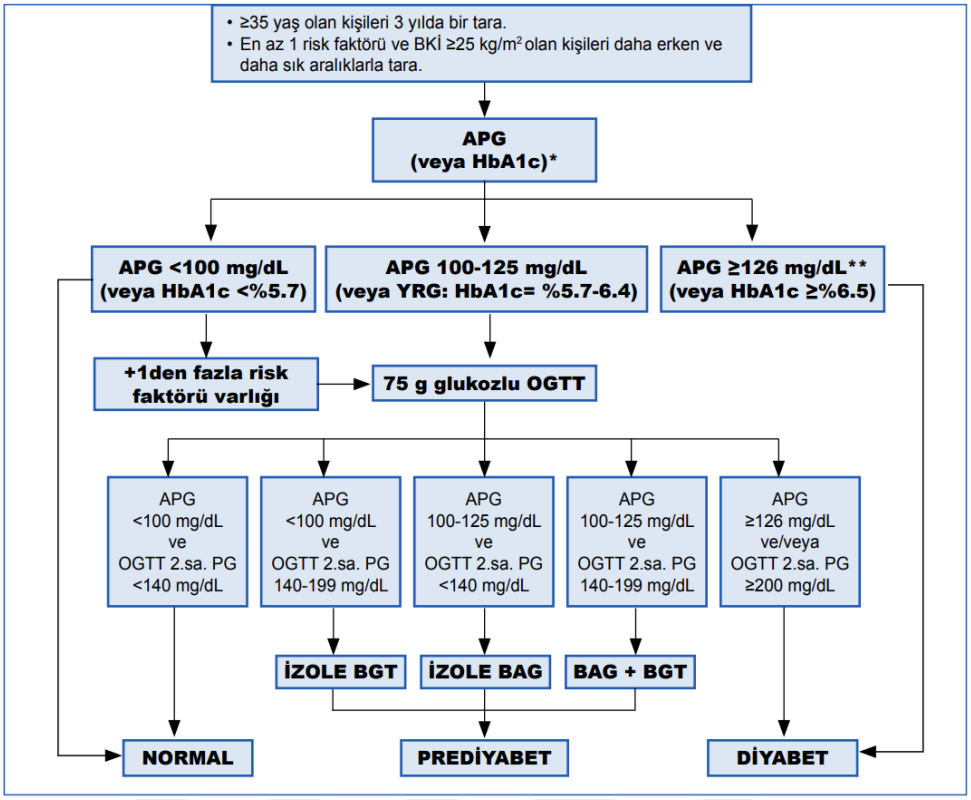
Risk faktörü	Açıklama
Demografik faktörler	Tip 2 DM prevelansı yaşla birlikte artış göstermektedir, obezite gibi majör yaşam stili risk faktörlerinden bağımsız şekilde yaş DM riskini arttırmaktadır. Farklı Avrupa ülkelerinde erkeklerde risk daha yüksektir, ancak obezite cinsiyetten daha etkili bir faktördür. Kadınlarda tanı koyulmamış tip 2 DM sıklığı daha fazladır
Yaşam stili ile ilişkili faktörler	Sedanter yaşam tarzı ve obezite majör risk faktörleridir. Yüksek lif içerikli gıdaların koruyucu olduğu anlaşılmıştır. Yüksek glisemik indekse sahip gıdalar DM riskini arttırabilir. Yüksek yağ içeriğiyle beslenmekten ziyade spesifik yağ tiplerinin (hayvansal yağ) risk artışıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Düşük magnezyum, selenyum ve vitamin D tüketimi riski arttırmaktadır. Şekerle tatlandırılan içeceklerin tip 2 DM gelişimine neden olduğu hakkındaki kanıtlar artmaktadır. Alkol tüketimi ile tip 2 DM arasında "U" şeklinde bir korelasyon vardır. Akdeniz diyeti gibi diyet paternleri koruyucu özellik göstermektedir.
Fiziksel aktivite	Ekran süresinin artması, fiziksel aktivitenin azalması gibi sedanter yaşam özellikleri tip 2 DM riskinde belirgin artışa neden olmaktadır. Fiziksel inaktivite tip 2 DM'nin oluşturduğu yükün %7'sinden sorumludur. Fiziksel aktivitenin arttırılması ise riski azaltmaktadır.
Obezite	Vücut yağ oranının artışı riski en çok arttıran faktörler arasındadır. Vücut kitle indeksi kategorileri artış gösterdikçe risk artmaktadır. Obezite süresinin artması bazal vücut kitle indeksinden bağımsız olarak riski arttırmaktadır. Aşırı yağ oranına ek olarak vücut yağ dağılımı da (santral, viseral, android, erkek tipi obezite) tip 2 DM riskiyle ilişkilidir.
İntrauterin faktörler	Obezite prevelansı artış gösterdikçe çok sayıda kadın metabolik anormalliklerle gebe kalmaktadır. Maternal DM'ye maruz kalan çocuklarda obezite, BGT ve tip 2 DM riski artış göstermektedir. Doğum ağırlığı ile tip 2 DM gelişimi arasında "U" şeklinde bir ilişki vardır. Düşük doğum ağırlığı (<2500 g) ve yüksek doğum ağırlığı (>4000g) riski arttırmaktadır.
Postnatal faktörler	Uzun süre anne sütü alan çocuklarda obezite ve tip 2 DM riski azalmaktadır. Anne sütü alan infantlarda açlık kan glukozu ve insülin seviyesi daha düşük seyretmektedir
Sosyoekonomik durum	Düşük eğitim seviyesi ve düşük gelir düzeyi riski arttırmaktadır.
Uyku	Uyku düzenini bozulması riski arttırmaktadır. İntermitanhipoksi ve uyku bölünmesine yol açan obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda tip 2 DM sıklığı yüksektir. Uyku kalitesi ile DM ilişkilidir.
Duygu-durum	Depresyon ve tip 2 DM arasında çift yönlü bir ilişki gözlenmiştir. Depresyon hastalarında tip 2 DM riski artış gösterirken, tip 2 DM hastalarında da depresyon riski artış göstermektedir. Antidepresan kullanımı tip 2 DM ile ilişkilendirilmiştir.
Sigara	Aktif kullanıcılar, sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksek riske sahiptir. Tütün kullanımı BGT ve insülin direncine neden olmaktadır.
Aile öyküsü	Birinci derece akrabalarda tip 2 DM varlığı riski 2-3 kat arttırmaktadır. Hem anne hem baba da tip 2 DM olanlarda risk 5 kat artış göstermektedir.
Kan basıncı	Yüksek kan basıncı tip 2 DM ile ilişkilidir. Hipertansiyon ile tip 2 DM arasında nedensellik kanıtlanamamış olmasına rağmen, metabolik kompanentlere göre düzeltildiğinde dahi ilişki devam etmektedir.
Kardiyovasküler hastalıklar	Kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü tip 2 DM riskini arttırmaktadır.
Hiperürisemi	Serum ürik asit seviyesinin artması riski arttırmaktadır. Ürik asit artışıyla birlikte ortaya çıkan endoteldisfonksiyonu, oksidatif stres ve insülin direncinin risk artışına aracılık ettiği düşünülmektedir.
Polikistikover sendromu	Vücut kitle indeksinden bağımsız olarak riski arttırmaktadır. Tip 2 DM için aile öyküsü olan kadınlarda risk artışı belirgindir.

Endojen seks hormonları	Erkeklerde ve kadınlarda endojen seks hormonu seviyesi tip 2 DM riskiyle ilişkilidir. Yüksek testosteron seviyesi kadınlarda riski artırırken, erkeklerde azaltmaktadır
Kimyasal maruziyeti	İnorganik arsenik, bifenol A, organofosfat ve pestisit maruziyeti
İlaçlar	İmmünsupresanlar, glukokortikoidler, antipsikotikler, florokinolonlar, beta-blokerler, tiyaziddiüretikler, vazodilatatör ve Vazopresör ajanlar, antiretroviraller.

2.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME

2.4.1. Anamnez

Çoğu hasta asemptomatik olarak, taramalar sırasında veya başka bir hatsalığın araştırıldığı bir ortamda insidental olarak tanınmaktadır. Hiperglisemininin aşamalı veya yavaş gelişmesi nedeniyle tip 2 DM yıllar boyunca tanı almayabilir. Bu nedenle DM açısından riskli bireylerin taranması önemlidir. Hiperglisemininin belirli bir eşik değeri geçtikten sonra belirli semptomlara neden olduğu bilinmektedir. Bu semptomlar içerisinde poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanmayan kilo kaybı, güçsüzlük ve görme bozuklukları yer almaktadır. Hastalarda eş zamanlı olarak hipertansiyon, dislipidemi veya kardiyovasküler hastalıklar izlenebilir. Uzun süreli hiperglisemiye bağlı sık enfeksiyon öyküsü veya yaraların geç iyileşmesi gibi semptomlar görülebilir (38). Şekil 2'de diyabet tarama ve tanı şeması gösterilmiştir (9).



Şekil 2. Yetişkinlerde tip 2 DM taraması ve tanılama

2.5. TİP 2 DM TANISI

DM tanısında HbA1c veya plazma glukoz seviyeleri temel alınmaktadır. Plazma glukoz seviyesini değerlendiren kriterler açlık plazma glukoz seviyesini, 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrasında 2.saat plazma glukoz seviyesini veya klasik hiperglisemi semptomları (2025 TEMD kılavuzunda klasik semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu ve noktüri şeklinde blirtilmiştir) veya hiperglisemi krizleri (diyabetik ketoasidoz ve/veya hiperglisemik hiperozmolar durum) olanlardan rastgele glukoz seviyesini içermektedir. Amerika Diyabet Birliği (ADA) tarafından 2025 yılında tip 2 DM için önerilen kriterler Tablo 2'de verilmiştir (5, 9).

Tablo 2. Tip 2 DM için ADA tanı kriterleri

HbA1c≥%6,5 (≥48 mmol/l). Test NGSP sertifikalı bir yöntem kullanan bir laboratuvarda yapılmalı ve DCCT test standartlarını karşılamalıdır.
Veya
Açlık plazma glukozu ≥126 mg/dl (≥7 mmol/l). Açlık en az 8 saat boyunca kalori alımının olmaması şeklinde tanımlanmaktadır.
Veya
OGTT sırasında 2.saat plazma glukoz seviyesi≥200 mg/dl (11,1 mmol/l). Test DSÖ'nün tanımladığı şekilde (75 g anhidrozglukozun suda çözünmesi) yapılmalıdır*.
Veya
Klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemik krizi semptomları olan bireylerde, rastgele kan glukoz seviyesinin ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l). Rastgele önceki öğünden bağımsız olarak günün herhangi bir zamanında yapılan testi ifade etmektedir.

NGSP; Ulusal Glikohemoglobin Standartizasyon Programı, DCCT; Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması, DSÖ; Dünya Sağlık Örgütü**Kesin hipergliseminin yokluğunda, tanı için aynı anda elde edilebilen farklı testlerden iki anormal sonuç (örn. HbA1c ve açlık plazma glukozu) veya iki farklı zaman noktasında aynı test gerekmektedir.

Açlık plazma glukozu, 75 g OGTT sonrasında 2.saat plazma glukoz seviyesi ve HbA1c seviyesi hem tarama hem de tanı için uygun testlerdir. Bu testler glukoz metabolizmasının farklı yönlerini temsil etmektedir. Açlık plazma glukoz ve HbA1c kriterlerine kıyasla 2. saat plazma glukoz seviyesi prediyabet ve DM'si olan daha fazla hastayı teşhis etmektedir. Aynı testler DM taraması ve tanısı için kullanılabileceği için prediyabet olan bireylerin belirlenmesi için de kullanılmaktadır (39, 40). Tablo 3'te ADA tarafından önerilen güncel prediyabet kriterleri gösterilmiştir (5).

Tablo 3. Prediyabet tanı kriterleri

HbA1c %5,7-6,4 (39-47 mmol/l)
Veya
Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l).
Veya
OGTT sırasında 2.saat plazma glukoz seviyesi 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l)
Üç test için de risk süreklidir, risk alt limitten başlar, üst aralığa doğru orantısız bir şekilde artar

2.6. GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

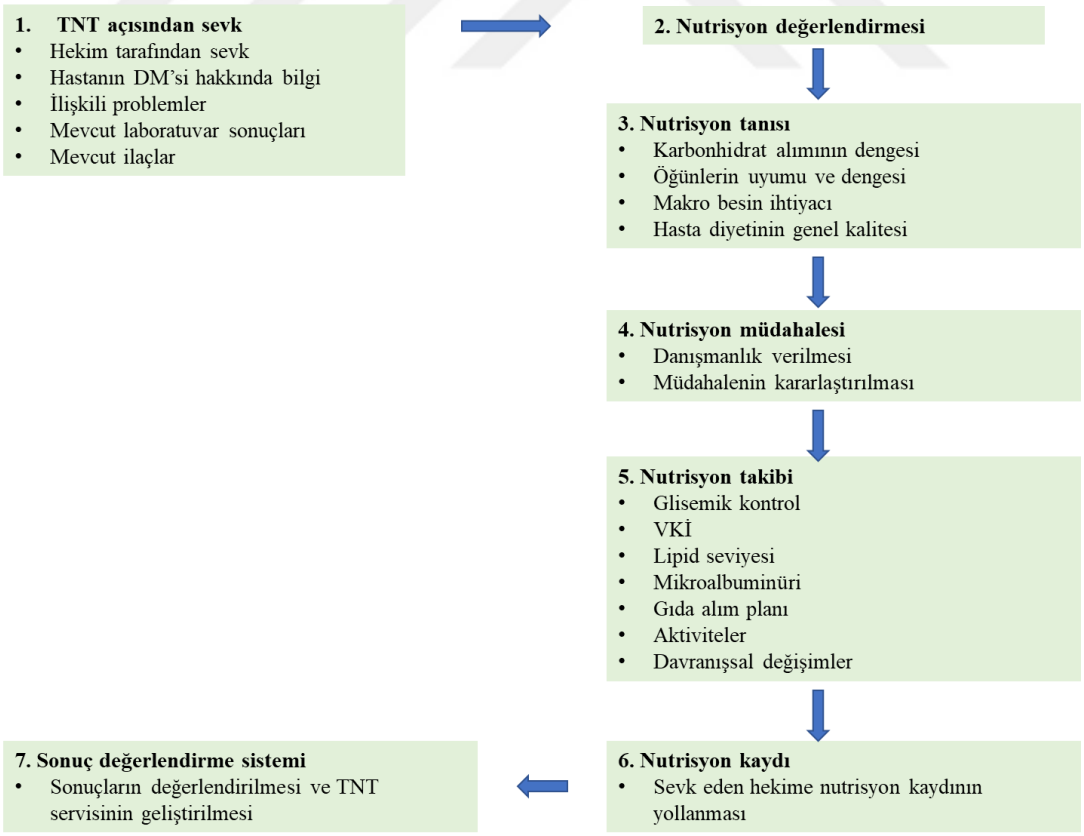
DM hastaları için kanıta dayalı bilgilerle oluşturulmuş glisemik hedefler tanımlanmıştır. Glisemik hedefler komplikasyonların en aza indirilmesini hedefleyerek yaşam kalitesini arttırmayı amaçlamaktadır. Genel ilkeler tanımlanmış

olmasına rağmen glisemik hedeflerde hastalara göre bireyselleştirilmelidir. Özellikle hastalık süresi uzun olan, komplikasyon yükü fazla olan veya yaşam beklentisi düşük hastalarda glisemik hedefler esnetilebilir (9).

2.7. TEDAVİ

2.7.1. Farmakolojik olmayan tedaviler

Yeni tanı alan hastalar diyabet öz yönetim eğitimine tabi tutulmalıdır. Bu eğitim programı içerisinde bireysel beslenme önerileri, fiziksel aktivite, metabolik kontrolün optimize edilmesi ve komplikasyonların önlenmesi yer almaktadır. Diyabet eğitimine tabi tutulanlarda HbA1c kontrolü daha belirgindir (9). ADA tarafından DM hastaları için diyet önerileri "Tıbbi Nutrisyon Tedavisi (TNT)" şeklinde isimlendirilmiştir. TNT bireylerin yaşam stili, tıbbi ve kişisel faktörlerine göre bireyselleştirilmektedir. Diyabet yönteminin bir bileşeni olan TNT'nin ana hedefi nutrisyonel içeriklerin dengelenmesi, kilo alımının engellenmesi ve günlük kalori alımının dengelenmesidir. Şekil 3'de TNT sistemi gösterilmiştir (41).



Şekil 3. Tip 2 DM tedavisinde TNT işleyişi

2025 yılında ADA tarafından önerilen nutrisyon önerileri Tablo 4'de özetlenmiştir (42).

Tablo 4. DM hastaları için nutrisyon önerileri

TNT programının başlatılması	Tedavi hedeflerine ulaşmak için gerekli olan ve tercihen diyabet bakımı konusunda kapsamlı bilgi ve deneyime sahip bir beslenme uzmanı tarafından sağlanan bireyselleştirilmiş bir tıbbi beslenme tedavisi programı, tip 1 veya tip 2 diyabet, prediyabet ve gestasyoneldiabetesmellitus hastası olan tüm kişiler için önerilmektedir. Diyabet tıbbi beslenme tedavisi maliyet tasarrufu ve kardiyometabolik sonuçlarda iyileşme sağlayabilir
Eneji dengesi	Aşırı kilolu veya obez olan tüm kişiler için beslenme, fiziksel aktivite ve davranış terapisine dayalı kilo yönetimi tedavisi sağlanmalı ve en az %3-7 kilo kaybını hedeflenmelidir
Sağlıklı-kanıta dayalı yeme paternleri	Prediyabet veya diyabeti olan kişilerde diyabetin önlenmesi ve yönetimi için besin kalitesi, toplam kalori ve metabolik hedefleri göz önünde bulunduran bireyselleştirilmiş yeme planları önerilmelidir, çünkü veriler sabit bir makro besin modelini desteklememektedir. Prediyabet ve diyabeti olan kişilerde beslenme düzeni temel beslenme ilkelerini (sebzeler, tam meyveler, baklagiller, yağsız proteinler, tam tahıllar, kabuklu yemişler ve tohumlar ve az yağlı süt ürünleri veya sütsüz alternatiflerin dahil edilmesi) vurgulamalı ve kırmızı et, şekerli içecekler, tatlılar, rafine tahıllar, işlenmiş ve ultra işlenmiş gıdaların tüketimini en aza indirmelidir. Glisemiyi iyileştirmek için diyabetli yetişkinlerin genel karbonhidrat alımı azaltmalıdır
Glisemik kontrol için takviye önerilmemelidir	Sağlık uzmanları diyet takviyelerinin alımını sorgulamalı ve gerektiğinde tavsiyelerde bulunmalıdır. Glisemik faydalar için mikro besinler (örn. magnezyum veya krom gibi vitaminler ve mineraller) veya bitkisel (örn. tarçın ve aloevera) takviyeler önerilmemektedir. Yararı olmadığı ve zararları gösterildiği için b-karoten takviyesinden uzak durulmalıdır
Aşırı alkol tüketiminden kaçınmak	Alkol tüketen diyabetli ve diyabet riski taşıyan yetişkinlere önerilen günlük limitleri aşmamalarını tavsiye edilmelidir. Alkol almayanlara ölçülü de olsa alkol almaya başlamamalarını tavsiye edilmelidir. Özellikle insülin veya insülin sekretagogları kullanırken, alkol alımı sonrasında ortaya çıkan gecikmiş hipogliseminin belirtileri, semptomları ve öz yönetimi konusunda hastalar eğitilmelidir. Hipoglisemi riskini azaltmak için alkollü içecek içtikten sonra glukoz seviyelerinin takibi yapılmalıdır
Sodyum ve tuz alımının sınırlandırılması	Diyabetli kişiler sodyum tüketimini klinik olarak uygun olan değerlerde (<2.300 mg/gün) sınırlandırmalıdır, bunu başarmanın en iyi yolu işlenmiş gıda tüketimini sınırlandırmaktır
Diğer içeceklere kıyasla su tüketimini destekleyin	Prediyabet ve diyabet hastalarında su diğer sıvılara tercih edilmelidir Diyabetli ve diyabet riski taşıyan kişilere, genel kalori ve karbonhidrat alımını azaltmak için ölçülü ve kısa vadeli olarak tüketilmesi halinde şekerle tatlandırılmış ürünler yerine besleyici olmayan tatlandırıcıların kullanılabileceği konusunda tavsiyelerde bulunun
Malnutrisyon taraması	Diyabetli ve diyabet riski taşıyan kişiler, özellikle metabolik cerrahi geçirmiş olanlar ve kilo verdirici farmakolojik tedavilerle tedavi edilenler yetersiz beslenme açısından taranmalıdır.

Tip 2 DM hastalarında glisemiye ek olarak vücut ağırlığı yönetimi terapotik bir hedef olarak dikkate alınmalıdır. Hastalara kilo kaybı ve diyet açısından danışmanlık verilmelidir. Kilo kaybı insülin direnci azaltarak ve β hücre fonksiyonlarını geliştirerek glisemik kontrolü desteklemektedir. Kilo kaybı sağlanamayan hastalarda ise mevcut vücut ağırlığının idamesi de bir tedavi hedefi olabilir. Kilo kaybı için yaşam stili değişimleri, farmakolojik tedaviler ve metabolik cerrahiler tercih edilebilir. Yaşam stili değişiklikleri içerisinde egzersiz önemli bir konumdadır. Düzenli egzersiz kilo kaybından bağımsız şekilde glisemik kontrolü geliştirmektedir. İnsülin sensitivitesini arttırmakta, aynı zamanda prediyabetin diyabete progresyonunu yavaşlatmaktadır. Çok sayıda egzersiz modalitesi içerisinde aerobik egzersizler ve direnç egzersizleri yaygın şekilde reçete edilmektedir (42).

2.7.2. Tip 2 DM'de farmakolojik tedavi

Son on yılda kan glukoz seviyelerini düşürmeye yönelik yeni ilaçlar ortaya çıkmıştır. Bu ilaçlar aynı zamanda kardiyovasküler risk faktörlerini hafifletme konusunda da dikkate değer bir kapasite sergilemektedir. Bu ilaçlar, diyabetli hastalarda kardiyak ve renal olay oranlarını azaltma konusunda da önemli bir etkiye sahiptir. Optimal kan glukoz seviyesi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları engellemektedir (43, 44). Optimal kan glukoz seviyesinin başarılmasında farmakolojik ajanların önemi büyüktür. Tablo 5'de tip 2 DM tedavisinde yaygın tercih edilen oral farmakolojik ajanlar özetlenmiştir (45).

2.7.2.1. Biguanidler/Metformin:

Yaklaşık 60 yıl önce keşfedilen metformin 1994 yılında tip 2 DM tedavisi için onaylanmıştır ve günümüzde hala tip 2 DM tedavisinin en önemli farmakolojik ajanıdır. İnce bağırsağın üst kısmından absorbe edilen metformin sentetik bir biguaniddir (kenetlenmiş iki guanid molekülü). Tüm yaş gruplarında primer oral tedavi olarak önerilmektedir. Hızlı (günde iki defa) ve uzun salınımlı (günde tek doz) formülasyonları bulunmaktadır. Glukoz seviyesini düşürücü etkisine ek olarak diğer anti-diyabetik ajanlarla kolay bir şekilde kombine edilmesi önemli avantajları arasındadır. Düşük maliyetli olan metformin tedavisi çoğu hasta tarafından iyi tolere

edilmektedir ve yan etikleri minimaldir. Hipoglisemi riski oldukça düşüktür. Tip 2 DM tedavisine ek olarak, metforminprediyabet tedavisinde ADA tarafından önerilen tek oral ajandır. Belirgin kilo kaybı sağlamaktadır (46, 47).

Tablo 5. Tip 2 DM tedavisinde yaygın tercih edilen oral farmakolojik ajanlar

İlaç grubu	Spesifik ilaç	Etki	Yan etki
Biguanidler	Metformin	HbA1c↓, vücut ağırlığı↓, kanser↓, kardiyovasküler olay↓	Gastrointestinal yan etki, vitamin B12 eksikliği, laktik asidoz
Glinidler	Repaglinid Nateglinid	HbA1c↓, vücut ağırlığı↑	Hipoglisemi, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu
Alfa glukozidaz inhibitörü	Akarboz Miglitol	HbA1c↓, vücut ağırlığı↓	Gastrointestinal yan etki, transaminaz yüksekliği
SGLT-2 inhibitörleri	Empagliflozin Dapagliflozin Kanagliflozin	HbA1c↓, vücut ağırlığı↓ Kan basıncı↓, majör kardiyovasküler olay↓, renal hastalık progresyonu ↓	Diyabetik ketoasidoz, genital enfeksiyon, hipovolemi, akut böbrek hasarı, kırık riski
Tiazolidindionlar	Pioglitazon Roziglitazon	HbA1c↓, Kan basıncı↓, majör kardiyovasküler olay↓, non-alkolik yağlı karaciğer↓	Vücut ağırlığı ↑, periferik ödem, anemi, kadınlarda kırık riski
DPP-4	Sitagliptin Saksagliptin Alogliptin Vildagliptin	HbA1c↓	Kalp yetmezliğinde hospitalizasyon↑?
Sülfonilüre	Glimepirid Gliklazid Glibenklamid Glipizid	HbA1c↓	Vücut ağırlığı ↑, hipoglisemi, sabit etkinin olmaması
GLP-1 reseptör agonistleri	Liraglutid Dulaglutid Semaglutid Orforglipron	HbA1c↓↓, vücut ağırlığı ↓, kan basıncı↓, majör kardiyovasküler olay↓	Gastrointestinal yan etkiler, amküler ödem

DPP-4; Dipeptidil peptidaz-4, GLP; glukagon benzeri peptid, SGLT-2; Sodyum glukoz ko-transporter 2

İlk çalışmalarda primer etki bölgesinin karaciğer (karaciğerdeki mitokondriler) olduğu düşünülmekteydi, ancak sonraki çalışmalarda gastrointestinal sistem, bağırsak mikrobiyotası ve immün hücreler gibi çok sayıdan hedef organ veya bölgesinin olduğu anlaşılmıştır. Karaciğerde glukoz üretimini, intestinal glukoz absorbsiyonu azaltmakta, insülin sensitivitesini ise arttırmaktadır. Organel

seviyesinde başlıca hedefi ise mitokondri (respiratuvar zinciri inhibe eder) ve lizozomlardır. Yakın zamanlı çalışmalarda endojen glukoz üretiminde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar metforminin sadece hepatik glukoneojenezi azaltarak etki göstermediğini doğrulamaktadır (48, 49). Hayvan çalışmalarında glukoz düşürücü etkisine intestinal AMPK'nın aracılık ettiği gösterilmiştir. Gut mikrobiyotasının kompozisyonunda ve metabolik profilinde değişikliklere yol açmaktadır. Bağırsakta merformin birikimi plazmadaki miktarından çok daha yüksek seviyededir. Bağırsaklar metformin rezervuarı olarak görev yapmaktadır. Uzun etkili metformin preperatlarının bağırsakta birikerek etkinlik gösterdiği anlaşılmıştır (50). Kahverengi adipoz dokunun glukoz homeostazisindeki rolü dikkate alınarak yapılan çalışmalarda metforminin bu dokular tarafından alındığı, bu nedenle kahverengi yağ dokusunun ilacın hedef organlarından birisi olduğu anlaşılmıştır (51).

Alındıktan 3 saat sonra etki göstermeye başlayan metforminin yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir. Primer olarak değişmeden böbreklerden atılmaktadır, proteinlere minimal bağlanmaktadır. Metformin tedavisi altındaki hastalarda böbrek fonksiyonlarının monitörizasyonu gereklidir. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk/1.73m^2 üzerinde güvenle kullanılabilir. Biyoyararlanım %50-60 seviyesindedir, gıdalarla birlikte alınması absorbsiyonunu azaltmaktadır. Ancak gastrointestinal yan etiklerin azaltılması için gıdalarla birlikte alınması önerilmektedir (8, 52).

Tedavi süresi ve dozuna göre metforminin etkileri değişmektedir. Geniş etki bölgesi nedeniyle metformin polikistik over sendromu gibi diyabet haricindeki hastalıklarda da kullanım alanı bulmuştur (52). Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde, metforminin kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etki gösterdiği anlaşılmıştır. Renal fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkiye sahiptir (53). Metforminle tedavi edilenlerde kognitif bozukluk ve demans riski azalmaktadır (54). Giderek artan epidemiyolojik, preklinik ve klinik kanıtlar, metforminin kanserde terapötik bir ajan olarak kullanılabileceğini ifade etmektedir. Meme ve kolon kanserleri gibi hiperinsülinemi ile ilişkili malignitelerin tedavisinde metforminin insülin seviyelerini azaltıcı etkisi önemlidir (55).

Metforminin, nöroinflamasyon ve romatoid artrit gibi belirli inflamatuar durumlarda potansiyel terapötik hedefler sağlayan anti-inflamatuar etkilere sahip

olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon tümör oluşumu ve gelişiminin önemli bir bileşenidir; bu nedenle, hedeflenen inflamatuar müdahale hem kanserin önlenmesi hem de tedavisi için önemli olabilir. Bu nedenle, metformin inflamasyonla ilişkili hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için daha fazla potansiyele sahip olabilir. Bununla birlikte, metforminin inflamatuar mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Önerilen anti-inflamatuar mekanizmalar içerisinde AMPK aktivasyonu, p53 inhibisyonu ve NF-κB aktivasyonunun inhibe edilmesi yer almaktadır (10). Metforminin anti-inflamatuar etkinliği çeşitli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların özeti Tablo 6'da gösterilmiştir (56).

Tablo 6. Metforminin anti-inflamatuar etkinliğini değerlendiren klinik çalışmalar

Çalışma	Katılımcılar	Müdahale	Etki
Fidan ve ark 2011	40 tip 2 DM	Metformin &rosiglitazon	Bazale göre IL-6 ve TNF-α seviyesinde düşüş, ilaçlar arasında fark yok
Krysiak ve ark 2013	80 BGT	Metformin &plasebo	CRP↓, IFN-γ ve TNF-α↓
Xu ve ark 2015	42 karotid arter aterosklerozu	Metformin &plasebo	hsCRP↓, IL-6 ve TNF-α↓
Xu ve ark 2017	117 tip 2 DM	Metformin &plasebo	NF-κB, IL- β↓
Mo ve ark 2019	70 tip 2 DM	Metformin &akarboz	Bazale göre IL-6 ve TNF-α seviyesinde düşüş, IL-2 ve IL-1β seviyelerinde fark yok, gruplar arasında fark yok
Vazirpanah ve ark 2019	42 gut hastası	Kesitsel	Gut alevlenmesinde azalma
Pernicova ve ark 2020	53 kronik inflamatuvar hastalık	Metformin &plasebo	CRP↓
Sun ve ark 2020	140 sistemik lupuseritematozis hastası	Metformin &plasebo	Hastalık alevlenmesinde farklılık yok
Amoani ve ark 2021	209 tip 2 DM	Kesitsel	Yüksek doz metforminde TNF-α↓

2.7.2.2. Tiazolidindionlar (TZD):

TZD’ler hücre nükleusunda peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gamaya (PPAR-γ) bağlanarak etkinlik göstermektedir. Bu bağlanma sonucunda glukoz ve lipid metabolizmasında görevli genlerin ekspresyonları düzenlenmekte, kas, yağ ve karaciğer hücrelerindeki insülin sensitivitesi artış göstermektedir. Kan glukoz seviyelerini düşürmelerinin yanında, TZD’lerin primer avantajları içerisinde beta hücrelerinin korunması, lipid profili, kardiyovasküler sağlık ve inflamasyon üzerindeki olumlu etkileri yer almaktadır (57). Diğer taraftan pioglitazonla tedavinin yan etkileri içerisinde kilo alma, periferik ve retinal ödem, dispne ve özellikle kadınlarda kırık riski yer almaktadır (58).

“Glitazonlar” olarak da bilinen TZD aile içerisinden “İlaç ve Gıda İdaresi (FDA)” tarafından onaylananlar rosiglitazon ve pioglitazondur. TZD'ler, insülin etkisini güçlendirmek ve kritik dokularda insülin duyarlılığını artırmak için hücre içi metabolik yollar üzerinde etkili olan insülin duyarlılaştırıcılardır. TZD'ler ayrıca adiponektin seviyelerini artırmakta, hepatik glukoneogenezi azaltmakta ve kas ve yağda insüline bağlı glukoz alımını artırmaktadır. Yağ dokusu tarafından salgılanan bir sitokin olan adiponektin, insülin duyarlılığını artırmaktadır ve TZD tedavisi ile yağ asidi oksidasyonu artar. TZD'ler, bir nükleer transkripsiyon düzenleyicisi olan PPAR-γ’ya bağlanarak gen ifadesini düzenler. PPAR ailesi enerji homeostazını düzenleyen nükleer hormon reseptörlerinin ligandla aktive edilen transkripsiyon faktörleridir. PPAR-γ tarafından aktive edilen genler kas, yağ ve karaciğerde bulunur ve glukoz metabolizmasını, yağ asidi depolanmasını ve adiposit farklılaşmasını düzenler. TZD'nin bağlanması, lipoproteinlipaz, glukokinaz, yağ açil-CoA sentaz gibi metabolizmanın düzenlemesinde yer alan çok sayıda yolun gen ekspresyonunu değiştirmek için konformasyonel bir değişikliğe neden olur. PPAR-γ agonistleri, adiponektin ve GLUT-4 ekspresyonunu artırarak ve adipositlerde TNF-α'nın etkisine karşı çıkarak insülin direncini azaltır. Tablo 7’de TZD’lerin faydaları gösterilmiştir (59).

Gen ekspresyonu yoluyla etki gösterdiği için maksimum etkinliği 6 hafta-6 ay arasında görülmektedir. Geç etki nedeniyle genellikle kombinasyon tedavisi içerisinde tercih edilmektedir. Literatürde TZD’lerle ilişkilendirilen çeşitli yan etkiler bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %20’sinde doza bağımlı olarak sıvı retansiyonuna

neden olmaktadır. Özellikle kalp yetmezliği hastalarında sıvı retansiyonu önemli sorunlara yol açabilir. Vücutta PPAR-γ konsantrasyonu adipositlerde en yüksek seviyededir. PPAR-γ aktivasyonu adipositlerin olgunlaşmasına aracılık ederek yağ dokunun genişlemesine neden olur. Santral sinir sistemindeki PPAR-γ regülasyonu sonucunda iştah artışı yaşanmaktadır. Sıvı retansiyonu ile birlikte bu etkilerin sonucunda kilo artışı görülmektedir (60). PPAR-γ aktivasyonu aynı zamanda osteoblast farklılaşmasına yol açarak kemik dansitesinde azalmaya ve kırık riskinde artışa yol açtığı düşünülmektedir. Ancak güncel bir meta-analizde pioglitazon tedavisiyle kırık riski arasında bir ilişki gösterilememiştir (61). TZD'lerle ilişkilendirilen diğer yan etkiler içerisinde mesane kanseri, hepatotoksisite, diyabetik maküler ödem ve teratojenik etkiler yer almaktadır. Bu olası yan etkiler nedeniyle kalp yetmezliği, karaciğer hastalıkları ve gebelik durumunda TZD'lerin kullanımı önerilmemektedir (62).

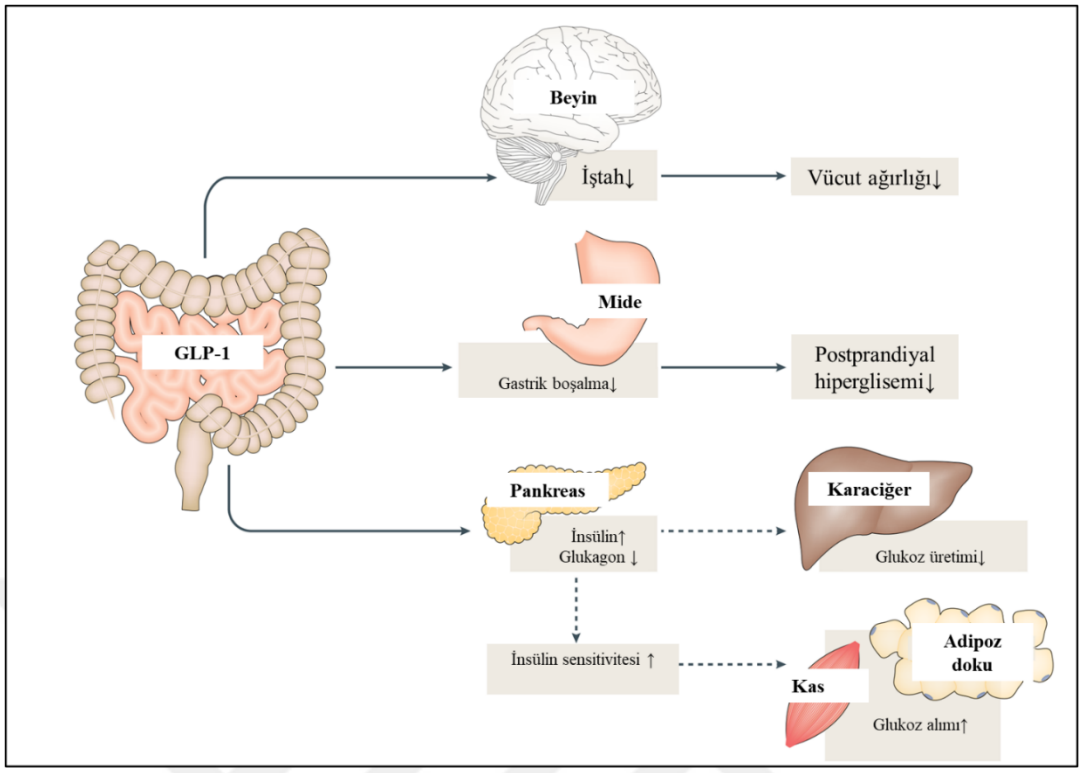
Tablo 7. TZD'lerin faydaları

1. İnsülin direnci olan hastalarda insülin sensitivitesini %25-68 arttırır
2. Adipoz dokudaki etkileri • Subkütanadipoz dokuyu arttırır • Visseral adipoz doku üzerindeki etkisi minimaldir
3. Dislipidemi üzerindeki etkileri • Plazmadaki serbest yağ asit seviyesini azaltır • Plazma HDL kolesterol seviyesini arttır • Plazma trigliserid seviyesini azaltır • Küçük LDL partiküllerinin büyük LDL partiküllerine dönüştürür • Adiponektin seviyesini arttırır
4. Hepatiktrigliserid konsantrasyonunu azaltır
5. Endotel üzerindeki etkileri • Vazodilatasyon • Sistolik ve diastolik kan basıncını azaltır • Adezyon moleküllerinin üretimini azaltır • Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunuinhibe eder
6. İnflamasyon üzerindeki etkileri • Plazmada CRP seviyesini azaltır • WBC sayısını ve metalloproteinaz seviyesini azaltır
7. Koagülasyon üzerindeki etkileri • Plazminojen aktivatör inhibitör 1 seviyesini azaltır • Plazma fibrinojen seviyesini azaltır
8. Glisemik kontrol üzerindeki etkileri • Açlık ve tokluk hiperglisemisini azaltarak HbA1c seviyesini düşürür • Diğer oral antidiyabetiklere kıyasla HbA1c seviyelerindeki düşüş belirgindir
9. Beta hücreleri üzerindeki etkisi • Beta hücre ölümünü yavaşlatır • Prediyabetin diyabete progresyonunu %60-72 azaltır

TZD'lerin glisemik kontrole ek olarak çeşitli anti-inflamatuar etkinlikleri gösterilmiştir. Tip 2 DM patogenezinde oksidatif stres ve inflamasyonun rolü olduğu bilinmektedir. TZD'ler oksidatif stresi direkt olarak azaltmamasına rağmen, hiperglisemi durumunda çeşitli mekanizmalarla oksidatif stres oluşumunu azaltmaktadır. Oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasında nitrik oksit sentaz enzimi rol oynamaktadır. TZD'lerin PPAR-γ aktivasyonu ise nitrik oksit sentaz enzimini inhibe etmektedir (63). Chen ve ark'nın yaptığı meta-analizde TZD'lerin inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada hsCRP, monosit kemoatraktan protein-1, Von Willebrand faktör, fibrinojen ve E-selektin seviyelerinin TZD tedavisi sonrasında azalma gösterdiği ifade edilmiştir (11).

2.7.2.3. Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri:

Yaklaşık 30 yıl önce DPP-4 inhibisyonunun tip 2 DM hastalarındaki glukoz düşürücü etkisi görüldükten sonra DPP-4 inhibitörleri yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmış ve tedavi algoritmalarında yer bulmuştur. Bir inkretin hormon olan GLP-1 klirensinde belirleyici olan DPP-4 inhibisyonu GLP-1 aktivitesinde artışa yol açarak glukoz kaynaklı insülin sekresyonunu arttırmakta ve glukagon sekresyonunu baskılamaktadır. GLP-1'in beyin, mide, pankreas, karaciğer ve adipoz dokudaki etkileri insülin sensitivitesinde artışa ve plazma glukoz seviyelerinde azalmaya yol açmaktadır (64, 65). Şekil 4'te GLP-1'in etkileri gösterilmiştir (66). Tablo 8'de yaygın kullanılan DPP-4 inhibitörlerinin özellikleri özetlenmiştir (66).



Şekil 4. DPP-4 inhibitörlerinin GLP-1 aktivasyonu ile gösterdiği etkiler

Tablo 8. Tip 2 DM tedavisinde yaygın kullanılan DPP-4 inhibitörlerinin özellikleri

DPP-4 inhibitörü	Kimyasal özellik	Yarı ömrü	Biyoyararlanım	Doz	Plazma proteinlerine bağlanma	Metabolizma	Eliminasyon oylu
Alogliptin	Modifiye primid-inedion	20 s	%100	25 mg (1x1)	%20-30	Minimal	Renal
Linagliptin	Ksantin tabanlı	12 s	%30	5 mg (1x1)	>%90	Minimal	Biliyer
Saksagliptin	Siyanopiro-lidin	2,5 s	%75	5 mg (1x1)	İhmal edilebilir	Hidroliz	Renal
Sitagliptin	B-amino-asit tabanlı	12,5 s	%87	100 mg (1x1)	%38	Minimal	Renal
Vildagliptin	Siyanopiro-lidin	2 s	%85	50 mg(2x1)	%9	Hidroliz	Renal

DPP-4 inhibitörlerinin yan etki insidansı oldukça düşüktür. En yaygın bildirilen yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, baş ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu ve atralji yer almaktadır. Ayrıca akut pankreatit ile DPP-4 inihitörleri arasında bir korelasyon gösterildiği için pankreatit öyküsü olan hastalarda önerilmemektedir. Farmakokinetik özellikleri nedeniyle ilaç etkileşimleri oldukça azdır (67).

Transmembran bir protein olan DPP-4, GLP-1 klirensi üzerindeki etkilerine ek olarak inflamasyon ve immün sistem üzerinde de çeşitli etkilere sahiptir. Hepatositlerde DPP-4 inhibisyonu sonucunda inflamasyon ve insülin direncinin azaldığı görülmüştür (68). Diyabetik farelerde DPP-4 inhibitörleri doku inflamasyonunu hafifletmektedir (69). Güncel bir meta-analizde, DPP-4 inhibitörlerinin anti-inflamatuar etkinlikleri değerlendirilmiştir. Çalışmada tip 2 DM hastalarında DPP-4 inhibitörlerinin düşük şiddetli inflamatuar durumu hafiflettiği ifade edilmiştir. DPP-4 inhibitörlerinin anti-inflamatuar etkilerinin altında yatan olası mekanizmalar içerisinde adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyonunun inhibisyonu, AMPK sinyal yolağının regülasyonu, mitokondriyal hasarın önlenmesi ve oksidatif stresin azalması yer almaktadır (13).

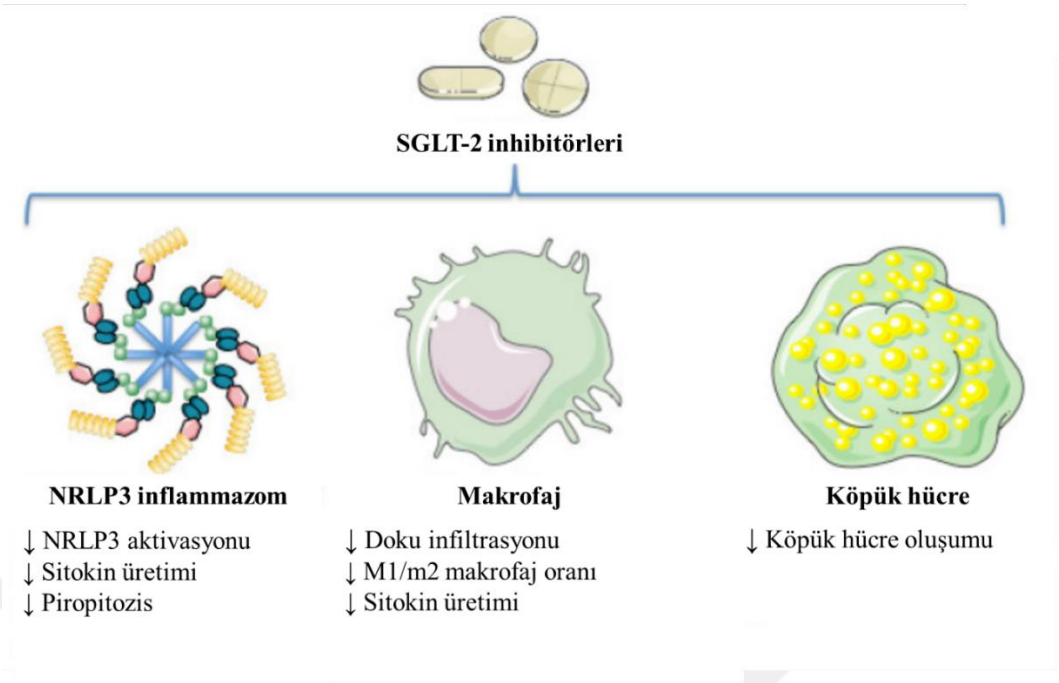
2.7.2.4. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri:

SGLT-2 böbreklerin proksimal tübüllerinde bulunan ve glukozun reabsorbsiyonunu sağlayan proteinlerdir. SGLT-2 proteinleri vücutta sadece proksimal tübüllerde bulunmaktadır, bu da SGLT-2 inhibitörlerinin güvenliğini arttırmaktadır. Böbrekler 24 saat içerisinde plazmadan 120-180 g glukoz filtrelemektedir. SGLT-2 inhibitörleri glukozun reabsorbisyonunu %50-60 engelleyerek anti-hiperglisemik etkinlik göstermektedir. Sitokrom p450 aracılığıyla metabolizması minimal düzeydedir. Başlıca metabolizmaları UGT (üridin 5'-difosfat-glukuronozil transferazlar) ile gerçekleşmektedir. Renal yolla atılmalarına rağmen yarılanma ömürleri oldukça uzundur (70).

Diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörleri tarafından indüklenen glukozüri çeşitli metabolik değişikliklere yol açar. Öncelikle açlık ve tokluk plazma glukoz konsantrasyonlarında düşüş görülmektedir. Glukoz seviyesi değişikliklerini takiben plazma insülin konsantrasyonu düşerken plazma glukagon seviyesi yükselir. Düşük

insülin seviyeleri lipoliz inhibisyonunu azaltır ve fazla miktarda serbest yağ asidinin kan dolaşımı yoluyla dokulara ulaşmasına neden olur. İnsülin-glukagon oranının azalmasıyla birlikte fazladan serbest yağ asidi iletimi ketogeneze dönüşür. SGLT-2 inhibitörleriyle tedavide bu durum paradoksal olarak insülin duyarlılığında iyileşme ile ilişkilidir. SGLT-2 inhibitörleriyle glukoz kaybı aynı zamanda belirgin bir kalori kaybı sağlamaktadır. Kalori kaybı nedeniyle kilo kaybının belirgin olacağı beklenmektedir, ancak klinik çalışmalarda kilo kaybı minimal bildirilmiştir. SGLT-2 inhibitörlerinin neden olduğu diğer metabolik değişiklikler içerisinde LDL kolesterol klirensinde azalma ve lipoproteinlipaz aktivitesinde artış ve trigliserid seviyesinde azalma yer almaktadır. Ayrıca doz bağımlı bir şekilde serum ürik asid seviyelerini ve üriner albumin atılımını azaltmaktadır (71). SGLT-2 inhibitörleri arteryal dilatasyonla afterloadu, natriürez ve diürez ile preloadu azaltmaktadır. Preload ve afterload üzerindeki etkileri nedeniyle kardiyoprotektif etki göstermektedir. Oksidatif stres seviyesini azaltarak endotel fonksiyonu ve arteryal sertlik üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Bu etkileri nedeniyle kalp yetmezliği hastalarında da SGLT-2 inhibitörleri kullanılmaktadır (72).

SGLT-2 inhibitörlerinin keşfine aracılık eden florizinin anti-inflamatuar özelliklerinin olması, SGLT-2 inhibitörlerinin de benzer özellik gösterebileceğine işaret etmekteydi. Bu nedenle tip 2 DM, kalp yetmezliği, diyabetik kardiyomiyopati, diyabetik nefropati ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında SGLT-2 inhibitörlerinin anti-inflamatuar özellikleri gösterilmiştir. Başlıca anti-inflamatuar özellikleri köpük hücreleri, makrofaj ve NRLP3 inflamazom üzerindeki etkilerine bağlanmıştır (Şekil 5) (73).



Şekil 5. SGLT-2 inhibitörlerinin anti-inflamatuar etkileri

2.7.2.5. Sülfonilüreler:

Potasyum bağımlı ATP kanallarını bloke ederek beta hücrelerinden insülin sekresyonunu arttıran sülfonilüreler aynı zamanda karaciğerdeki glukoneojenezi inhibe etmektedir. Lipidlerin yağ asitlerine parçalanmasını engellerken, karaciğerde insülinin klirensini azaltmaktadır. Kan glukoz seviyelerini düşürmede yüksek etkinliğe sahip olan sülfonilüreler kalıcı bir etkiye sahip değildir, kilo alımı ve hipoglisemi ile ilişkilidir. İnsülin sekresyonunu glukozdan bağımsız olarak uyarmaları nedeniyle, sülfonilüreler hipoglisemi riskinde artışa neden olabilir. Tip 2 DM'nin erken dönem tedavisinde mikrovasküler komplikasyonların gelişimini önemli ölçüde engellemektedir. Retrospektif çalışmalarda kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ancak gliklazid gibi sülfonilüreler kalp damarlarındaki Na/K ATPazı bloke etmemekte ve kalp hastalık riskinde artışa neden olmamaktadır. Yine de sülfonilüreler kısa süreli etki gösterdiği ve hipoglisemi riski taşıdığı için tip 2 DM tedavisinde ön sıralarda önerilmemektedir. Metformin ile iyi kontrol edilemeyen ve SGLT-2 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4

inhibitörlerinin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği, mevcut olmadığı veya karşılanamadığı hastalarda kullanımları dikkate alınmaktadır (45).

2.7.2.6. Glinidler:

Glinidler açlık insülin sekreatogogları şeklinde etki gösteren, erken insülin salınım fazını taklit eden farmakolojik ajanlardır. Postprandiyal glukoz seviyeleri üzerindeki etkileri belirgindir. Yaygın kullanılan ve etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olan glinidlerin absorbsiyon, dağılım ve metabolizması genetik faktörlerden etkilendiği için ilaç yanıtında bireysel farklılıklar izlenmektedir. Pankreatik β-hücre membranında ATP duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederek insülin sekresyonunu arttırmaktadır. CYP2C9, CYP2C8 ve SLCO1B1 gibi ilaç metabolizmasıyla ilişkili gen polimorfizmleri glinidlerin etki ve yan etki profillerini etkilemektedir. Glisemik kontrole ek olarak, insülin sensitivitesini ve β-hücre fonksiyonlarını geliştirmektedir. Aynı zamanda DPP-4 inhibisyonu ile gastrointestinal inkretin sistemini etkilemektedir. Glinidlerin etki mekanizması sülfonilürelere benzemesine rağmen, glinidler etki süresi, bağlanma yeri ve çeşitli farmakolojik özellikler açısından farklılık göstermektedir. Hepatik p450 sistemi tarafından metabolize edilmektedir (74). Sülfonilürelere benzer etki mekanizmalarına sahip olmalarına rağmen hipoglisemi riski daha düşüktür (75).

2.7.2.7. Alfa-glukozidaz inhibitörleri:

Alfa glukozidaz inhibitörleri ince bağırsaktan karbonhidratların absorbsiyonunu engellemektedir. Kompleks emilemeyen karbonhidratları basit emilebilir karbonhidratlara dönüştüren enzimleri rekabetçi bir şekilde inhibe ederler. Bu enzimler glukoamilaz, sükraz, maltaz ve izomaltazı içerir. Karbonhidrat emilimini geciktirerek, yemek sonrası kan glukoz konsantrasyonlarındaki artışı azaltırlar. Bu grubun en iyi bilinen ajanı akarbozdur. Diğer ajanlar ise miglitol ve volglibozdur. Akarboz bağırsaklardan düşük miktarda absorbe olur, biyoyararlanımı düşüktür ve gaita ile atılır. Ülkemizde metforminle birlikte akarbozun da prediyabette kullanımı onaylanmıştır. Alfa-glukozidaz inhibitörlerinin etkinliği diyetle alınan karbonhidrat miktarıyla ilişkilidir. Karbonhidrattan zengin diyetle beslenen hastalarda gastrointestinal yan etki sıklığı daha fazladır (76).

Gastrointestinal yan etkilerinin temelini sindirilmeyen karbonhidratların kolondaki bakteriler tarafından kullanılmasıyla ilişkilidir. Olguların büyük çoğunluğunda şişkinlik görülmektedir. Diyare ve karın ağrısı ise izlenen diğer gastrointestinal yan etkilerdir. Alfa-glukozidaz inhibitörleri tek başına hipoglisemiye neden olmamaktadır, ancak kombine tedavilerde hipoglisemi izlenebilir (77).

2.7.2.8. Glukagon benzeri peptid-1 agonistleri:

GLP-1 oral glukoz alımından sonra insülin sekresyonunu stimüle etmektedir. Tip 2 DM tedavisinde kullanılan GLP-1 agonistleri gastrik boşalmayı hızlandırır, pankreatik alfa hücrelerinde glukagon üretimini azaltır, β hücrelerinin apoptozisini azaltarak proliferasyonunu uyarır (78). İnsülin sekresyonunu glukoza bağımlı bir şekilde uyardıkları için GLP-1 agonsitlerinin hipoglisemi riski düşüktür. Kan basıncını düşürmesine ek olarak, kilo kaybına yardımcı olmaktadır. Kilo kaybı üzerindeki etkileri nedeniyle obezite tedavisinde tercih edilmektedir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, miyokardiyal kontraktilite, koroner kan akımı, kardiyak çıkış ve endotel fonksiyonları üzerinde koruyucu etki göstermektedir (79). Hipotalamus üzerindeki direkt etkisi sayesinde tokluk hissi oluşturmaktadır. Ekzenatid (GLP-1 analoğu), liraglutid ve semaglutidin (GLP-1 reseptör agonisti) oral biyoyararlanımı düşük olduğu için subkütan uygulanmaktadır, ancak oral formülasyonlar üzerinde çalışılmaktadır. Başlıca renal yolla atılmaktadır. Yaygın izlenen yan etkileri arasında bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, kalp hızında minimal artış yer almaktadır. GLP-1 agonistlerinin kullanımı sırasında çeşitli pankreatit olguları tanımlanmıştır. Bu nedenle pankreatit ve pankreas kanseri öyküsü olanlarda kullanılmamaktadır (9).

2.7.2.9. İnsülin tedavisi:

Tip 2 DM hastalarının çoğu insüline ihtiyaç duymaktadır. Tip 2 DM'ninprogresif doğası hastalara düzenli bir şekilde anlatılmalıdır. Kan şekeri takibi, beslenme ve hipogliseminin önlenmesi ve uygun tedavisi ile ilgili kapsamlı eğitim, insülin kullanan her birey için kritik öneme sahiptir (8).

Tek başına bazal insülin en uygun başlangıç insülin tedavisidir, tek başına kullanılabileceği gibi metformin gibi oral ajanlarla kombine edilebilir. Özellikle HbA1c seviyesi yüksek olan hastalarda en potent glukoz düşürücü ajanlardır. Çeşitli insülin formları bulunmaktadır: Hızlı etkili/prandiyal (lispro, aspart, glulisin vb.), kısa etkili (regüler vb), orta etkili (NPH vb) ve premiks formülasyonlar (80). Başlangıç dozları vücut ağırlığına (0,1-0,2 ünite/kg/gün), hiperglisemi şiddetine göre ayarlanabilir, klinik sonuçlara göre doz günler veya haftalar içerisinde titre edilebilir. İnsülinin başlıca etkisi hepatik glukoz üretimini baskılaması ve gece-öğünler arasındaki hiperglisemiyi azaltmasıdır (81). Açlık glukoz hedefleri NPH insülin veya uzun etkili bir insülin analoğu ile başarılabilir. Klinik çalışmalarda uzun etkili bazal analogların (glarjin ve detemir) NPH insüline kıyasla nokturnal hipoglisemi ve level 2 hipoglisemi riskini azalttığı gösterilmiştir (82).

Tip 2 DM'li birçok birey glisemik hedeflere ulaşmak için bazal insüline ek olarak yemeklerden önce insülin dozlarına ihtiyaç duyar. Bazal insülin tedavisine rağmen hiperglisemik kalan hastalar için yemek sonrası glukoz seviyelerine göre prandiyal insülin eklenmesi gerekli olabilir. Klinik çalışmalar, prandiyal insülinin kademeli olarak eklenmesinin, düşük hipoglisemi riski ile birlikte HbA1c seviyelerini düşürmede etkili olduğunu göstermiştir. Prandiyal insülin planı daha sonra bireysel ihtiyaçlara göre yoğunlaştırılabilir. Titrasyon, evde kendi kendine izlenen kan glukozuna göre ayarlanabilir (83)

2.8. DİYABET VE İNFLAMASYON

Diyabetin patogenezinde ve diyabet ile ilişkili komplikasyonların gelişiminde birçok etken sorumlu tutulmaktadır. Özellikle diyabet ile ilişkili makro ve mikrovasküler komplikasyonlar ve end-organ hasarında hipergliseminin tetiklediği birçok yolak sorumlu tutulurken son yıllarda eşlik eden inflamasyonun da bu hastalarda gözlenen hasara katkıda bulunabileceğini destekleyen çok sayıda çalışma sonucuna ulaşmak mümkündür (7, 84, 85). Özellikle metformin, TZD'ler, DPP-4 inibitörleri ve SGLT-2 inhibitörlerinin inflamasyon üzerine etkileri yaygın olarak araştırılmıştır. Biz de çalışmamızda özellikle inflamasyon üzerine etkileri daha çok araştırılan ve anti-inflamatuar etkileri vurgulanan bu dört grup diyabet ilacının inflamasyon parametreleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda hem

uzun yıllardır inflamasyon göstergesi olarak kullanılan CRP ve ferritin gibi geleneksel göstergeleri hem de son yıllarda giderek daha çok çalışmada araştırma konusu olan ve hemogram parametrelerinin kullanıldığı immun inflamasyon indeksleri üzerine bu ilaç gruplarının etkilerini araştırdık

Kronik, subklinik inflamasyonun Tip 2 DM'nin otaya çıkmasını kolaylaştıran veya tetikleyen bir faktör olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Artan C-reaktif protein (CRP) seviyeleri obezite ile ilişkilendirilmiştir çünkü adipositler CRP sentezi için önemli olan tümör nekroz faktörü α (TNF-α) ve interlökin 6 (IL-6) üretmektedir. Ayrıca, hepatositlerin fizyolojik koşullarda, tip 2 DM hastalarına kıyasla daha düşük oranda CRP ürettiği bilinmektedir. CRP ayrıca endotel disfonksiyonuna, vazodilatörlerin üretimine ve vasküler remodelinge katılmaktadır ve artmış CRP seviyesi vasküler sistem patolojisi ve metabolik sendrom ile yakından ilişkilidir. Ayrıca, tip 2 DM olgularında anti-diyabetik tedavinin CRP düzeylerini değiştirebildiği gözlenmiştir (86).

Normal koşullarda ferritin seviyesi vücudun demir rezervlerini yanıstmaktadır. Ancak tip 2 DM hastalarında ferritin seviyeleri inflamasyonla karakterize olan retinopati, nefropati ve vasküler disfonksiyon gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. HbA1c ve açlık kan glukoz seviyesinin ferritin seviyeleriyle korele olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle ferritin seviyelerinin tip 2 DM'nin erken tanısında yararlı olabileceği düşünülmüştür (87).

2.9. SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ

Kemik iliğinden salgılanan nötrofil, lenfosit ve platelet gibi periferik hücreler uzun süredir kullanılan ve hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasını kolaylaştıran önemli tanısal elemanlardır. Nötrofillerin prokaryotik ve ökaryotik mikroorganizmaların fagositozu, lenfositlerin virüsle enfekte hücrelerin veya tümör hücrelerinin öldürülmesi ve antikor üretimi, plateletlerin ise trombozis ve homeostazisteki ana rolleri iyi bilinmektedir (88, 89, 90). Yapılan çalışmalarda bu hücre fonksiyonlarının bunlarla sınırlı olmadığı, inflamasyon, immünitenin regülasyonu, diğer hücrelerle etkileşim gibi çok sayıda göreve aracılık ettiği anlaşılmıştır. Nötrofil, lenfosit ve platelet seviyeleri kullanılarak yeni biyobelirteçler oluşturulmuştur. Bu belirteçler arasında yer alan nötrofil/lenfosit oranı (NLO),

platelet/lenfosit oranı (PLO) gibi yeni belirteçlerin inflamasyon ve strese yanıt verdiği görülmüştür, bu nedenle çok sayıda hastalık patogeneziyle ilişkilendirilmiştir (91).

Sistemik inflamasyon, yaralanma ve strese karşı bağışıklık sistemi yanıtları olan nötrofili ve lenfositopeni çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Nötrofiller, fagositoz yapan ve sitokin ve mediatör salgılayan doğuştan gelen bağışıklık reaksiyonunun öncüleri olarak görev yapar (92). Enfeksiyonun erken hiperdinamik fazında ana efektörler olarak hareket ederler ve adaptif bağışıklık düzenlemesine katkıda bulunurlar (93). Enfeksiyon, akut inme, miyokard enfarktüsü, ateroskleroz, şiddetli travma, yanıklar, büyük cerrahi gibi durumlar nötrofil sayısının artmasına neden olabilir (91).

Sistemik inflamasyon sırasında nötrofil demarjinasyonu (intravasküler polimorfonükleer hücre havuzlarından periferik dolaşıma nötrofillerin katılması), baskılanmış nötrofil apoptozu ve farmakolojik ajanlarla kök hücre stimülasyonu nötrofiliye neden olmaktadır (6, 7). Yüksek serum kortizol ve katekolamin seviyesinin neden olduğu endokrin stres veya sempatik sistem aktivasyonu da nötrofil sayısını artırabilir (94).

Dolaşımdaki lenfosit sayısındaki azalmayı ifade eden lenfositopeni, malignite, şiddetli travma, majör cerrahi, şiddetli sepsis ve sistemik inflamasyon gibi durumlardan sonra görülmektedir. Hücre aracılı bağışıklığın baskılandığının göstergesi olan lenfositlerdeki bu azalma daha önce kapsamlı olarak incelenmiştir. Multiple travma ve büyük cerrahi gibi durumlarda, nöroendokrin stres ve doku hasarı T4/T8 lenfosit oranını değiştirerek 6 saat içinde 2-7 gün süren lenfositopeniye neden olur. Ayrıca iskemi-reperfüzyon hasarı ve pro-inflamatuar sitokin artışı gibi faktörler lenfositopeniye katkıda bulunur. Nötrofil ve lenfosit sayısındaki eş zamanlı ancak zıt yönlerdeki değişim multifaktöryel dinamik bir yanıtı yansıtmaktadır. İmmünolojik, nöroendokrin, hümoral ve biyolojik faktörler bu sürece aracılık etmektedir. Bir stres sonrasında nötrofil ve lenfosit sayısındaki akut değişim bu belirteçlerin CRP gibi belirteçlere kıyasla erken dönem bir gösterge olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır (95).

Zahorec ve ark (96) tarafından 2001 yılında ilk defa tanımlanan NLO sonrasında yapılan çalışmalarda çeşitli stres kaynaklarının etkisinin gösterilmesinde

kullanılmıştır (97, 98). Hastaların prognozunda kullanılabileceği düşünülerek yapılan çalışmalarda NLO'nun mortalite tahmininde sadece nötrofil veya sadece lenfositten daha başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür (99).

Tip 2 DM hastalarında NLO çok sayıda faktörle ilişkilendirilmiştir. Yüksek NLO seviyelerinin glisemik kontrol düzeyi, BGT'nin erken teşhisi (100), diyabetik periferal nöropati (101) ve nefropati (102) gibi komplikasyon riskinin belirlenmesi için kullanılabileceği ifade edilmiştir.

Hem trombositopeni hem de lenfopeni sistemik inflamasyonla ilişkilidir. Bu nedenle platelet/lenfosit oranı iki hematolojik belirteci de içeren daha hassas bir gösterge haline gelmektedir. Sepsis, malignite, romatolojik hastalıklar ve travma gibi sistematik inflamasyona yol açan durumlar pro-inflamatuar sitokin seviyelerini arttırarak platelet proliferasyonuna neden olmaktadır. Trombositoz, vücudun mikro sirkülasyonundaki değişiklikler, kan damarlarının permeabilitesinin artması, platelet aktivasyonu ve önemli sayıda plateletin toplanması nedeniyle artan inflamatuar tepkilerle bağlantılıdır. Sonuç olarak, trombositoz inflamatuar durum hakimiyetini göstermektedir. Tümör hücrelerinin fonksiyonlarıyla ilişkili olması nedeniyle kanser prognozunda kullanılabileceği düşünülmüş ve yüksek platelet seviyelerinin kolorektal, gastrik, özefageyal ve pankreas kanserlerinin prognozuyla ilişkilendirilmiştir. Ancak ilk defa Smith ve ark'ı 2008 yılında PLO'yu bir indeks olarak tanımlamış ve pankreas kanserlerinin prognoz tahmininde preoperatif PLO'nun kullanılabileceğini bildirmiştir (95).

Kanser prognozuna ek olarak PLO'nun koroner arter hastalığında hastane içi ve kardiyovasküler mortalite tahmininde, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklarda hastalık aktivitesinin gösterilmesinde kullanılmıştır (95).

Tip 2 DM hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla PLO daha yüksek seviyededir. Aynı zamanda PLO'nun HbA1c seviyeleriyle korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır. Bu nedenle tip 2 DM hastalarında PLO'nun hem tanısal hem de glisemik kontrol düzeyinin belirlenmesinde kullanışlı olabileceği düşünülmüştür (103). İnflamasyon seviyesiyle korele olması nedeniyle PLO'nun aynı zamanda diyabetin komplikasyonlarında kullanılabileceği ifade edilmiştir. bu amaçla yapılan çalışmalarda PLO ile diyabetik retinopati (104), diyabetik ayak ülserleri (105) ve

diyabetik nefropatinin (106) ilişkili olduğu, diyabetik komplikasyon riskinin gösterilmesinde ve komplikasyonların derecelendirilmesinde kullanılabileceği ifade edilmiştir.

Nötrofil, platelet ve lenfositler kullanılarak oluşturulan yeni belirteçler sonrasında Hu ve ark'ı (107) bu üç hücre sayısını kullanarak ilk defa 2014 yılında sistemik immün-inflamatuar indeksi (SII) oluşturmuştur. Çalışmada hepatoselüler karsinom hastalarında SII'nın güçlü bir prognoz göstergesi olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmada SII şu şekilde hesaplanmıştır: SII= Platelet x Nötrofil sayısı/Lenfosit sayısı

Sonrasında SII çok sayıda çalışmaya konu olmuş, sadece kanser hastalarının prognozunda değil, inflamatuar hastalıklarda hastalık aktivitesinin gösterilmesi, tedavi yanıtı ve takip açısından da değerli olduğu gösterilmiştir (108, 109, 110). Benzer şekilde tip 2 DM hastalarında da SII çok sayıda parametreyle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmalarda SII ile glisemik kontrol, açlık plazma glukozu, HbA1c seviyeleri gibi tip 2 DM belirteçleri (111), nefropati (112), retinopati (113) ve diyabetik ayak (114) gibi komplikasyonların gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda sağlıklı kontrollere kıyasla tip 2 DM hastalarında SII seviyelerinin daha yüksek olması tanısal önemine işaret etmektedir (115).

İnflamasyon, sadece tip 2 DM'nin bir sonucu olmakla kalmayıp, aynı zamanda insülin direncinin gelişimine ve beta hücre disfonksiyonuna katkıda bulunarak hastalığın ilerlemesinde aktif bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Bu bağlamda, OAD'lerin sadece glisemik kontrolü sağlamakla birlikte altta yatan bu inflamatuar süreçleri de hedefleyebileceği düşüncesi, diyabet komplikasyonlarının önlenmesi ve yönetimi açısından bu alanda ilgi uyandırmıştır. Giderek artan kanıtlar, OAD'lerin anti-inflamatuar etkilerinin, glisemik kontrolden bağımsız mekanizmalarla da ortaya çıkabileceğini ve bu durumun özellikle kardiyovasküler koruma gibi ek faydalar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda hemogram parametrelerinin kullanıldığı inflamasyon indeksleri önceleri değişik malignite hastalarında olmak üzere birçok hasta grubunda özellikle prognostik gösterge olarak önemli veriler sağlamıştır. Sonraları kardiyovasküler ve romatizmal hastalıklarla birlikte diyabetik hasta popülasyonunda da bu yeni nesil

belirteçlerin öneminin araştırıldığı çalışmalar literatürde yerini almaya başladı. CRP, karaciğer tarafından üretilen ve sistemik inflamasyonun hassas bir göstergesi olan bir akut faz reaktanıdır. Ferritin ise öncelikle bir demir depo proteini olmasına rağmen, aynı zamanda bir akut faz reaktanı olarak da kabul edilir ve inflamatuar durumlarda seviyeleri artabilir. Literatürde CRP, ferritin gibi geleneksel inflamasyon göstergeleri ile ilgili daha fazla veri varken hemogram parametreleri bazlı göstergelerle ilgili çalışmalar olduka az sayıdadır. Biz bu çalışmada diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan biguanidler, DPP-4 inhibitörleri TZD'ler ve SGLT-2 inhibitörlerinin anti-glisemik etkisi dışında hem geleneksel hem de hemogram parametrelerinden türetilmiş yeni nesil inflamasyon göstergeleri üzerine olası anti-inflamatuar etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Retrospektif, tek merkezli, kohort çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ)'nden tez onamı alındı. Çalışmamıza SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.05.2024 tarihinde "21-2024" karar numarasıyla etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı (Ek-1).

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

01 Ocak 2015 ile 01 Eylül 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji, Nefroloji ve Diyabet polikliniklerine başvuran toplam 1.431.228 hastanın kayıtları PROBEL hastane bilgi sistemi üzerinden incelenmiştir. Bu başvurular arasından, ICD-10 kodları "E11, E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E11.9, E13, E13.2, E13.3, E13.4, E13.5, E13.6, E13.7, E13.8, E13.9" olan toplam 351.411 hasta saptanmıştır. Bu hastalardan, SGLT-2 inhibitörleri, DPP-4 inhibitörleri, Tiazolidindionlar (TZD) veya Biguanid grubu ilaçlardan herhangi biri ile tedaviye yeni başlanan 18.488 hasta tespit edilmiştir. Duplikasyon içeren 4.596 hasta, başlangıç inflamatuar parametre verisi eksik olan 432 hasta ve takip dönemine ait veri bulunmayan 35 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm bu eleme sürecinin ardından toplam 13.425 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

18–75 yaş aralığında olmak

Tip 2 diyabet tanısı almış olmak

Belirtilen dört oral antidiyabetik ilaç grubundan birine ilk kez başlanmış olmak

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası erken (30–180 gün) ve geç (180–360 gün) dönem verilerinin tamamına sahip olmak

3.2.2. Dışlama Kriterleri

Duplikasyon içeren kayıtlar (n=4596)

Tedavi öncesi SII verisi eksik olan hastalar (n=432)

Erken veya geç dönem verileri eksik olan hastalar (n=35)

3.3. ÇALIŞMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

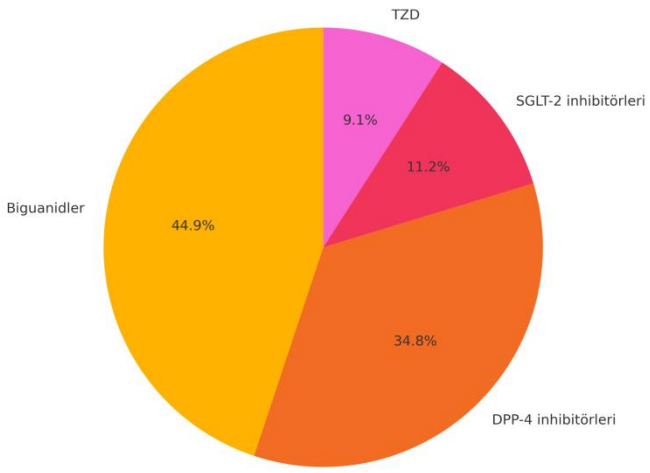
Çalışmamıza dahil edilen hastalara ait veriler, PROBEL hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden geriye dönük olarak temin edilmiştir. İlaç başlama tarihinden önceki bir ay ile ilaç başlama tarihinden sonraki erken dönem (30–180 gün) ve geç dönem (180–360 gün) aralıklarında ölçülen parametreler analiz kapsamına alınmıştır. Çalışmada, dört farklı oral antidiyabetik ilaç grubu incelenmiştir: Biguanidler (metformin), Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4), SGLT-2 inhibitörleri ve Tiyazolidindionlar (TZD). Bu gruplara ait hasta verileri üzerinden karşılaştırmalı değerlendirme yapılmıştır. Analize dahil edilen parametreler arasında hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, ırk), glisemik göstergeler (HbA1c, açlık glukoz), inflamatuar belirteçler (ferritin, CRP) ve detaylı hemogram verileri yer almaktadır. Hemogram parametreleri kapsamında; WBC, RBC, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, RDW, trombosit, nötrofil sayısı ve yüzdesi, lenfosit sayısı ve yüzdesi, monosit sayısı ve yüzdesi, eozinofil sayısı ve yüzdesi ile bazofil sayısı ve yüzdesi değerlendirilmiştir. Tüm laboratuvar analizleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında Mindray BC-6800 ve Mindray BS-800M cihazları ile gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda sistemik inflamatuar indeksler hesaplanmıştır. Hesaplanan sistemik inflamatuar indeksler şu şekilde tanımlanmıştır: SII (Nötrofil × Trombosit / Lenfosit), NLO (Nötrofil / Lenfosit Oranı), PLO (Trombosit / Lenfosit Oranı) ve MLO (Monosit / Lenfosit Oranı). Tüm veriler Microsoft Excel ortamına aktarılmış ve istatistiksel analizler için uygun formata dönüştürülnüştür.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statisticsfor Windows 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılmıştır.Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Nicel değişkenler normal dağılım gösteriyorsa ortalama ± standart sapma, normal dağılmıyorsa medyan (çeyrekler arası aralık, IQR 25–75) olarak sunulmuştur. Nitel değişkenler sayı (yüzde) şeklinde verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip veriler için tek yönlü ANOVA testi ve post-hoc analizde Tukey testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan veriler için Kruskal-Wallis H testi ve anlamlılık saptandığında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar normal dağılımda eşleştirilmiş örneklem Paired Simple t testi ile, normal dağılmayan veriler için Wilcoxon testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 13.425 hastanın yaş ortalaması 56,0 ± 10,6 yıl olup, hastaların %62,3'ünü kadınlar oluşturmaktaydı. En düşük yaş ortalaması TZD grubunda (54,3±9,8 yıl), en yüksek ise DPP-4 inhibitörü grubunda (57,8±9,6 yıl) saptanmıştır (p<0,001). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, en yüksek oran Biguanid grubunda (%65,7), en düşük oran ise DPP-4 inhibitörü grubunda (%58,6) gözlenmiştir (p<0,001). Irk dağılımı açısından, hastaların büyük çoğunluğunu Türkiye Cumhuriyeti vatandaşları oluşturmuş olup (%97,5), göçmen ve diğer uyruklu hastaların oranı %2,5'dir. Irksal dağılım yönünden SGLT-2 ve TZD gruplarında Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı oranı %98,4 ile daha yüksek bulunmuştur. Şekil 6'da çalışmaya dahil edilen hastalara yeni başlanan oral antidiyabetik ilaçların oranları verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve dört grubun demografik ve ilaç başlama öncesi karşılaştırmalı laboratuvar tetkikleri Tablo 9'da verilmiştir.



Şekil 6: Çalışmaya dahil edilen hastalara yeni başlanan oral antidiyabetik ilaçların oranları

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve dört grubun demografik ve ilaç başlama öncesi karşılaştırmalı laboratuvar tetkikleri

	TÜM HASTALAR (N=13425)	**BİGUANİDLER (N=6033)**	**DPP-4İ (N=4675)**	**SGLT-2 (N=1510)**	**TZD (N=1207)**	**P**
Yaş (yıl), (Mean ± Sd)	56,0±10,6	54,7±11,4	57,8±9,6	57,3±9,7	54,3±9,8	<0,001,<0,05[a,b,e,f] <0,05 [c,d]
Kadın Cinsiyet, (N,%)	8370(%62,3)	3962(%65,7)	2740(%58,6)	903(%59,8)	765(%63,4)	<0,001,<0,05[a,b,e,f,]>0,05[c,d]
Irk, (N,%)						<0,001
Türkiye Cumhuriyeti	13087(%97,5)	5860(%97,1)	4553(%97,4)	1486(%98,4)	1188(%98,4)	<0,05[b]
Göçmen	287(%2,1)	133(%2,2)	113(%2,4)	23(%1,5)	18(%1,5)	>0,05
Diğer	51 (%0,4)	40(%0,7)	9(%0,2)	1(%0,1)	1(%0,01)	<0,05[a,b]
Glukoz (mg/dL), Median (IQR 25-75)	144(115-194)	125(105-160)	165(131-221)	162(127-221)	147(118-192)	<0,001,<0,05 [a,b,c,e,f,] >0,05[d]
HbA1c (%), Mean ± Sd	7,7±1,8	7,1±1,7	8,2±1,7	8,2±1,6	7,7±1,7	<0,001,<0,05[a,b,c,e,f,] >0,05 [d]
Lökosit (10^3/µL), Mean ± Sd	8,32±2,47	8,20±2,37	8,52±2,68	8,37±2,24	8,08±2,29	<0,001,<0,05 [a,e,f,]>0,05 [b,c,d]
Eritrosit (10^6/µL), Mean ± Sd	4,73±0,53	4,73±0,51	4,74±0,57	4,73±0,52	4,74±0,53	0,695

Hemoglobin (g/dL), Mean ± Sd	13,2±1,73	13,2±1,6	13,1±1,7	13,1±1,7	13,2±1,7	0,009<0,05 [a,]>0,05 [b,c,d,e,f]
Hematokrit (%), Mean ± Sd	39,7±4,5	39,8±4,3	39,5±4,7	39,7±4,6	39,9±4,3	0,002,<0,05 [a,e,] >0,05 [b,c,d,f]
Trombosit (10^3/µL), (Mean ± Sd)	272,6±76,4	276,1±75,8	270,2±77,3	270,0±77,9	267,7±73,2	<0,001,<0,05[a,b,c,] ,>0,05 [d,e,f]
Mcv (fL), Mean ± Sd	84,0±6,2	84,4±6,1	83,5±6,3	84,0±6,0	84,4±6,4	<0,001,<0,05 [a,d,e],>0,05 [b,c,f]
Mch (pg), Mean ± Sd	27,9±2,5	28,1±2,5	27,8±2,6	27,8±2,5	28,0±2,6	<0,001,<0,05[a,b],>0,05[c,d,e,f]
Mchc (g/dL), Mean ± Sd	33,2±1,3	33,2±1,3	33,2±1,4	33,1±1,2	33,1±1,3	<0,001,<0,05 [b,c,d],>0,05[a,e,f]
Rdw (%), Mean ± Sd	13,93±1,63	13,84±1,57	13,96±1,65	14,21±1,79	13,97±1,62	<0,001,<0,05[a,b,d,f],>0,05[c,e]
Nötrofil (10^3/µL), Mean ± Sd	4,93±1,92	4,78±1,89	5,11±1,99	5,0±1,8	4,72±1,85	<0,001,<0,05 [a,b,e,f],>0,05 [c,d]
Lenfosit (10^3/µL), Mean ± Sd	2,59±1,14	2,61±0,97	2,58±1,42	2,52±0,93	2,57±0,89	0,056
Eozinofil (10^3/µL), Mean ± Sd	0,20±0,16	0,20±0,17	0,20±0,16	0,20±0,16	0,19±0,15	0,005,<0,05 [a,e],>0,05 [b,c,d,f]
Monosit (10^3/µL), Mean ± Sd	0,57±0,22	0,58±0,23	0,58±0,21	0,53±0,18	0,57±0,22	0,001,<0,05 [b,d,f],>0,05 [a,c,e]
Bazofil (10^3/µL), Mean ± Sd	0,36±0,22	0,03±0,02	0,03±0,02	0,03±0,02	0,03±0,02	<0,001,<0,05[a,d,e],>0,05 [b,c,f]
Nötrofil (%), Mean ± Sd	58,4±9,5	57,5±9,4	59,4±9,6	59,9±9,3	57,6±9,2	<0,001,<0,05 [a,b,e,f],>0,05 [c,d]

Lenfosit (%), Mean ± Sd	31,6±8,7	32,5±8,5	30,7±8,9	30,7±8,7	32,5±8,5	<0,001,<0,05 [a,b,e,f],>0,05 [c,d]
Eozinofil (%), Mean ± Sd	2,4±1,8	2,4±1,8	2,5±1,8	2,44±1,78	2,37±1,67	0,131
Monosit (%), Mean ± Sd	7,0±2,2	7,2±2,3	6,9±2,1	6,4±1,8	7,2±2,3	<0,001,<0,05[a,b,d,e,f],>0,05[c]
Bazofil (%), Mean ± Sd	0,42±0,28	0,41±0,29	0,43±0,28	0,44±0,24	0,40±0,28	<0,001,<0,05[a,b,e,f],>0,05[c,d]
Crp (mg/dL), Median (IQR 25-75)	4,4(2,0-9,4)	4,1(1,9-8,8)	4,9(2,2-10,0)	4,7(2,2-9,9)	4,0(1,7-9,6)	<0,001,<0,05 [a,b,e,f],>0,05 [c,d]
Ferritin (ng/mL), Median (IQR 25-75)	37,2(16,7-75,2)	34,3(16-66)	42,0(18,2-85,3)	42,0(18,2-93,6)	35,4(16,0-76,4)	<0,001,<0,05[a,b],>0,05 [c,d,e,f]

IQR: Interquartile Range, SD: Standart Deviasyon, Mcv: Ortalama eritrosit hacmi, Mch: Ortalama eritrosit hemoglobini, Mchc: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, Rdw: Eritrosit dağılım genişliği, Crp: C-reaktif protein, TZD: Tiazolidindion; DPP-4i:Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, SGLT-2: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, [a]Biguanidvs DPP-4i, [b]Biguanidvs SGLT-2, [c]BiguanidvsTZD, [d]DPP-4ivs SGLT-2, [e]DPP-4ivsTZD, [f]SGLT-2 vsTZD

Tedavi öncesi glukoz düzeyi tüm hastalarda 144 mg/dL (IQR: 115–194) aralığında olup, ilaç gruplarına göre en yüksek değer DPP-4 inhibitörü grubunda [165 mg/dL (IQR: 131–221)] ve SGLT-2 grubunda [162 mg/dL (IQR: 127–221)] saptanmış, en düşük değer ise Biguanid grubunda gözlenmiştir [125 mg/dL (IQR: 105–160)] ($p<0,001$). HbA1c düzeyi tüm hastalarda ortalama 7,7 ± 1,8 iken, Biguanid grubunda 7,1 ± 1,7 ile en düşük; DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 gruplarında 8,2 ± 1,7 ve 8,2 ± 1,6 ile en yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). (Tablo 9)

Ortalama WBC düzeyi tüm hastalarda 8,32 ± 2,47 $\times10^3/\mu L$ olup, DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 gruplarında sırasıyla 8,52 ± 2,68 ve 8,37 ± 2,24 $\times10^3/\mu L$ olarak ölçülmüş, en düşük değer TZD grubunda gözlenmiştir (8,08 ± 2,29 $\times10^3/\mu L$) ($p<0,001$). RBC düzeyi tüm hastalarda ortalama 4,73 ± 0,53 $\times10^6/\mu L$ olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,695$). Hemoglobin düzeyi genel ortalamada 13,2 ± 1,73 g/dL olup, DPP-4 inhibitörü grubunda 13,1 ± 1,7 g/dL ile diğer gruplara kıyasla hafifçe daha düşük bulunmuştur ($p=0,009$). Hematokrit düzeyi tüm hastalarda ortalama %39,7 iken, Biguanid ve TZD gruplarında sırasıyla %39,8 ve %39,9, DPP-4 inhibitörü grubunda ise %39,5 olarak kaydedilmiştir ($p=0,002$). (Tablo 9)

Trombosit ortalaması tüm hastalarda 272,6 ± 76,4 $\times10^3/\mu L$ olarak ölçülmüş, Biguanid grubunda 276,1 ± 75,8 $\times10^3/\mu L$ ile en yüksek, TZD grubunda 267,7 ± 73,2 $\times10^3/\mu L$ ile en düşük bulunmuştur ($p<0,001$). MCV değeri genel ortalamada 84,0 ± 6,2 fL olup, DPP-4 inhibitörü grubunda en düşük (83,5 ± 6,3 fL), TZD grubunda ise en yüksek (84,4 ± 6,4 fL) olarak saptanmıştır ($p<0,001$). MCH ve MCHC düzeyleri de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,001$). RDW ortalaması tüm hastalarda 13,93 ± 1,63 olup, SGLT-2 grubunda en yüksek değer kaydedilmiştir (14,21 ± 1,79) ($p<0,001$). (Tablo 9)

Nötrofil sayısı tüm hastalarda ortalama 4,93 ± 1,92 $\times10^3/\mu L$ olarak saptanmış olup, en yüksek değer DPP-4 inhibitörü grubunda (5,11 ± 1,99 $\times10^3/\mu L$), en düşük değer ise TZD grubunda (4,72 ± 1,85 $\times10^3/\mu L$) bulunmuştur ($p<0,001$). Lenfosit ortalaması gruplar arasında anlamlı fark göstermemekle birlikte, tüm hastalarda 2,59 ± 1,14 $\times10^3/\mu L$ düzeyinde olup, Biguanid grubunda 2,61 ± 0,97 $\times10^3/\mu L$, SGLT-2 grubunda 2,52 ± 0,93 $\times10^3/\mu L$ olarak gözlenmiştir ($p=0,056$). (Tablo 9)

Monosit düzeyi tüm hastalarda 0,57 ± 0,22 ×10³/μL olup, grup karşılaştırmalarında DPP-4 inhibitörü (0,58 ± 0,21 ×10³/μL) ve Biguanid (0,58 ± 0,23 ×10³/μL) gruplarında benzer şekilde yüksek, SGLT-2 grubunda ise en düşük (0,53 ± 0,18 ×10³/μL) düzeyde bulunmuştur (p=0,001). Eozinofil düzeyleri tüm gruplarda benzer olup, genel ortalama 0,20 ± 0,16 ×10³/μL düzeyindedir. En düşük değer TZD grubunda ölçülmüştür (0,19 ± 0,15 ×10³/μL) (p=0,005). Bazofil sayısı tüm hastalarda ortalama 0,36 ± 0,22 ×10³/μL iken, tüm ilaç gruplarında bu değer 0,03 ± 0,02 ×10³/μL düzeyinde sabit kalmıştır (p<0,001). (Tablo 9)

Nötrofil yüzdesi DPP-4 inhibitörü (59,4 ± 9,6%) ve SGLT-2 (59,9 ± 9,3%) gruplarında en yüksek, Biguanid (57,5 ± 9,4%) ve TZD (57,6 ± 9,2%) gruplarında daha düşük düzeyde saptanmıştır (p<0,001). Lenfosit yüzdesi açısından ise Biguanid ve TZD gruplarında daha yüksek ortalamalar gözlenmiş (her ikisi de 32,5 ± 8,5%), DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 gruplarında ise daha düşüktür (30,7 ± 8,9% ve 30,7 ± 8,7%) (p<0,001). (Tablo 9)

Monosit yüzdesi tüm hastalarda ortalama %7,0 ± 2,2 olup, SGLT-2 grubunda bu oran en düşük (%6,4 ± 1,8) olarak ölçülmüştür. Biguanid ve TZD gruplarında monosit yüzdesi %7,2 düzeyindedir (p<0,001). Eozinofil yüzdesi gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (p=0,131). Bazofil yüzdesi tüm gruplarda yaklaşık %0,4 düzeyinde bulunmuş olup, SGLT-2 grubunda %0,44 ile en yüksek, TZD grubunda ise %0,40 ile en düşük değer saptanmıştır (p<0,001). (Tablo 9)

Medyan CRP düzeyi tüm hastalarda 4,4 mg/dL (IQR: 2,0–9,4) iken, DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 gruplarında sırasıyla 4,9 mg/dL ve 4,7 mg/dL olarak ölçülmüş, en düşük değer TZD grubunda bulunmuştur (4,0 mg/dL) (p<0,001). Ferritin düzeyi tüm hastalarda medyan 37,2 ng/mL (IQR: 16,7–75,2) olup, Biguanid grubunda 34,3 ng/mL, TZD grubunda 35,4 ng/mL, DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 gruplarında ise 42,0 ng/mL olarak kaydedilmiştir (p<0,001). (Tablo 9)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve dört grubun ilaç başlanıldıktan sonra erken dönem (30-180 gün arası alınan değer) ve geç dönem (180-360 gün arası alınan değer) karşılaştırmalı laboratuvar tetkikleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve dört grubun ilaç başlanıldıktan sonra erken dönem (30-180 gün arası alınan değer) ve geç dönem (180-360 gün arası alınan değer) karşılaştırmalı laboratuvar tetkikleri

	TÜM HASTALAR (N=13425)	**BİGUANİDLER (N=6033)**	**DPP-4İ (N=4675)**	**SGLT-2 (N=1510)**	**TZD (N=1207)**	**P**
Glukoz* (mg/dL), Median (IQR 25-75)	135(110-175)	121(103-151)	153(124-200)	146(118-185)	134(111-170)	<0,001,<0,05[a,b,c,d,e,f]
HbA1c* (%), Mean ± Sd	7,3±1,4	6,8±1,4	7,7±1,4	7,6±1,3	7,2±1,4	<0,001,<0,05 [a,b,c,e,f],>0,05 [d]
Lökosit* (10^3/µL), Mean ± Sd	8,34±2,54	8,21±2,39	8,56±2,79	8,56±2,37	7,86±2,37	<0,001,<0,05 [a,b,c,e,f],>0,05 [d]
Eritrosit* (10^6/µL), Mean ± Sd	4,72±0,53	4,69±0,50	4,72±0,56	4,83±0,52	4,68±0,53	<0,001,<0,05 [b,d,f],>0,05 [a,c,e]
Hemoglobin* (g/dL), Mean ± Sd	13,1±1,7	13,1±1,6	13,0±1,7	13,3±1,8	13,1±1,6	<0,001,<0,05 [b,d,f],>0,05 [a,c,e]
Hematokrit* (%), Mean ± Sd	39,6±4,5	39,6±4,2	39,3±4,6	40,5±4,8	39,6±4,4	<0,001,<0,05[a,b,d,f],>0,05[c,e]
Trombosit* (10^3/µL), (Mean ± Sd)	272±76	275,9±75,8	269,5±77,6	270,7±76,4	266,4±70,4	<0,001,<0,05[a,c],>0,05[b,d,e,f]

Mcv* (fL), Mean ± Sd	84,2±6,1	84,5±6,0	83,6±6,2	84,0±6,2	85,0±6,3	<0,001,<0,05^{a,b,e,f},>0,05^{c,d}
Mch* (pg), Mean ± Sd	27,9±2,5	28,1±2,5	27,8±2,5	27,7±2,5	28,0±2,6	<0,001,<0,05^{a,b,e,f},>0,05^{c,d}
Mchc* (g/dL), Mean ± Sd	33,1±1,3	33,2±1,3	33,2±1,3	32,9±1,2	32,9±1,3	<0,001,<0,05^{b,c,d,e},>0,05^{a,f}
Rdw* (%), Mean ± Sd	14,0±1,6	13,9±1,5	14,0±1,6	14,3±1,6	14,1±1,6	<0,001,<0,05^{a,b,c,d,f},>0,05^{e}
Nötrofil* (10^3/µL), Mean ± Sd	4,96±1,95	4,80±1,91	5,17±2,00	5,21±1,93	4,59±1,88	<0,001,<0,05^{a,b,c,e,f},>0,05^{d}
Lenfosit* (10^3/µL), Mean ± Sd	2,56±1,22	2,60±0,98	2,55±1,57	2,53±1,01	2,50±0,94	0,027,>0,05^{a,b,c,d,e,f}
Eozinofil* (10^3/µL), Mean ± Sd	0,20±0,16	0,20±0,17	0,20±0,16	0,20±0,18	0,18±0,14	0,001,<0,05^{c,e,f},>0,05^{a,b,d}
Monosit* (10^3/µL), Mean ± Sd	0,57±0,22	0,58±0,22	0,59±0,22	0,53±0,18	0,56±0,21	<0,001,<0,05^{b,c,d,e,f},>0,05^{a}
Bazofil* (10^3/µL), Mean ± Sd	0,03±0,02	0,03±0,02	0,03±0,02	0,03±0,02	0,03±0,02	<0,001,<0,05^{c,e},>0,05^{a,b,d,f}
Nötrofil* (%), Mean ± Sd	58,7±9,4	57,7±9,2	59,8±9,5	60,4±9,3	57,5±9,2	<0,001,<0,05^{a,b,e,f},>0,05^{c,d}
Lenfosit* (%), Mean ± Sd	31,3±8,7	32,2±8,4	30,1±8,9	30,2±8,7	32,4±8,5	<0,001,<0,05^{a,b,e,f},>0,05^{c,d}

Eozinofil* (%), Mean ± Sd	2,4±1,8	2,5±1,8	2,5±1,8	2,4±1,8	2,4±1,6	0,373
Monosit* (%), Mean ± Sd	7,0±2,1	7,2±2,1	7,0±2,2	6,3±1,8	7,3±2,2	<0,001,<0,05[a,b,d,e,f],>0,05[c]
Bazofil* (%), Mean ± Sd	0,45±0,26	0,46±0,27	0,45±0,27	0,44±0,24	0,44±0,26	0,003,<0,05[b],>0,05[a,c,d,e,f]
Crp* (mg/dL), Median (IQR 25-75)	4,2(1,9-9,2)	4,0(1,9-8,4)	4,4(2,0-10,1)	4,9(2,1-10,4)	3,2(1,4-8,3)	<0,001,<0,05[a,b,c,e,f],>0,05[d]
Ferritin* (ng/mL), Median (IQR 25-75)	35,5(16,7-71,2)	33,7(16,0-65,4)	40,1(18,0-79,3)	38,2(18,0-77,5)	35,1(14,7-69,6)	<0,001,<0,05[a,b,e],>0,05[c,d,f]
Glukoz (mg/dL), Median (IQR 25-75)**	136(111-177)	122(103-154)	154(124-200)	147(120-190)	136(113-175)	<0,001,<0,05 [a,b,c,d,e,f],>0,05
HbA1c, Mean ± Sd**	7,3±1,5	6,9±1,4	7,8±1,5	7,8±1,4	7,3±1,5	<0,001,<0,05 [a,b,c,e,f],>0,05 [d]
Lökosit (10^3/µL), Mean ± Sd**	8,32±2,54	8,19±2,39	8,57±2,77	8,37±2,38	7,87±2,41	<0,001,<0,05[a,c,d,e,f],>0,05 [b]
Eritrosit (10^6/µL), Mean ± Sd**	4,71±0,54	4,69±0,51	4,72±0,57	4,82±0,53	4,68±0,53	<0,001,<0,05[b,d,f],>0,05[a,c,e]
Hemoglobin (g/dL), Mean ± Sd**	13,1±1,7	13,1±1,6	13,0±1,7	13,3±1,7	13,1±1,6	<0,001,<0,05[a,b,d,f],>0,05[c,e]

Hematokrit (%), Mean ± Sd**	39,6±4,5	39,6±4,3	39,4±4,7	40,5±4,7	39,7±4,4	<0,001,<0,05[b,d,f],>0,05[a,c,e]
Trombosit (10^3/µL), (Mean ± Sd)**	270,7±76,4	275,7±75,5	266,5±77,7	268,3±75,9	265,6±74,4	<0,001,<0,05[a,b,c],>0,05[d,e,f]
Mcv (fL), Mean ± Sd**	84,2±6,2	84,5±6,0	83,7±6,2	84,2±6,1	85,1±6,3	<0,001,<0,05[a,c,d,e,f],>0,05[b]
Mch (pg), Mean ± Sd**	27,9±2,5	28,0±2,5	27,7±2,5	27,7±2,5	28,1±2,5	<0,001,<0,05[a,b,e,f],>0,05[c,d]
Mchc (g/dL), Mean ± Sd**	33,1±1,3	33,1±1,3	33,1±1,3	32,9±1,1	33,0±1,3	<0,001,<0,05[b,c,d,e],>0,05[a,f]
Rdw (%), Mean ± Sd**	14,0±1,5	13,8±1,5	14,1±1,6	14,4±1,5	14,1±1,5	<0,001,<0,05[a,b,c,d,f],>0,05[e]
Nötrofil (10^3/µL), Mean ± Sd**	4,93±1,95	4,76±1,81	5,19±2,09	5,08±1,96	4,60±1,95	<0,001,<0,05[a,b,c,e,f],>0,05[d]
Lenfosit (10^3/µL), Mean ± Sd**	2,56±1,18	2,60±1,04	2,55±1,44	2,51±0,95	2,50±0,94	0,002,<0,05[b,c],>0,05[a,d,e,f]
Eozinofil (10^3/µL), Mean ± Sd**	0,20±0,16	0,20±0,16	0,21±0,17	0,21±0,16	0,18±0,14	<0,001,<0,05[c,e,f],>0,05[a,b,d]
Monosit (10^3/µL), Mean ± Sd**	0,57±0,22	0,58±0,23	0,58±0,22	0,52±0,18	0,55±0,20	<0,001,<0,05[b,c,d,e,f],>0,05[a]

Bazofil (10^3/µL), Mean ± Sd**	0,03±0,02	0,03±0,02	0,03±0,02	0,03±0,02	0,03±0,02	<0,001,<0,05[b,c,d,e],>0,05[a,f]
Nötrofil (%), Mean ± Sd**	58,5±9,5	57,4±9,2	59,8±9,7	59,9±9,3	57,5±9,4	<0,001,<0,05[a,b,e,f],>0,05[c,d]
Lenfosit (%), Mean ± Sd**	31,4±8,8	32,3±8,4	30,1±9,0	30,6±8,7	32,5±8,8	<0,001,<0,05[a,b,e,f],>0,05[c,d]
Eozinofil (%), Mean ± Sd**	2,53±1,84	2,54±1,88	2,52±1,8	2,56±1,83	2,42±1,71	0,220
Monosit (%), Mean ± Sd**	7,0±2,1	7,2±2,2	7,0±2,1	6,4±1,83	7,1±2,2	<0,001,<0,05[a,b,d,f],>0,05[c,e]
Bazofil (%), Mean ± Sd**	0,46±0,27	0,46±0,26	0,46±0,26	0,43±0,24	0,45±0,31	<0,001,<0,05[b,d],>0,05[a,c,e,f]
Crp (mg/dL), Median (IQR 25-75)**	4,1(1,8-9,0)	3,9(1,8-8,3)	4,5(2,0-10,2)	4,5(2,0-10,3)	3,5(1,5-8,7)	<0,001,<0,05 [a,b,c,e,f],>0,05 [d]
Ferritin (ng/mL), Median (IQR 25-75)**	34,7(16,2-69,0)	32,6(15,7-64,1)	38,3(17,1-78,6)	36,7(17,0-72,2)	34,2(16,5-62,2)	<0,001,<0,05 [a,b,e],>0,05 [c,d,f]

**: 30-180 gün arası alınan değer, **:180-360 gün arası alınan değer, IQR: Interquartile Range , SD: Standart Deviasyon, Mcv: Ortalama eritrosit hacmi, Mch: Ortalama eritrosit hemoglobini, Mchc: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, Rdw: Eritrosit dağılım genişliği, Crp: C-reaktif protein, TZD: Tiazolidindion, DPP-4i:Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri,SGLT-2: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri,[a]Biguanidvs DPP-4i, [b]Biguanidvs SGLT-2, [c]Biguanidvs TZD, [d]DPP-4i vs SGLT-2, [e]DPP-4i vs TZD, [f]SGLT-2 vs TZD*

Tüm hastalarda glukoz düzeyleri erken dönemde 135 mg/dL (IQR: 110–175), geç dönemde 136 mg/dL (IQR: 111–177) olarak ölçülmüştür. Erken ve geç dönemlerde en düşük glukoz düzeyi Biguanid grubunda saptanırken [erken: 121 mg/dL (IQR: 103–151); geç: 122 mg/dL (IQR: 103–154)], en yüksek değer DPP-4 inhibitörü grubunda gözlenmiştir [erken: 153 mg/dL (IQR: 124–200); geç: 154 mg/dL (IQR: 124–200)]. HbA1c düzeyi tüm hastalarda erken dönemde 7,3 ± 1,4, geç dönemde ise 7,3 ± 1,5 olarak ölçülmüştür. Özellikle Biguanid grubunda HbA1c düzeyleri erken ve geç dönemde sırasıyla 6,8 ± 1,4 ve 6,9 ± 1,4 iken, DPP-4 inhibitörü grubunda bu değerler 7,7 ± 1,4 ve 7,8 ± 1,5 olarak bulunmuştur. Biguanid grubu HbA1c düşüşü açısından diğer üç gruba göre anlamlı şekilde daha başarılı bulunmuştur ($p<0,001$). (Tablo 10)

WBC (lökosit) sayıları erken ve geç dönemde gruplar arasında anlamlı farklılık göstermeye devam etmiştir ($p<0,001$). Tüm hastalarda WBC düzeyi erken dönemde 8,34 ± 2,54 $\times 10^3/\mu L$, geç dönemde 8,32 ± 2,54 $\times 10^3/\mu L$ olarak ölçülmüştür. Erken dönemde en yüksek WBC değeri DPP-4 inhibitörü grubunda (8,56 ± 2,79 $\times 10^3/\mu L$), en düşük ise TZD grubunda (7,86 ± 2,37 $\times 10^3/\mu L$) gözlenmiştir. Geç dönemde benzer dağılım devam etmiş, DPP-4 inhibitörü grubundaki WBC düzeyi (8,57 ± 2,77 $\times 10^3/\mu L$) istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek kalmıştır. RBC düzeylerinde tüm hastalarda erken ve geç dönem ortalamaları sırasıyla 4,72 ± 0,53 ve 4,71 ± 0,54 $\times 10^6/\mu L$ ölçülmüştür. Tüm hasta grubunda hemoglobin düzeyi hem erken hem de geç dönemde 13,1 ± 1,7 g/dL ölçülmüştür. SGLT-2 grubunda diğer gruplara kıyasla daha yüksek seyretmiştir (13,3 ± 1,8 g/dL erken dönem; 13,3 ± 1,7 g/dL geç dönem) ($p<0,001$). Hematokrit düzeyleri tüm hastalarda ortalama %39,6 olup, SGLT-2 grubunda geç dönemde %40,5 ile en yüksek düzeyde kalmıştır. (Tablo 10)

Trombosit sayısı tüm hastalarda erken dönemde ortalama 272,0 ± 76 $\times 10^3/\mu L$, geç dönemde ise 270,7 ± 76,4 $\times 10^3/\mu L$ olarak ölçülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmalarda, Biguanid grubunda trombosit düzeyi tedavi süresince en yüksek olarak izlenmiştir (275,9 ± 75,8 erken dönem; 275,7 ± 75,5 geç dönem), TZD grubunda ise bu değer en düşük seviyede kalmıştır (266,4 ± 70,4 erken dönem; 265,6 ± 74,4 geç dönem) ($p<0,001$). (Tablo 10)

Eritrosit indekslerinden MCV değeri tüm hastalarda erken dönemde 84,2 ± 6,1 fL, geç dönemde ise 84,2 ± 6,2 fL olarak ölçülmüş ve gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. En yüksek MCV değeri TZD grubunda (85,1 ± 6,3 fL), en düşük ise DPP-4 inhibitörü grubunda (83,7 ± 6,2 fL) saptanmıştır. Biguanid ve SGLT-2 gruplarında bu değerler sırasıyla 84,5 ± 6,0 fL ve 84,2 ± 6,1 fL olarak kaydedilmiştir. (Tablo 10)

MCH ortalaması tüm hastalarda erken dönemde 27,9 ± 2,5 pg, geç dönemde ise yine 27,9 ± 2,5 pg düzeyinde sabit kalmıştır. TZD grubunda 28,1 ± 2,5 pg, Biguanid grubunda 28,0 ± 2,5 pg ile daha yüksek değerler izlenirken, SGLT-2 ve DPP-4 inhibitörü gruplarında MCH değerleri birbirine yakın seyretmiş ve her iki grupta da 27,7 ± 2,5 pg düzeyinde bulunmuştur. (Tablo 10)

MCHC düzeyleri ise tüm hastalarda ortalama 33,1 ± 1,3 g/dL olup, erken ve geç dönemde sırasıyla 33,1 ± 1,3 ve 33,1 ± 1,3 düzeyinde sabit kalmıştır. En yüksek MCHC değerleri Biguanid ve DPP-4 inhibitörü gruplarında (33,2 ± 1,3 g/dL), en düşük ise SGLT-2 grubunda saptanmıştır (32,9 ± 1,2 g/dL erken dönem; 32,9 ± 1,1 g/dL geç dönem). (Tablo 10)

RDW değerleri tüm hastalarda erken dönemde 14,0 ± 1,6, geç dönemde 14,0 ± 1,5 olarak ölçülmüş, SGLT-2 grubunda hem erken hem de geç dönemde en yüksek düzeyde izlenmiştir (14,3 ve 14,4). (Tablo 10)

Tüm hastalarda CRP medyanı erken dönemde 4,2 mg/dL (IQR: 1,9–9,2), geç dönemde ise 4,1 mg/dL (IQR: 1,8–9,0) olarak ölçülmüştür. TZD grubunda CRP düzeyi erken dönemde 3,2 mg/dL, geç dönemde ise 3,5 mg/dL olup, diğer gruplara kıyasla en düşük seviyelerde kalmıştır ($p<0,001$). DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 gruplarında ise CRP düzeyleri erken ve geç dönemde daha yüksek seyretmiştir (DPP-4i: 4,4 mg/dL erken, 4,5 mg/dL geç; SGLT-2: 4,9 mg/dL erken, 4,5 mg/dL geç). (Tablo 10)

Ferritin düzeyleri tüm hastalarda erken dönemde 35,5 ng/mL (IQR: 16,7–71,2), geç dönemde ise 34,7 ng/mL (IQR: 16,2–69,0) olarak saptanmıştır. En yüksek ferritin düzeyleri erken dönemde DPP-4 inhibitörü (40,1 ng/mL) ve geç dönemde

yine aynı grupta (38,3 ng/mL) gözlenmiştir. Erken dönemde ferritin düzeyi Biguanid grubunda 33,7 ng/mL (IQR: 16,0–65,4), TZD grubunda ise 35,1 ng/mL (IQR: 14,7–69,6)olarak saptanmıştır. Geç dönemde ise Biguanid grubunda ferritin 32,6 ng/mL (IQR: 15,7–64,1), TZD grubunda ise 34,2 ng/mL (IQR: 16,5–62,2) düzeyinde ölçülmüştür. (Tablo 10)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve dört grubun ilaç başlama öncesi, ilaç başlanıldıktan sonra erken dönem (30-180 gün arası alınan değer) ve geç dönem (180-360 gün arası alınan değer) karşılaştırmalı inflamatuar indeks parametreleri tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve dört grubun ilaç başlama öncesi, ilaç başlanıldıktan sonra erken dönem (30-180 gün arası alınan değer) ve geç dönem (180-360 gün arası alınan değer) karşılaştırmalı inflamatuar indeks parametreleri

	TÜM HASTALAR (N=13425)	**BİGUANİDLER (N=6033)**	**DPP-4İ (N=4675)**	**SGLT-2 (N=1510)**	**TZD (N=1207)**	**P**
SII	484(352-688)	471(343-664)	504(364-726)	507(371-714)	453(333-651)	<0,001,<0,05[a,b,e,f],>0,05[c,d]
SII*	492(357-692)	475(349-663)	519(373-738)	523(374-743)	453(334-638)	<0,001,<0,05[a,b,c,e,f],>0,05[d]
SII**	486(353-693)	473(347-666)	514(372-731)	504(367-717)	451(325-652)	<0,001,<0,05 [a,b,c,e,f],>0,05 [d]
P	<0,001[j] <0,001[k] >0,05[l] 0,011[m]	0,138 [j] 0,024 [k] >0,05 [l] >0,05 [m]	0,045 [j] <0,001 [k] 0,026 [l] >0,05 [m]	0,181 [j] 0,025 [k] >0,05 [l] 0,008 [m]	0,710 [j] >0,05 [k] >0,05 [l] >0,05 [m]	
NLO	1,83(1,40-2,44)	1,76(1,35-2,30)	1,92(1,46-2,60)	1,92(1,48-2,61)	1,75(1,37-2,31)	<0,001,<0,05[a,b,e,f],>0,05[c,d]
NLO*	1,86(1,44-2,47)	1,78(1,38-2,33)	1,96(1,51-2,64)	1,98(1,52-2,66)	1,76(1,35-2,29)	<0,001,<0,05[a,b,e,f],>0,05[c,d]
NLO**	1,85(1,41-2,48)	1,77(1,36-2,34)	1,96(1,50-2,68)	1,95(1,47-2,58)	1,74(1,31-2,31)	<0,001,<0,05 [a,b,e,f],>0,05 [c,d]
P	<0,001 [j] <0,001 [k] <0,001 [l] >0,05 [m]	0,119 [j] 0,03 [k] >0,05 [l] >0,05 [m]	0,003 [j] <0,001 [k] <0,001 [l] >0,05 [m]	0,0167 [j] >0,05 [k] >0,05 [l] 0,028 [m]	0,554 [j] >0,05 [k] >0,05 [l] >0,05 [m]	

PLO	106(84-136)	106(84-135)	106(83-137)	108(84-136)	105(84-134)	0,401
PLO*	108(85-137)	107(85-135)	108(85-138)	107(84-139)	107(86-138)	0,485
PLO**	107(85-137)	107(85-136)	107(83-139)	107(85-137)	106(85-137)	0,939
P	<0,001[j] <0,001[k] 0,038[l] >0,05[m]	0,314[j] 0,031[k] >0,05[l] >0,05[m]	0,039[j] 0,001[k] >0,05[l] 0,034[m]	0,323[j] >0,05[k] >0,05[l] >0,05[m]	0,014[j] <0,001[k] 0,007[l] >0,05[m]	
MLO	0,21(0,16-0,28)	0,21(0,17-0,28)	0,22(0,17-0,29)	0,20(0,16-,0,26)	0,21(0,16-0,28)	<0,001,<0,05 [a,b,d,f],>0,05 [c,e]
MLO*	0,22(0,17-0,29)	0,21(0,17-0,28)	0,22(0,17-0,30)	0,20(0,16-0,26)	0,22(0,17-0,28)	<0,001,<0,05[a,b,d,e,f],>0,05[c]
MLO**	0,22(0,17-0,28)	0,22(0,17-0,28)	0,22(0,17-0,30)	0,20(0,16-0,26)	0,21(0,16-0,27)	<0,001,<0,05 [a,b,c,d,e,f],>0,05
P	<0,001[j] <0,001[k] <0,001[l] >0,05[m]	0,729[j] >0,05[k] 0,07[l] 0,020[m]	<0,001[j] <0,001[k] <0,001[l] >0,05[m]	0,841[j] >0,05[k] >0,05[l] >0,05[m]	0,621[j] >0,05[k] >0,05[l] >0,05[m]	

**: 30-180 gün arası alınan değer, **:180-360 gün arası alınan değer, SII:Nötrofil x Trombosit/Lenfosit, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı, MLO: Monosit/Lenfosit Oranı, TZD: Tiazolidindion; DPP--i:Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri,SGLT-2: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, [a]Biguanidvs DPP-4i, [b]Biguanidvs SGLT-2, [c]Biguanidvs TZD, [d]DPP-4i vs SGLT-2, [e]DPP-4i vs TZD, [j]Baselinevs Erken dönem vs Geç dönem, [k]Baselinevs Erken dönem , [l]Baselinevs Geç dönem, [m]Erken dönem vs Geç dönem*

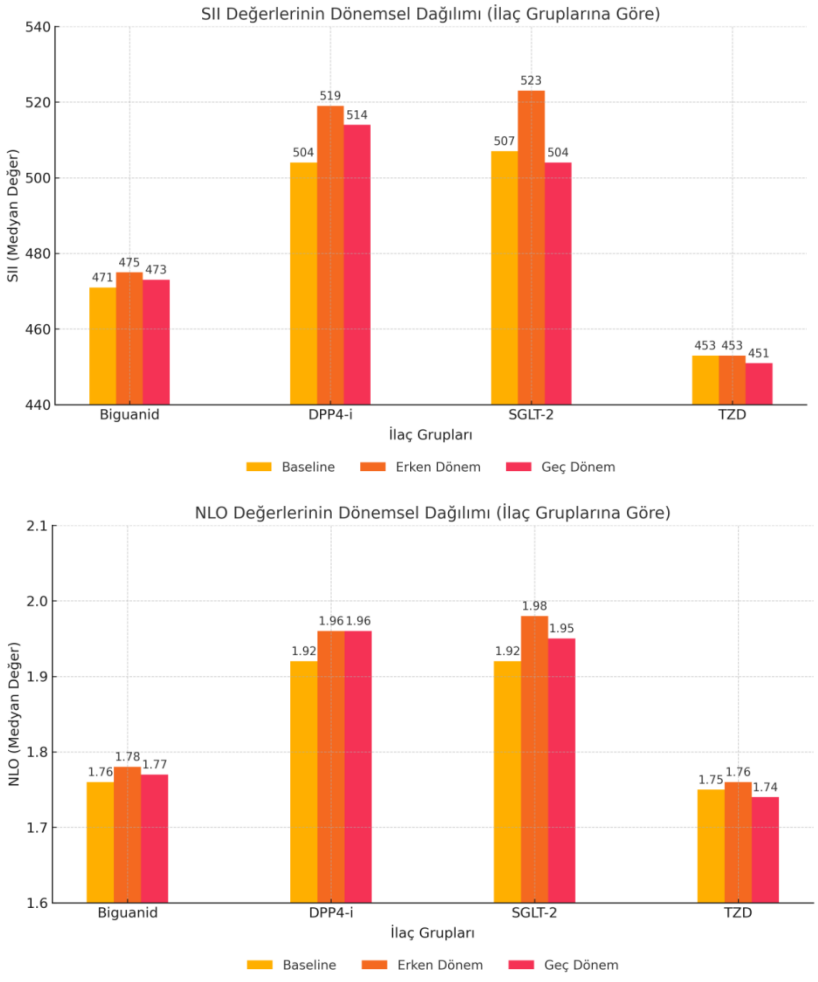
İnflamatuvar indeks parametreleri olan SII, NLO, PLO ve MLO, tedavi öncesi (baseline), erken dönem (30–180 gün) ve geç dönem (180–360 gün) olmak üzere üç farklı zaman noktasında karşılaştırılmıştır. Tüm hastalarda medyan SII değeri başlangıçta 484 (IQR: 352–688), erken dönemde 492 (357–692), geç dönemde ise 486 (353–693) olarak ölçülmüştür. SII değerleri başlangıçta DPP-4 inhibitörü [504 (364–726)] ve SGLT-2 [507 (371–714)] gruplarında en yüksek, TZD grubunda ise en düşük [453 (333–651)] olarak saptanmıştır. Erken dönemde bu değerler sırasıyla Biguanid: 475 (349–663), DPP-4i: 519 (373–738), SGLT-2: 523 (374–743), TZD: 453 (334–638) olarak ölçülmüştür. Geç dönemde DPP-4 inhibitörü [514 (372–731)] ve SGLT-2 [504 (367–717)] gruplarında anlamlı artış gözlenmiş ($p<0,001$), buna karşın TZD grubunda [451 (325–652)] belirgin bir değişiklik saptanmamıştır. (Tablo 11)

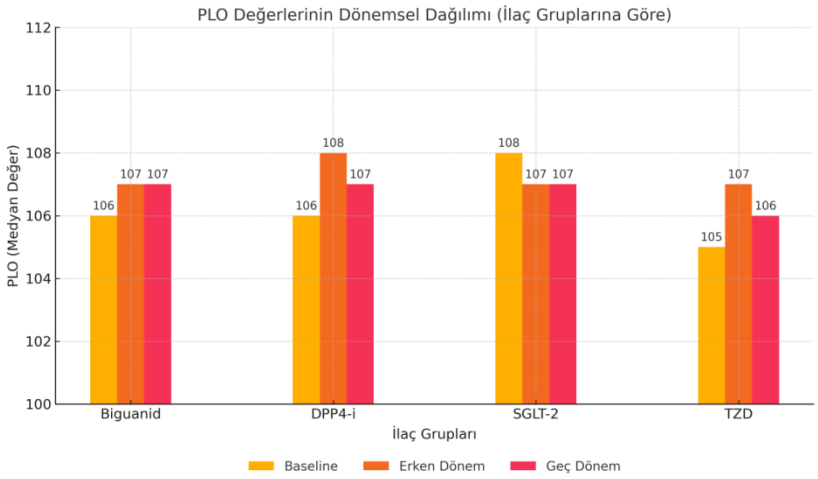
Tüm hastalarda medyan NLO değeri başlangıçta 1,83 (1,40–2,44), erken dönemde 1,86 (1,44–2,47), geç dönemde 1,85 (1,41–2,48) olarak ölçülmüştür. Başlangıçta DPP-4 inhibitörü: 1,92 (1,46–2,60), SGLT-2: 1,92 (1,48–2,61), Biguanid: 1,76 (1,35–2,30), TZD: 1,75 (1,37–2,31) olarak saptanmıştır. Erken dönemde DPP-4i: 1,96 (1,51–2,64), SGLT-2: 1,98 (1,52–2,66), Biguanid: 1,78 (1,38–2,33), TZD: 1,76 (1,35–2,29) olarak kaydedilmiştir. Geç dönemde ise DPP-4i: 1,96 (1,50–2,68), SGLT-2: 1,95 (1,47–2,58), Biguanid: 1,77 (1,36–2,34), TZD: 1,74 (1,31–2,31) değerlerine ulaşılmıştır. DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 grupları, Biguanid ve TZD gruplarına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek NLO düzeylerine sahipti ($p<0,001$). Biguanid ile TZD arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 11)

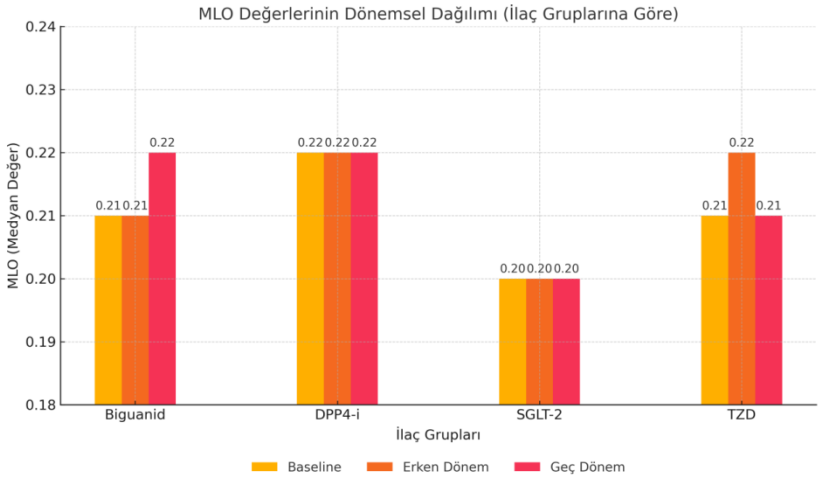
PLO değerleri tüm hastalarda başlangıçta 106 (84–136), erken dönemde 108 (85–137), geç dönemde 107 (85–137) olarak hesaplanmıştır. Erken dönem verilerinde ise; Biguanid: 107 (85–135), DPP-4i: 108 (85–138), SGLT-2: 107 (84–139), TZD: 107 (86–138) şeklinde ölçülmüştür. Geç dönemde bu değerler Biguanid: 107 (85–136), DPP-4i: 107 (83–139), SGLT-2: 107 (85–137), TZD: 106 (85–137) olarak izlenmiştir. Tüm gruplarda tedavi süresince anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 11)

MLO değerleri tüm hastalarda başlangıçta 0,21 (0,16–0,28), erken dönemde 0,22 (0,17–0,29), geç dönemde 0,22 (0,17–0,28) olarak kaydedilmiştir. Başlangıçta DPP-4i: 0,22 (0,17–0,29), SGLT-2: 0,20 (0,16–0,26), Biguanid: 0,21 (0,17–0,28), TZD: 0,21 (0,16–0,28) şeklinde saptanmıştır. Erken dönemde DPP-4i: 0,22 (0,17–0,30), SGLT-2: 0,20 (0,16–0,26), Biguanid: 0,21 (0,17–0,28), TZD: 0,22 (0,17–0,28) olarak gözlenmiştir. Geç dönemde ise DPP-4i: 0,22 (0,17–0,30), SGLT-2: 0,20 (0,16–0,26), Biguanid: 0,22 (0,17–0,28), TZD: 0,21 (0,16–0,27) düzeylerinde ölçülmüştür. Geç dönem analizinde TZD grubu, MLO açısından diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha düşük düzeyde seyretmiştir ($p<0,01$). (Tablo 11)

Şekil 7'de çalışmaya dahil edilen hastalara yeni başlanan oral antidiyabetik ilaç gruplarına göre inflamatuar indekslerin (SII, NLO, PLO, MLO) başlangıç (baseline), erken dönem (30–180 gün) ve geç dönem (180–360 gün) değerleri gösterilmektedir.







Şekil 7: Çalışmaya dahil edilen hastalara yeni başlanan oral antidiyabetik ilaç gruplarına göre inflamatuar indekslerin (SII, NLO, PLO, MLO) başlangıç (baseline), erken dönem (30–180 gün) ve geç dönem (180–360 gün) değerleri

5. TARTIŞMA

Diyabet tüm dünyada prevelansı giderek artmakta olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Neden olduğu makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İyi glisemik kontrol ile bu komplikasyonlar önemli ölçüde önlenmekte veya geciktirilebilmektedir. Önceleri oral diyabet tedavisi sülfonilüreler, biguanidler ve alfa-glukozidaz inhibitörleri ile şekillenirken sonraki yıllarda tiazolidindionlar, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri diyabet reçetelerinde yer almaya başlamıştır. Literatürde geniş yer bulan diyabet çalışmaları incelendiğinde antidiyabetik ilaçların antiglisemik etkilerinden kaynaklanan temel faydalarının yanısıra diyabet patogenezinde son yıllarda çokça atıf yapılan inflamatuar hasar mekanizmalarından dolayı inflamasyonu baskılayıcı etkileri de sıkça araştırma konusu olmuştur. Bu alanda özellikle metformin, tiazolidindionlar DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri ile yapılmış çok sayıda çalışmaya ulaşmak mümkün (11, 116, 117, 118). Bu OAD'lerin ek olarak anti-inflamatuar etkilerinin sonucunda end-organ hasarlarının azaltılabilmesi diyabet ve komplikasyonlarıyla mücadelede önemli faydalar sağlayabilir.

Çok farklı hastalık spekrumlarında var olan inflamasyonun ortaya konmasında ve şiddetinin belirlenmesinde birçok biyobelirteç kullanılmaktadır. Bunların bir kısmı, CRP ve ferritin gibi yıllardır kullanımda olan, günlük pratikte kullanıma uygun, güvenli ve standardizasyonu konusunda ciddi aşama kaydedilmiş biyobelirteçler iken bir kısmı ise daha sofistike, daha çok deneysel ve küçük klinik çalışmalarda test edilmiş, günlük kullanımda henüz yer bulmamış ve farklı hastalık gruplarında henüz kullanım prosedürü, referans aralığı ve standardizasyonu konusunda belirsizlikler olan proinflamatuar etkili interlökin ve sitokinler gibi ajanlardır (IL-1, IL-6, TNF-alfa, MMP-9, MCP-1).

Son zamanlarda bu biyobelirteçlerin dışında hemogram parametrelerinden türetilen, malignite gibi bazı hastalık gruplarında prognostik değeri gösterilmiş, erişimi kolay, ucuz ancak klinik faydalarının ortaya konması ve belirli bir standardizasyonun sağlanması için daha fazla veri birikimine ihtiyaç olan sistemik inflamatuar indeksler kullanılmaktadır. Bunlar sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve monosit/lenfosit

oranı (MLO) gibi tam kan sayımından türetilen hematolojik indeksler, sistemik inflamasyon ve immün yanıtın kolayca elde edilebilen, maliyet etkin ve giderek daha fazla kabul gören göstergeleridir (95, 109, 113, 119-123). Bu indekslerin tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık, nefropati, retinopati gibi diyabet ile ilişkili komplikasyonların prognozunda ve şiddetinde önemli bir değere sahip olduğu gösterilmiştir (112, 113, 123).

Bu çalışmada, tip 2 DM hastalarında sıkça kullanılan OAD'lerden metformin, TZD'ler, DPP-4 inhibtörleri ve SGLT-2 inhibitörlerin sistemik inflamasyon belirteçleri (CRP, ferritin) ve hematolojik inflamasyon indeksleri üzerindeki etkileri incelendi. Tip 2 DM patogenezinde kronik düşük dereceli inflamasyonun merkezi bir rol oynadığının yaygın olarak kabul görmesi son yıllarda inflamasyonun hasar mekanizmalarındaki rolünün ve anti-inflamatuar etkili ajanların olası faydalarının daha fazla araştırma konusu olmasına neden olmaktadır. (6, 7).

Çalışmamıza dahil edilen 13.425 hastanın yaş ortalaması 56,0 ± 10,6 yıl olup, %62,3'ünü kadınlar oluşturmaktaydı. En düşük yaş ortalaması TZD grubunda (54,3±9,8 yıl) iken en yüksek ise DPP-4 inhibitör başlanan hastalar (57,8±9,6 yıl) idi. Biguanid grubunda belirgin kadın cinsiyet baskınlığı varken (%65,7), cinsiyet oranlarının en yakın olduğu grup DPP-4 inhibitörü grubu (%58,6) idi (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen hastalara yeni başlanan OAD grupları karşılaştırıldığında %44.9 ile ilk sırada biguanidler yer alırken,%34.8 ile DPP-4 inhibitörleri takip etmektedir. SGLT-2 inhibitörleri %11,2 en az tercih edilen grup ise %9.1 ile TZD'lerdi. En son kullanıma giren ilaç grubu olmakla birlikte çok yönlü faydaları nedeniyle yaygın reçete edilmesine rağmen SGLT-2 inhibitörlerinin düşük kullanım oranı çalışmanın yapıldığı zaman dilimi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. İlaç grupları demografik özellikler açısından değerlendirildiğinde biguanid grubuna daha düşük HbA1c düzeylerinde %7,1 ± 1,7 tedavi başlanmışken genel HbA1c ortalaması %7,7 ± 1,8 bulunmuştur. DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 gruplarında ise başlangıç HbA1c düzeyi en yüksek (sırasıyla %8,2 ± 1,7 ve %8,2 ± 1,6) bulunmuştur (Tablo 9).

Tedavi öncesi hemogram parametrelerinin ilaç grupları arasındaki karşılaştırmasında; en düşük WBC düzeyleri TZD grubunda (8,08 ± 2,29 $\times 10^3/\mu L$) iken DPP-4 inhibitörü grubunda Hb 13,1 ± 1,7 g/dL ile diğer gruplara kıyasla hafifçe

daha düşük bulunmuştur. Serum trombosit düzeyleri biguanid grubunda (276,1 ± 75,8 ×10³/μL) en yüksek, TZD grubunda (267,7 ± 73,2 ×10³/μL) ise en düşük bulunmuştur. Nötrofil sayısı en yüksek DPP-4 inhibitörü grubunda (5,11 ± 1,99 ×10³/μL), en düşük değer ise TZD grubunda (4,72 ± 1,85 ×10³/μL) bulunmuştur. Lenfosit sayıları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Monosit düzeyi DPP-4 inhibitörü (0,58 ± 0,21 ×10³/μL) ve Biguanid (0,58 ± 0,23 ×10³/μL) gruplarında genel ortalamaya göre benzer şekilde yüksek, SGLT-2 grubunda ise en düşük (0,53 ± 0,18 ×10³/μL) düzeyde bulunmuştur (Tablo 9).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların OAD başlandıktan sonra erken dönem (30-180 gün arası alınan değer) ve geç dönem (180-360 gün arası alınan değer) inflamasyon ve biyokimyasal parametreleri, tedavi öncesi parametreleri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 10).

Glisemik kontrol açısından ilaç grupları karşılaştırıldığında HbA1c düzeyi özellikle Biguanid grubunda erken ve geç dönemde sırasıyla %6,8 ± 1,4 ve %6,9 ± 1,4 iken, tüm hastalarda erken dönemde HbA1c ortalaması %7,3 ± 1,4, geç dönemde ise %7,3 ± 1,5 olarak bulunmuştur. Biguanid grubunda HbA1c düzeyi diğer üç gruba göre anlamlı şekilde daha başarılı bulunmuştur. Tedavi öncesi değerlendirmede biguanid grubu zaten HbA1c avantajına sahipti ancak tedavi ile birlikte DPP-4 inhibitörü alan hastalarda HbA1c düşüşü daha belirgindi. Biguanid grubunda tedavi öncesi ve sonrasında daha düşük HbA1c düzeyi tedavi algoritmasında ilk basamakta olması, metabolik sendromlu ve obezitesi olan diyabetik hastalarda erken dönemde başlanması ile ilgili olduğu düşünülmüştür.

Lökosit sayıları erken ve geç dönemde gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi. Tedavi başlanması sonrası erken dönemde en yüksek lökosit değeri DPP-4 inhibitörü grubunda (8,56 ± 2,79 ×10³/μL), en düşük ise TZD grubunda (7,86 ± 2,37 ×10³/μL) gözlenmiştir. Geç dönemde benzer dağılım devam etmiş, DPP-4 inhibitörü grubundaki lökosit düzeyi (8,57 ± 2,77 ×10³/μL) istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek kalmaya devam etmiştir. Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri hem erken hem de geç dönemde beklendiği üzere diğer ilaç gruplarına oranla SGLT-2 inhibitörü grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Trombosit sayısı, gruplar arası karşılaştırmalarda, biguanid grubunda tedavi süresince en yüksek olarak izlendi (Tablo 10), TZD grubunda ise bu değerler istatiksel olarak anlamlı

şekilde en düşük seviyede kaldı. Salt lökosit ve trombosit düzeyleri değerlendirildiğinde diğer gruplara kıyasla TZD grubunda tedavi sonrası düşük kalması anti-inflamatuar etki açısından bir avantaj olarak değerlendirilebilir. Çünkü trombositler atipik bir birinci basamak anti-inflamatuar biyobelirteçlerdir. Lökositler ve endotel hücrelerine bağlanarak bu hücrelerin inflamatuar bileşenlerinin aktivasyonunu sağlarlar. Birçok sitokinin kaynağı aktive olmuş trombositlerdir. Vaskülitler, romatizmal hastalıklar ve enfeksiyonlar gibi birçok inflamatuar hastalıkta trombosit düzeylerinde artış gözlenir. PLO, malignite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bir grup hastalıkta kötü prognoz ve venöz tromboembolik olaylarla ilişkli bulunmuştur (124, 125).

Çalışmamızın temel hedeflerinden birisi olmamakla birlikte MCV değeri TZD grubunda anlamlı düzeyde en yüksek (85,1 ± 6,3 fL), DPP-4 inhibitörü grubunda ise en düşük (83,7 ± 6,2 fL) saptanmıştır. Azalmış MCV başta demir eksikliği ve kalıtsal hemoglobinopatiler olmak üzere birçok durumda gözlemlenmektedir. Bunun diğer sebeplerinden biri ise artmış inflamasyon varlığıdır. TZD grubunda hem daha düşük trombosit seviyeleri hem de daha yüksek MCV düzeyleri bu grubun anti-inflamatuar etkilerinin indirekt diğer bir bulgusu olabilir.

Lökositlerin önemli bir bileşeni olan nötrofiller bağışıklık sisteminde önemli görevlere sahiptir. Birçok sitokin ve düzenleyici proteinin sentezinde rol alırlar. Bundan dolayı inflamasyonun başlamasında ve düzenlenmesinde etkindirler. Sahip oldukları birçok enzim doku hasarı ve oksidatif stresin ortaya çıkmasından sorumlu tutulur. Bu mekanizmalar birçok hastalıkta doku hasarı oluşumuna aracılık ettiği düşünülmektedir

Geleneksel ve yaygın kullanılan inflamasyon göstergelerinden CRP'nin tüm hastalarda medyan değeri erken dönemde 4,2 mg/dL (IQR: 1,9–9,2), geç dönemde ise 4,1 mg/dL (IQR: 1,8–9,0) olarak ölçüldü. TZD grubunda CRP düzeyi erken dönemde 3,2 mg/dL (IQR: 1,4-8,3), geç dönemde ise 3,5 mg/dL (IQR: 1,5-8,7) olup, diğer gruplara kıyasla en düşük seviyelerde kalmıştır ($p<0,001$). DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 gruplarında ise CRP düzeyleri erken ve geç dönemde daha yüksek seyretmiştir (Tablo 10). Bu veri TZD grubunun anti-inflamatuar etkileri lehine önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir ve literatürde bunu destekleyen önemli sonuçlar mevcuttur (11, 126).

Ferritin düzeyleri tüm hastalarda erken dönemde 35,5 ng/mL (IQR: 16,7–71,2), geç dönemde ise 34,7 ng/mL (IQR: 16,2–69,0) olarak saptanmıştır. En yüksek ferritin düzeyleri erken dönemde DPP-4 inhibitörü grubunda gözlenmiştir. Erken dönemde ferritin düzeyi Biguanid grubunda 33,7 ng/mL (IQR: 16,0–65,4), TZD grubunda ise 35,1 ng/mL (IQR: 14,7–69,6) olarak saptanmıştır**.** Geç dönemde ise Biguanid grubunda ferritin 32,6 ng/mL (IQR: 15,7–64,1), TZD grubunda ise 34,2 ng/mL (IQR: 16,5–62,2) düzeyinde ölçülmüştür (Tablo 10). Ferritin düzeyleri Biguanid ve TZD gruplarında benzer iken bu iki grubun ferritin düzeyleri DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü grubundan anlamlı düzeyde daha düşüktü. CRP düzeylerinde olduğu gibi Ferritin düzeyleri de TZD grubunun anti-inflamatuar özelliğini desteklemekteydi. Biguanid grubunda erken ve geç dönemde anlamlı CRP düşüklüğü yoktu ancak Ferritin düzeyleri TZD grubu ile birlikte bu grupta anlamlı düzeyde düşüktü.

İnflamatuvar indeks parametreleri olan SII, NLO, PLO ve MLO, tedavi öncesi, erken dönem ve geç dönem olmak üzere üç farklı zaman noktasında karşılaştırılmıştır (Tablo 11). Tedavi grupları arası karşılaştırmada SII değerleri başlangıçta DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 gruplarında en yüksek, TZD grubunda ise en düşük olarak saptandı. Tedavi sonrası erken ve geç dönemde Biguanid, DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 grubunda SII'de anlamlı artış var iken sadece TZD grubunda artış izlenmedi (Tablo 11). TZD grubu SII parametresinde de inflamasyonun baskılanmasında diğer 3 ilaç grubundan ayrıştı.

Grupların medyan NLO değeri açısından karşılaştırmasında biguanid ve TZD grubunda tedavi öncesi değerlerle tedavinin erken ve geç dönem evrelerinde bakılan NLO düzeylerinde anlamlı bir fark yok iken DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 grubunda anlamlı düzeyde artış saptandı. Biguanid ile TZD arasında anlamlı fark bulunmadı.

İncelediğimiz inflamasyon parametreleri arasında en stabil olup tedavi grupları ve tedavi sonrası erken ve geç dönem değerleri birbirine benzer olup anlamlı fark saptanmayan parametre PLO idi. Salt trombosit düzeyi üzerinden yapılan değerlendirmede ortaya çıkan TZD grubunun avantajı PLO'da devam etmedi.

Gruplar arasında MLO karşılaştırmasında sadece geç dönem analizinde TZD grubu, MLO açısından diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha düşük düzeyde seyretmiştir (Tablo 11).

Metformin, tip 2 DM tedavisinde dünya çapında en yaygın kullanılan birinci basamak oral ajandır ve temel hipoglisemik etkilerinin yanı sıra dikkate değer anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğunu destekleyen sonuçlar vardır. Bu etkinin birçok sitokin, nükleer faktör-kappaB (NF-κB) ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) inhibisyonu gibi birçok moleküler yolaklar üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (7, 10, 127). Metformin tedavisinin CRP düzeyleri üzerindeki azaltıcı etkisi, hem bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde hemde tip 2 DM hastalarında gösterilmiştir (128, 129). Diyabetik olmayan hastalarda da anti-inflamatuar etkilerinin gösterilmesi, metforminin anti-inflamatuar özelliklerinin antiglisemik etkiden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (116).

Çalışmamızda metformin ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ancak ferritin düzeyleri TZD grubu ile birlikte metformin alan grupta anlamlı düzeyde daha düşüktü. Literatürde metforminin CRP ve ferritin düzeylerini azalttığını destekleyen çalışma olmakla birlikte daha çok proinflamatuar sitokinler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir (130).

Metformin ile hematolojik indeksler arasında sadece NLO oranı anlamlı bulunmuştur. DPP-4 inhibitörü ve SGLT-2 grubunda tedavi sürecinde NLO artarken metformin ve TZD grubuna sabit kalmıştı. Diğer hematolojik indekslerde ise anlamlı fark bulunmadı.

Metforminin hematolojik indeksler üzerindeki etkileri, özellikle NLO bağlamında incelenmiştir. Cameron ve arkadaşları tedaviye yeni başlayan tip 2 DM hastalarında metformin monoterapisinin, sülfonilüre monoterapisine kıyasla 8-16 ay sonra NLO'yu anlamlı ölçüde düşürdüğünü ve NLO'nun başlangıca göre daha düşük olma olasılığını artırdığını bulmuştur (116). Atak ve arkadaşlarının çalışmasında ise tip 2 DM hastalarında PLO ile HbA1c ve CRP arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca proteinürisi olan hastalarda PLO düzeyleri proteinürisi olmayanlara oranla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (103).

Bizim çalışmamızda PLO anlamlı bulunmadı ancak literatürde olduğu gibi diyabetin şiddeti ve komplikasyonların varlığı ile ilişkili bir parametre olabilir. Metforminin SII üzerindeki doğrudan etkisine dair sağlanan kaynaklarda spesifik bir çalışma bulunmamaktadır.

Tiazolidindionlar (TZD'ler) öncelikle insülin direnci üzerine olumlu etkileriyle bilinirler. Literatürde belirgin anti-inflamatuar özelliklere sahip olduklarını destekleyen çok sayıda araştırma görülmektedir. Çalışma sonuçlarımızda test ettiğimiz inflamasyon göstergeleri üzerinde en belirgin ve etkileyici sonuçları TZD grubu ilaçlarda saptadık: Dört ilaç grubu arasında sadece TZD grubunda tedavi sonrası hem erken hem de geç dönemde CRP düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptandı. Aynı olumlu etki ferritin düzeylerinde de saptandı. Erken ve geç dönem ferritin düzeyleri SGLT-2 ve DPP-4 inhibitörüne göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ve bu etki metformin grubu ile benzerdi. TZD'lerin ferritin üzerine etkilerinin dğerlendirildiği bir klinik çalışma yok ancak deneysel modellerde olumlu etkisi gösterilmiştir (131).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi TZD sınıfı ilaçların, tip 2 DM hastalarında yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğü birçok çalışma ve meta-analizle güçlü bir şekilde desteklenmektedir (11, 126).

Bunun dışında, anti-inflamatuar etkileri MMP-9, MCP-1, IL-1,IL-6 gibi birçok proinflamatuar belirteç üzerinden de gösterilmiştir (11, 126, 132, 133). TZD'lerin bu etkileri, temel olarak nükleer bir reseptör olan peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör-gama (PPAR-γ) üzerindeki agonist etkileriyle ortaya çıkar. Bunun sonucunda TZD'lerin hem metabolik hem de anti-inflamatuar etkileri ortaya çıktığı düşünülmektedir. PPAR-γ aktivasyonu birçok pro-inflamatuar genin ekspresyonunu inhibe ederken makrofaj aktivasyonunu da baskılar (11, 63). Bunların sonucunda makrofaj ve monositlerden TNF-α (tümör nekroz faktörü-alfa) ve IL-6 (interlökin-6) gibi inflamatuar sitokinlerin ekspresyonu ve salınımı azalır. Bu bulgular, TZD'lerin anti-inflamatuar etkilerinin vasküler sağlık üzerinde doğrudan olumlu etkileri olabileceğini ve tip 2 DM hastalarında kardiyovasküler riski azaltmada ek bir fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir (126).

Hemogram bazlı parametrelerden SII sadece TZD grubunda erken ve geç dönem tedavi sürecinde artış izlenmedi. (Tablo 11). TZD grubu SII parametresinde de inflamasyonun baskılanmasında diğer 3 ilaç grubundan ayrıştı. Aynı olumlu etki NLO parametresinde de saptandı. Burada TZD'lere metformin de eşlik etmekteydi. MLO sonuçları ise sadece TZD grubunda geç dönem değerlendirmede diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşük saptandı. TZD'lerin olumlu etkisinin gösterilmediği tek

paramete PLO idi. Burada sadece trombosit düzeyleri dikkate alındığında ise TZD grubu tedavi süresince trombosit düzeylerinin en düşük olduğu tek tedavi grubuydu.

Literatürde TZD'lerin tip 2 DM hastalarında spesifik olarak SII, NLO, PLO veya MLO üzerindeki etkilerine dair doğrudan bir veri bulunmamaktadır. Ancak, TZD'lerin MCP-1'i azalttığı ve makrofaj/monosit fonksiyonlarını, glisemik kontrol üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak anti-inflamatuar, anti-aterojenik etkilere sahip olduğunu destekleyen bulgular vardır (11). Bu etkilerin, trombosit aktivitesinin ve PAI-1 ekspresyonunun azaltılması, CRP, IL-6 ve MMP-9 seviyelerinin azaltılması üzerinden geliştiği düşünülmektedir. Pioglitazon, kültürlenmiş insan hücrelerinde MMP-9 ekspresyonunu modüle edebilir. Tip 2 diyabetli hastalarda, rosiglitazon tedavisi serum MMP-9 ve diğer pro-inflamatuar belirteçlerin seviyelerini düşürerek genel kardiyovasküler risk üzerinde potansiyel olarak faydalı etkiler sunar (134). Bu etkiler, dolaylı olarak MLO gibi monosit içeren indeksleri etkileyebilir ancak bu alanda yeterli veri yoktur.

Sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, tip 2 DM tedavisinde kullanılan daha yeni bir OAD sınıfıdır. Bu ilaçlar, böbreklerden glukoz geri emilimini azaltarak kan şekeri düzeylerini düşürürler. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik kontrolün ötesinde, özellikle kardiyovasküler ve renal sistemler üzerinde koruyucu etkileri olduğunu ve bu etkilerin kısmen anti-inflamatuar potansiyelleriyle ilişkili olabileceğini göstermiştir (44, 117, 135).

SGLT-2 inhibitörlerinin birden fazla mekanizma üzerinden anti-inflamatuar etkilerinin gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu mekanizmaların başında makrofaj fonksiyonlarının modülasyonu gelir. SGLT-2 inhibitörlerinin, doku makrofajlarının inflamatuar aktivasyonunu baskıladığı, kan dolaşımından dokulara monosit göçünü inhibe ettiği ve makrofajların pro-inflamatuar M1 fenotipine dönüşümünü engellediği gösterilmiştir (117).

Yakın dönemde yayımlanan bir çalışma, empagliflozin tedavisinin hem prediyabetik hem de diyabetik hastalarda serum CRP, ferritin ve interlökin düzeylerini anlamlı ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir (135). Benzer şekilde, bir meta-analizde SGLT-2 inhibitörü tedavisinin CRP'yi düşürdüğünü raporlamıştır (136). Sanjari ve arkadaşlarının çalışmasında, empagliflozin tedavisinin özellikle serum

ferritin düzeylerinde anlamlı azalma sağlaması inflamasyonda azalmanın yanında SGLT-2 inhibitörlerinin demir metabolizması ve inflamasyon arasında bir köprü oluşturabileceğini ve ferritin düzeylerindeki düşüşün, bu ilaçların genel anti-inflamatuar etkilerinin bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir (135).

Empagliflozinin makrofajlarda NLRP3 aktivasyonunu bir sülfonilüreye kıyasla daha etkili bir şekilde zayıflattığı ve IL-1β salınımını daha etkin bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir (137, 138). Bu çok yönlü anti-inflamatuar etkiler, bu ilaç sınıfında gözlenen organ koruyucu etkilerini (kardiyoproteksiyon, renoproteksiyon) açıklamada önemli bir faktör olabilir. Literatürde SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili çok sayıdaki anti-inflamatuar etkinliği destekleyen veriden farklı olarak çalışmamızda ne CRP ve ferritin düzeyleri ne de hemogram bazlı inflamasyon göstergelerinde bir düzelme saptamadık. Bu sonuç çalışmamızın en dikkat çekici sonuçlarından biriydi. Bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak, SGLT-2 inhibitörlerinin faydalı etkilerinin anti-inflamatuar etkilerle ilişkilendirmeyen çalışma sonuçları da yayımlanmıştır (139).

SGLT-2 inhibitörlerinin de bu hematolojik indeksler üzerinde etkileri ile ilgili veriler sınırlıdır. Lordan ve ark. yapmış olduğu olduğu ve SGLT-2 inhibitörlerinin anti-inflamatuar etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada geleneksel biyobelirteçlere NLO ve PLO da eklenmiş. SGLT-2 inhibitörlerinin tedavi kolunda HbA1c ve albuminüri düzeylerindeki anlamlı düzelmeye CRP, NLO ve PLO'dan oluşan inflamatuar biyomarkerlerde de anlamlı düşüş eşlik etmiş (140).

Ayrıca, SGLT-2 inhibitörlerinin monositlerin kan dolaşımından göçünü baskıladığına dair bulgular MLO'yu etkileyebileceğini düşündürse de, MLO üzerindeki doğrudan etkilerine dair spesifik veri sınırlıdır ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (141).

Ancak bu verilerin aksine ve bizim çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde CRP, NLO ve PLO düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (142, 143).

Tip 2 DM tedavisinde yaygın olarak kullanılan Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, temel olarak inkretin hormonları olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP)'in yıkımını engelleyerek etki gösterirler. Bununla birlikte, DPP-4 inhibitörleri çeşitli sitokinler, kemokinler ve

büyüme faktörleri gibi immünolojik olarak aktif birçok peptidin serum ve doku düzeylerine etki etmektedir (13, 144). Bu durum, DPP-4 inhibitörlerinin glisemik etkilerinin ötesinde, potansiyel anti-inflamatuar ve immünomodülatör etkilere de sahip olabileceği hipotezini gündeme getirmiştir.

DPP-4 inhibitörlerinin CRP üzerindeki etkilerinin incelendiği bir meta-analizde, DPP-4 inhibitörlerinin tip 2 DM hastalarında serum CRP konsantrasyonlarını plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir. Ancak, bu etki diğer aktif OAD'lerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yaratmamıştır (161). Bir başka çalışma, DPP-4 inhibitörü tedavisinin tip 2 DM olan hastalarda hs-CRP ve diğer proinflamatuar sitokinlerin düzeylerini düşürdüğünü belirtmiştir (13).

DPP-4 enzimi, T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri ve monosit/makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli immün hücrelerin yüzeyinde eksprese edilir ve bir T hücre farklılaşma ve aktivasyon belirteci (CD26 olarak da bilinir) olarak tanımlanmıştır (145). Bu nedenle, DPP-4 inhibisyonunun doğrudan immün hücre fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar DPP-4 inhibisyonunun monosit aktivasyonunu ve kemotaksisini inhibe ederek aterosklerozu ve inflamasyonu azalttığını göstermiştir (118).

Bir meta-analizde, DPP-4 inhibitörlerinin tip 2 DM hastalarında plaseboya kıyasla hem IL-6 hem de IL-1β düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğünü ortaya koymuştur. Bu, DPP-4 inhibitörlerinin sistemik inflamasyon üzerinde faydalı etkilere sahip olabileceğini desteklemektedir (146).

Ancak, DPP-4 inhibitörleri sınıfı içindeki farklı moleküller arasında (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin) anti-inflamatuar etkiler açısından bir miktar heterojenite olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, yukarıda bahsedilen meta-analizde, IL-6 üzerindeki belirgin etkilerin özellikle linagliptin ile daha çok görüldüğü belirtilmiştir (146). Bu farklılıklar, ilaçların DPP-4 enzimine bağlanma özelliklerindeki veya inkretin dışı substratlarla etkileşimlerindeki varyasyonlardan kaynaklanabilir. Bu durum, belirli bir hasta profili için en uygun DPP-4 inhibitörünün seçiminde, anti-inflamatuar etkinin de bir faktör olarak dikkate alınması gerekebileceğini düşündürmektedir.

DPP-4 inhibitörleri grubunda, SGLT-2 inhibitörleri grubunda olduğu gibi; ne CRP ve Ferritin ne de SII, NLO, PLO, MLO parametrelerinde anti-inflamatuar

etkilerini destekleyecek anlamlı veri saptanmadı. Bu sonuç Liu ve ark.'nın sonuçlarıyla örtüşmekteydi (144).

DPP-4 inhibitörlerinin hematolojik inflamasyon indeksleri üzerindeki etkileri daha az belirgindir. DPP-4 inhibitörlerinin dokularda proinflamatuar sitokinlerden TNF-α, IL-6 ve monosit kemotaktik protein 1 ve yapışma molekülleri olan VCAM-1 ve P-selektinin ekspresyonunu azaltarak nötrofil, monosit ve makrofaların aktivasyon ve kemotaksis baskıladığını destekleyen veriler var (118, 147).

DPP-4 inhibitörlerinin direkt NLO ve PLO ile ilişkisinin değerlendirildiği bir literatür verisi yok. Shah ve ark. çalışması (118), DPP-4 inhibitörlerinin monosit popülasyonlarını ve dolayısıyla MLO'yu etkileyebileceğini düşündürür, ancak doğrudan MLO değişikliği rapor edilmemiştir. SII üzerindeki etkilerine dair sağlanan kaynaklarda doğrudan bir veri bulunmamaktadır.

İstatiksel incelemede, birçok parametrede SGLT-2 inhibitörleri ile DPP-4 inhibitörlerinin paralel sonuçlar vermesi dikkat çekici bir diğer hususdu. Literatürde aynı grup içinde farklı ilaç formülasyonlarının anti-inflamatuar etkilerinin farklı olabileceği belirtilmektedir. Literatürde belirtilen anti-inflamatuar etkiler moleküle spesifik etkiler olabilir. Biz çalışmamızda aynı gruba ait ilaçları tek grup olarak sınıfladığımız için moleküller arasındaki farkı irdelememiz mümkün değildi.

Son yıllarda biriken veriler kronik inflamasyonun, tip 2 DM'nin hem başlangıcında hem de seyrinde, mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler (kardiyovasküler hastalıklar) komplikasyonların gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir role sahip olabileceği görüşünü desteklemektedir (7,113, 122, 148). OAD'lerin tip 2 DM hastalarında gözlenen anti-inflamatuar etkileri, anti-glisemik etkilerinden ayrı olarak, önemli klinik ve prognostik parametrelere etki ediyor olabilir. Bu nedenle, OAD'lerin inflamatuar süreçleri baskılayıcı etkilerinin ortaya konması, bu yıkıcı komplikasyonların önlenmesi veya en azından yavaşlatılması açısından bir potansiyel taşımaktadır.

Diyabetik hastalarda inflamasyonun arttığına işaret eden laboratuar göstergeler ve diyabet tedavisinde kullanılan bazı ajanların inflamasyonu baskıladığına işaret eden veriler uzun zamandır araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Bunun sonucunda literatürde CRP, ferritin gibi hem geleneksel inflamasyon belirteçleri hem de interlökin 1, TNF-alfa, interlökin-6, MMP-2, MMP-9 gibi daha sofistike yöntemlerle

hiperglisemik ortamda inflamasyon varlığı birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Son yıllarda ise hemogram paramatreleri kullanılarak oluşturulan sistemik inflamasyon indeksleri önceleri kardiyovasküler hastalıklar ve neoplastik süreçlerin tanısal ve prognostik değerlendirmedeki değeri ve kullanılabilirliği açısından test edilmişlerdir. Diğer inflamasyon markerlerinin yanında, literatürde diyabetik hastaların inflamasyon varlığının ve düzeyinin belirlenmesinde bu inflamasyon indekslerinin kullanıldığı görülmektedir (11, 95, 118, 135, 149). Özellikle son yıllarda kullanıma giren ve diyabet ve komplikasyonlarının tedavisinde çığır açan, beklenenin üzerinde renoprotektif ve kardiyoprotektif etkileri birçok çalışma ile ortaya konan SGLT-2 inhibitörlerinin bu olumlu etkilerinin orijinindeki fizyopatolojik mekanimaları ortaya koymak amacıyla çok yönlü değerlendirmeler yapılmaktadır. Bu bağlamda SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik hasta popülasyonunda inflamasyonu hafifletmek suretiyle merkezi mekanizmalara ek olarak pleotropik etkiyle fayda sağlayabileceği düşünülmüş ve bu görüşü destekler mahiyette bazı çalışma sonuçları yayımlanmıştır (44, 117, 135, 150). Biz çalışmamızda geniş bir hasta popülasyonunda SGLT-2 inhibitörleri ile birlikte TZD'lerin, DPP-4 inhibitörlerinin ve metforminin hem geleneksel (CRP, ferritin) hem de hematolojik inflamatuar indeksler üzerine etkilerini karşılaştırdık.

Bu ilaçlar, makrofaj aktivasyonunu ve pro-inflamatuar sitokin üretimini azaltarak vasküler endotel fonksiyonlarını iyileştirebilir ve aterosklerotik süreçleri yavaşlatabilir. Benzer şekilde, tip 2 DM tedavisinin temel taşı olan metforminin de uzun süreli kullanımda kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı bilinmektedir ve bu koruyucu etkinin altında yatan mekanizmalardan birinin de anti-inflamatuar etkileri olduğu düşünülmektedir (10, 127). Bu bağlamda, OAD'lerin inflamatuar belirteçler üzerindeki olumlu etkileri, bu ilaçların sadece "glukoz düşürücü" ajanlar olmanın ötesinde, potansiyel olarak "hastalık modifiye edici" bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir. Tip 2 DM'de inflamasyonun hem hastalığın patogenezinde hem de komplikasyonların gelişiminde kritik bir oyuncu olduğu göz önüne alındığında, inflamasyonu hedefleyen tedaviler, hastalığın doğal seyrini olumlu yönde değiştirebilir.

Hematolojik inflamasyon indeksleri olan SII, NLO, PLO ve MLO'nun prognostik değerine işaret eden çalışma sonuçları dikkat çekicidir. Birkaç çalışmada, tip 2

DM''li hastalarda inflamatuar göstergeler ile tüm nedenlere bağlı ölüm arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu kolayca hesaplanabilen ve maliyet etkin indekslerin, tip 2 DM hastalarında ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen kritik hastalarda mortalite ve diğer olumsuz klinik sonuçlar için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (Liu ve ark., 2025). Örneğin, nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve monosit-lenfosit oranı (MLO), diyabetli hastalarda ölüm için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (151, 152).

Diğer bir çalışmada sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve trombosit-lenfosit oranı (PLO) diyabetle ilişkili komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (115).

NLO'nun yüksek değerlerinin ise tip 2 DM hastalarında artmış kardiyovasküler olaylarla (Verma ve ark., 2023) ve diyabetik retinopatili bireylerde mortalite ile (Tabakoğlu ve ark., 2024) ilişkili olduğu bulunmuştur (113, 139). Dolayısıyla, OAD'lerin bu prognostik belirteçleri olumlu yönde etkilemesi, bu ilaçların sadece glisemik kontrolü sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda hastaların uzun vadeli prognozunu da iyileştirebileceği anlamına gelmektedir. Bu alanda daha fazla veri biriktiğinde, bir OAD tedavisine başladıktan sonra NLO veya SII'de beklenen düşüşün olmaması, yetersiz anti-inflamatuar yanıtı veya ek müdahale ihtiyacını gösteren destekleyici bir veri olarak kullanılabilir.

Farklı OAD'lerin spesifik inflamatuar yolakları farklı şekillerde etkilemesi, gelecekte kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları için de bir temel oluşturabilir. Hastanın baskın inflamatuar profiline göre OAD seçimi yapılması mümkün olabilir. Örneğin, NLRP3 yolağının ön planda olduğu bir hastada SGLT-2 veya AMPK aktivasyonunun hedeflendiği durumlarda metformin daha faydalı olabilir (127, 150). PPAR-γ aracılı etkilerin hedeflendiği durumlarda TZD'ler, düşünülebilirken, DPP-4 inhibitörleri özellikle IL-6 ve IL-1β yüksekliği olan hastalarda fayda sağlayabilir (11, 14). Bu durum ileriki yıllarda, OAD seçiminde sadece HbA1c düşüşünün değil, aynı zamanda ilacın anti-inflamatuar profilinin de göz önünde bulundurulmasını gerektirebilir.

Oral antidiyabetiklerin (OAD) anti-inflamatuar etkilerini değerlendiren çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bu kısıtlılıklar, retrospektif ve kesitsel çalışma tasarımına, hasta popülasyonunun heterojenliğine ve çalışılan bazı parametreler

için standart değerlendirme prosedürünün henüz yerleşmemiş olmasından kaynaklanmaktadır.

Konu ile ilgili mevcut literatürdeki çalışmaların önemli bir kısmı retrospektif kohort tasarımına dayanmaktadır. Bu durum, gözlemlenen ilişkilerde nedensellik kurmayı zorlaştırır.

Hasta popülasyonunun, tip 2 DM süresi, eşlik eden hastalıklar ve diyabet komplikasyonları, glisemik kontrolün düzeyi, kullanılan ek ilaçlar, kullanılan ilaç dozları ve tedavi sürelerinin istatiksel değerlendirmeye dahil edilmemesi, egzersiz düzeyi, sigara kullanımı, eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar gibi potansiyel karıştırıcı faktörlerin tam olarak kontrol edilememiş olması da sonuçların yorumlanmasını etkilemektedir.

OAD'lerin inflamasyonu azaltmasının klinik faydaya dönüşüp dönüşmeyeceğini belirlemek için sonuç odaklı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle SII, NLO, PLO, MLO gibi kompozit hematolojik indekslerin OAD'lerle ilişkisini inceleyen çalışmalarda, farklı 'Cutoff' değerlerinin kullanılması gibi standardizasyon eksiklikleri, bu değişkenlerle inflamasyon arasındaki nedenselliğin henüz tam olarak aydınlatılamamış olması, bu potansiyel olarak değerli ve kolayca elde edilebilir belirteçlerin klinik uygulamaya dahil edilmesini güçleştirmektedir.

6. SONUÇ

Tip 2 Diyabet yönetiminde oral antidiyabetiklerin (OAD) rolü, glisemik kontrolün ötesine geçerek, eşlik eden inflamatuar süreçlere müdahale etme potansiyelleriyle yeni bir boyut kazanmaktadır. Literatür verileri, metformin, tiazolidindionlar (TZD'ler), SGLT-2 inhibitörleri ve DPP-4 inhibitörleri gibi yaygın olarak kullanılan OAD sınıflarının, tip 2 DM hastalarında çeşitli derecelerde anti-inflamatuar etkilere sahip olduğunu desteklemektedir. Bu etkiler, C-reaktif protein (CRP), gibi klasik inflamatuar belirteçlerde ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), nötrofil/lenfosit oranı (NLO) gibi daha yeni hematolojik inflamasyon indekslerinde değişik derecelerde gözlemlenmektedir.

Çalışmamızın en dikkat çeken sonuçları; TZD grubu ilaçlar hem CRP ve ferritin hem de NLO, PLO ve trombosit düzeyleri üzerinde anti-inflamatuar özelliklerini destekleyici sonuçlar ortaya koymasıdır. Metformin; ferritin ve NLO parametrelerinde TZD'ler ile paralel sonuçlar vermiştir. İlginç olarak SGLT-2 inhibitörleri ve DPP-4 inhibitörleri ile herhangi bir parametrede anti-inflamatuar etki olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Çalışmamız anti-inflamatuar etkinlik açısından en avantajlı grubun TZD grubu ilaçlar olduğunu, bu grup ilaçları metforminin takip ettiğini göstermiştir. SGLT-2 inhibitörleri ve DPP-4 inhibitörleri ise anti-inflamatuar etkinlik açısından nötr saptanmıştır.

Ancak, bu alandaki bilgilerimiz henüz tamamlanmış olmaktan uzaktır. OAD'lerin anti-inflamatuar etkilerinin heterojenitesi, etki mekanizmalarının tüm detaylarıyla anlaşılamamış olması ve bu etkilerin uzun vadeli makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar ve mortalite gibi somut klinik sonuçlara nasıl yansıdığına dair kanıtların henüz yeterli olmaması, bu alanda daha fazla ve daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Gelecekte bu alanda yapılacak araştırmalar özellikle dört alanda bilgi ihtiyacımızı gidermelidir:

OAD'lerin anti-inflamatuar etkilerinin tip 2 DM komplikasyonları ve mortalite gibi klinik sonlanım noktaları üzerindeki uzun vadeli etkileri kesin olarak değerlendirilerek klinik faydalarını ortaya konmalıdır.

Farklı OAD sınıflarının ve hatta aynı sınıf içindeki farklı ilaçların anti-inflamatuar etkinliklerini doğrudan karşılaştıran çalışmalar hangi hasta

popülasyonunun hangi ilaçtan daha fazla anti-inflamatuar fayda görebileceğini belirlemede ve tedavi kılavuzlarını şekillendirmede rol oynayabilir.

OAD'lerin inflamatuar yolakları, spesifik immün hücre tipleri ve moleküler hedefleri nasıl etkilediğine dair anlayışımızı derinleştirecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle SII, NLO, PLO, MLO gibi hematolojik indekslerde gözlenen değişikliklerin altında yatan hücresel ve moleküler olayların aydınlatılması, bu belirteçlerin daha anlamlı kullanılmasını sağlayacaktır.

Hastaların genetik yatkınlık ve spesifik sitokin paternleri gibi bireysel inflamatuar profillerine göre OAD tedavisinin kişiselleştirilmesi sağlayacak çalışmalar daha etkin anti-inflamatuar etki ve bunun sonucunda klinik fayda sağlayabilecektir.

Sonuç olarak, mevcut kanıtlar, yaygın olarak kullanılan oral antidiyabetik ilaçların tip 2 DM hastalarında glisemik kontrolün ötesinde anti-inflamatuar etkilere sahip olduğunu desteklemektedir. Bu etkiler, hem klasik inflamatuar belirteçlerde hem de yeni nesil hematolojik inflamasyon indekslerinde olumlu değişikliklerle kendini göstermektedir. Bu anti-inflamatuar potansiyel, tip 2 DM'nin altında yatan karmaşık patofizyolojik süreçlere müdahale ederek diyabetik komplikasyonların yükünü azaltma ve hastaların genel prognozunu iyileştirme açısından bir umut kaynağıdır. Ancak, bu etkilerin tam klinik yansımalarının anlaşılması, etki mekanizmalarının tüm detaylarıyla aydınlatılması ve bu bilgilerin kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine dönüştürülmesi için daha fazla, iyi tasarlanmış araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health. 2020;10(1):107-11.

2. Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(2):7-14.

3. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. Diabetes Res Clin Pract 2022; 183: 109118.

4. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2017;389(10085):2239-51.

5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(1):27-49.

6. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. Immunity. 2022;55(1):31-55.

7. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. Eur Cardiol. 2019;14(1):50-9.

8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(1):158-78.

9. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu -2024,https://file.temd.org.tr/ Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf, ET: 15.01.2025.

10. Feng YY, Wang Z, Pang H. Role of metformin in inflammation. Mol Biol Rep. 2023;50(1):789-98.

11. Chen R, Yan J, Liu P, Wang Z. Effects of thiazolidinedione therapy on inflammatory markers of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2015;10(4):0123703.

12. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. The impact of SGLT2 inhibitors on inflammation: A systematic review and meta-analysis of studies in rodents. Int Immunopharmacol. 2022;111:109080.

13. Xie D, Wang Q, Huang W, Zhao L. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors have anti-inflammatory effects in patients with type 2 diabetes. Eur J Clin Pharmacol. 2023;79(10):1291-301.

14. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2022;400(10365):1803-20.

15. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2023;402(10397):203-34.

16. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract 2022; 183: 109119.

17. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet 2012; 379: 2279–90.

18. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. opulation-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-6.

19. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-80.

20. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Yayın No:1132. Ankara. 2019.

21. Ülgü MM, Gülkesen KH, Akünal A, et al. Characteristics of diabetes mellitus patients in Turkey: An analysis of national electronic health records. Turk J Med Sci. 2023;53(1):316-22.

22. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—a concise review. Saudi Pharmaceutical Journal. 2016;24(5):547–53.

23. Himanshu D, Ali W, Wamique M. Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis. J Diabetes Metab Disord. 2020;19(2):1959-66.

24. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-κB, inflammation, and metabolic disease. Cell Metab. 2011;13(1):11-22.

25. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. Front Physiol. 2020 ;10:1607.

26. Lu X, Xie Q, Pan X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):262.

27. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. Postgrad Med J. 2016;92(1084):63-9.

28. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013;159(8):543-51.

29. Dabelea D, DeGroat J, Sorrelman C, et al. Diabetes in Navajo youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care. 2009;32 (2):141-7.

30. Liu LL, Yi JP, Beyer J, et al. Type 1 and Type 2 diabetes in Asian and Pacific Islander U.S. youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care. 2009;32(2):133-40.

31. Haines L, Wan KC, Lynn R, Barrett TG, Shield JP. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. Diabetes Care. 2007;30(5):1097-101.

32. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. Nature. 2016;536(7614):41-7.

33. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. N. Engl. J. Med. 2010;363:2339–50.

34. Mccarthy M, Menzel S. The genetics of type 2 diabetes. 2010;195–9.

35. Lyssenko V, Laakso M. Genetic Screening for the Risk of Type 2 Diabetes: Worthless or valuable? Diabetes Care. 2013;36(2):120–6.

36. Ley SH, Schulze MB, Hivert MF, et al. Risk Factors for Type 2 Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., editors. Diabetes in America. 3rd edition. Bethesda (MD): . National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. CHAPTER 13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567966/.

37. Robertson RP, Lipsla KJ. Type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. In:UpToDate. URL: https://www.uptodate.com/contents/type-2-diabetes-mellitus-prevalence-and-risk-factors. AD: 15.01.2025.

38. Malik A, Ananthakrishnan S. Diabetes Physical Examination. Med Clin North Am. 2022;106(3):483-94.

39. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37(1):81–90.

40. Meijnikman AS, De Block CEM, Dirinck E, et al. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population. Int J Obes 2017;41: 1615–20.

41. Raveendran AV, Chacko EC, Pappachan JM. Non-pharmacological Treatment Options in the Management of Diabetes Mellitus. Eur Endocrinol. 2018;14(2):31-9.

42. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care 2025; 48:S86.

43. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. he Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). Diabetes Care. 2019;42(3):416-26.

44. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24.

45. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Drug Therapies for Diabetes. Int J Mol Sci. 2023;24(24):17147.

46. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. Front Endocrinol. 2017;8:6.

47. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Front. Endocrinol. 2020;11:191.

48. Gormsen LC, Søndergaard E, Christensen NL, et al. Metformin increases endogenous glucose production in non-diabetic individuals and individuals with recent-onset type 2 diabetes. Diabetologia. 2019;62(7):1251-6.

49. McCreight LJ, Mari A, Coppin L, et al. Metformin increases fasting glucose clearance and endogenous glucose production in non-diabetic individuals. Diabetologia. 2020;63(2):444-7.

50. Tobar N, Rocha GZ, Santos A, et al. Metformin acts in the gut and induces gut-liver crosstalk. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023;120(4):2211933120.

51. Breining P, Jensen JB, Sundelin EI, et al. Metformin targets brown adipose tissue in vivo and reduces oxygen consumption in vitro. Diabetes Obes Metab. 2018;20(9):2264-73.

52. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: Update on mechanisms of action and repurposing potential. Nat. Rev. Endocrinol. 2023;19:460–76.

53. Rutledge CA, Kaufman BA, Dezfulian C, Elmer J. Metformin protects against cardiac and renal damage in diabetic cardiac arrest patients. Resuscitation. 2022;174:42–46.

54. Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, et al. Aromataris E. Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Alzheimer's Dis. 2018;65:1225–36.

55. Yu OHY, Suissa S. Metformin and Cancer: Solutions to a Real-World Evidence Failure. Diabetes Care. 2023;46(5):904-12.

56. Kristófi R, Eriksson JW. Metformin as an anti-inflammatory agent: a short review. J Endocrinol. 2021;251(2):11-22.

57. Long N, Le Gresley A, Wren SP. Thiazolidinediones: An In–Depth Study of Their Synthesis and Application to Medicinal Chemistry in the Treatment of Diabetes Mellitus. ChemMedChem. 2021;16:1717–36.

58. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med. 2016;374(14):1321-31.

59. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. Curr Diab Rep. 2019;19(12):151.

60. Bełtowski J, Rachańczyk J, Włodarczyk M. Thiazolidinedione-induced fluid retention: recent insights into the molecular mechanisms. PPAR Res. 2013;2013:628628.

61. Pavlova V, Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone Therapy and Fractures: Systematic Review and Meta- Analysis. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2018;18(5):502-7.

62. Eggleton JS, Jialal I. Thiazolidinediones. [Updated 2023 Feb 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551656/.

63. Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(1):14-26.

64. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Endocr Rev. 2014;35(6):992-1019.

65. Deacon CF. A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20(1):34-46.

66. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(11):642-53.

67. Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/.

68. Ghorpade DS, Ozcan L, Zheng Z, et al. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. Nature. 2018;555(7698):673-7.

69. Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K, et al. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. Diabetes. 2011;60(4):1246-57.

70. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. Kidney360. 2021;2(12):2027-37.

71. Kubica J, Kubica A, Grzelakowska K, et al. Inhibitors of sodium-glucose transport protein 2: A new multidirectional therapeutic option for heart failure patients. Cardiol J. 2023;30(1):143-9.

72. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. Circulation. 2017;136(17):1643-58.

73. Feijóo-Bandín S, Aragón-Herrera A, Otero-Santiago M, et al. Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Regulation of Inflammatory Processes in Animal Models. Int J Mol Sci. 2022;23(10):5634.

74. Chen M, Hu C, Jia W. Pharmacogenomics of glinides. Pharmacogenomics. 2015;16(1):45-60.

75. Omori K, Nomoto H, Nakamura A, et al. Reduction in glucose fluctuations in elderly patients with type 2 diabetes using repaglinide: A randomized controlled trial of repaglinide vs sulfonylurea. J Diabetes Investig. 2019;10(2):367-74.

76. Akmal M, Patel P, Wadhwa R. Alpha Glucosidase Inhibitors. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557848/.

77. Agrawal N, Sharma M, Singh S, Goyal A. Recent Advances of α-Glucosidase Inhibitors: A Comprehensive Review. Curr Top Med Chem. 2022;22(25):2069-86.

78. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. Diabetes Care. 2011;34(2):279-84.

79. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: . A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;319(15):1580-91.

80. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. Am J Med. 2017;130(6S):4-17.

81. Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. Diabetes Care 2015;38:503–12.

82. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2020;11: 005613.

83. McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am 2012;41:57–87.

84. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. Immunity. 2022;55(1):31-55.

85. Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2012;38(3):183-91.

86. Stanimirovic J, Radovanovic J, Banjac K, et al. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. Mediators Inflamm. 2022;2022:3706508.

87. Son NE. Influence of ferritin levels and inflammatory markers on HbA1c in the Type 2 Diabetes mellitus patients. Pak J Med Sci. 2019 ;35(4):1030-35.

88. Holinstat M. Normal platelet function. Cancer Metastasis Rev. 2017;36(2):195-8.

89. Larosa DF, Orange JS. 1. Lymphocytes. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(2):364-9.

90. Burn GL, Foti A, Marsman G, Patel DF, Zychlinsky A. The Neutrophil. Immunity. 2021;54(7):1377-91.

91. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: An emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. Int J Mol Sci. 2022;23:3636.

92. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on neutrophil function in severe inflammation. Front Immunol. 2018;9:2171.

93. Li Y, Wang W, Yang F, Xu Y, Feng C, Zhao Y. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. Cell Commun Signal. 2019;17:147.

94. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy. 2021;122:474–88.

95. Islam MM, Satici MO, Eroglu SE. . Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index:, Cilt An extensive literature review. Turk J Emerg Med. 2024;24(1):8-19.

96. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102:5–14.

97. Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: Association with posttraumatic complications. Crit Care Med. 1999;27:733–40.

98. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:857–63.

99. Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madurantakam RM, Lakhotiya K, Samiappan S, Baxi S, et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis. . Medicine. 2019;98:14834.

100. Duman TT, Aktas G, Atak BM, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. Afr Health Sci. 2019;19(1):1602-06.

101. Rezaei Shahrabi A, Arsenault G, Nabipoorashrafi SA, et al. Relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2023;28(1):523.

102. Li X, Wang L, Liu M, Zhou H, Xu H. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. Front Endocrinol. 2024;14:1285509.

103. Atak B, Aktas G, Duman TT, Erkus E, Kocak MZ, Savli H. Diabetes control could through platelet-to-lymphocyte ratio in hemograms. Rev Assoc Med Bras. 2019;65(1):38-42.

104. Zeng J, Chen M, Feng Q, et al. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes. 2022;15:3617-26.

105. Zhang K, Ding S, Lyu X, Tan Q, Wang Z. Correlation between the platelet-to-lymphocyte ratio and diabetic foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Lab Anal. 2021;35(4):23719.

106. Duan S, Sun L, Zhang C, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with kidney clinicopathologic features and renal outcomes in patients with diabetic kidney disease. Int Immunopharmacol. 2021;93:107413.

107. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2014;20(23):6212-22.

108. Ye Z, Hu T, Wang J, et al. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:933913.

109. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. J Clin Lab Anal. 2021;35(9):23964.

110. Ergun MC, Aktas E, Sahin AT, et al. Systemic Immune-Inflammation Index as a Potential Biomarker for Assessing Disease Activity and Predicting Proteinuria Development in Systemic Lupus Erythematosus. Cureus. 2024;16(6):63401.

111. Aljuraiban GS, Alharbi FJ, Aljohi AO, et al. Systemic Immune-Inflammation Index in Relation to Diabetes Markers in Saudi Adults: A Retrospective Study. Medicina. 2024;60(3):442.

112. Yan P, Yang Y, Zhang X, et al. Association of systemic immune-inflammation index with diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study in Chinese population. Front Endocrinol. 2024;14:1307692.

113. Tabakoglu NT, Celik M. Investigation of the Systemic Immune Inflammation (SII) Index as an Indicator of Morbidity and Mortality in Type 2 Diabetic Retinopathy Patients in a 4-Year Follow-Up Period. Medicina. 2024;60(6):855.

114. Aydın MS, Eren MA, Uyar N, et al. Relationship between systemic immune inflammation index and amputation in patients with diabetic foot ulcer. J Orthop Sci. 2024;29(4):1060-3.

115. Nie Y, Zhou H, Wang J, Kan H. Association between systemic immune-inflammation index and diabetes: a population-based study from the NHANES. Front Endocrinol. 2023;14:1245199.

116. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteath C, Beall C, McNeilly AD, Balfour DJ, Savinko T, Wong AK, Viollet B, Sakamoto K, Fagerholm SC, Foretz M, Lang CC, Rena G. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. Circ Res. 2016 Aug 19;119(5):652-65.

117. Rykova EY, Klimontov VV, Shmakova E, Korbut AI, Merkulova TI, Kzhyshkowska J. Anti-Inflammatory Effects of SGLT2 Inhibitors: Focus on Macrophages. Int J Mol Sci. 2025 Feb 15;26(4):1670.

118. Shah Z, Kampfrath T, Deiuliis JA, Zhong J, Pineda C, Ying Z, Xu X, Lu B, Moffatt-Bruce S, Durairaj R, Sun Q, Mihai G, Maiseyeu A, Rajagopalan S. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis. Circulation. 2011 Nov 22;124(21):2338-49.

119. Taslamacioglu Duman T, Ozkul FN, Balci B. Could Systemic Inflammatory Index Predict Diabetic Kidney Injury in Type 2 Diabetes Mellitus? Diagnostics. 2023;13(12):2063.

120. Guo W, Song Y, Sun Y, Du H, Cai Y, You Q, Fu H, Shao L. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 6;13:1071465.

121. Wang S, Pan X, Jia B, Chen S. Exploring the Correlation Between the Systemic Immune Inflammation Index (SII), Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), and Type 2 Diabetic Retinopathy. Diabetes Metab Syndr Obes. 2023 Nov 24;16:3827-3836.

122. Deng R, Zhu S, Fan B, Chen X, Lv H, Dai Y. Exploring the correlations between six serological inflammatory markers and different stages of type 2 diabetic retinopathy. Sci Rep. 2025 Jan 10;15(1):1567.

123. Liu L, Zhao YB, Cheng ZT, Li YH, Liu Y. Development and validation of a prognostic model for critically ill type 2 diabetes patients in ICU based on composite inflammatory indicators. Sci Rep. 2025 Jan 29;15(1):3627.

124. Ferroni P, Guadagni F, Roselli M. Risk Prediction and New Prophylaxis Strategies for Thromboembolism in Cancer. Cancers (Basel). 2021 Mar 29;13(7):1556.

125. Xue J, Ma D, Jiang J, Liu Y. Diagnostic and Prognostic Value of Immune/Inflammation Biomarkers for Venous Thromboembolism: Is It Reliable for Clinical Practice? J Inflamm Res. 2021 Oct 2;14:5059-5077.

126. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. Diabet Med. 2004 Aug;21(8):810-7.

127. Sakata N. The anti-inflammatory effect of metformin: The molecular targets. Genes Cells. 2024 Mar;29(3):183-191.

128. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, Marcovina S, Mather K, Orchard T, Ratner R, Barrett-Connor E; Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. Diabetes. 2005 May;54(5):1566-72.

129. Karbalaee-Hasani A, Khadive T, Eskandari M, Shahidi S, Mosavi M, Nejadebrahimi Z, Khalkhali L, Sangdari A, Mohammadi D, Soltani A, Khodabandehloo H, Hosseini H, Koushki M. Effect of Metformin on Circulating Levels of Inflammatory Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Ann Pharmacother. 2021 Sep;55(9):1096-1109.

130. Mitrovic B, Gluvic Z, Macut D, Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Stajic D, Isenovic ER. Effects of Metformin-Single Therapy on the Level of Inflammatory Markers in Serum of Non-Obese T2DM Patients with NAFLD. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2022;22(1):117-124.

131. Sakamoto A, Hongo M, Saito K, Nagai R, Ishizaka N. Reduction of renal lipid content and proteinuria by a PPAR-γ agonist in a rat model of angiotensin II-induced hypertension. Eur J Pharmacol. 2012 May 5;682(1-3):131-6.

132. Diamant M, Heine RJ. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. Drugs. 2003;63(13):1373-405.

133. Pfützner A, Marx N, Lübben G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T, Forst T. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. J Am Coll Cardiol. 2005 Jun 21;45(12):1925-31.

134. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 2002; 106: 679–684.2-Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents. Diabetes Metab Res Rev. 2008 Jan-Feb;24(1):14-26.

135. Sanjari M, Sadeghi N, Ramezannezhad A, Safi Z, Naghibzadeh-Tahami A, Amirkhosravi L. Effect of Empagliflozin on Serum Ferritin and Its Relationship With Inflammatory Markers in Prediabetic and Diabetic Patients. J Diabetes Res. 2025 Mar 20;2025:8835829.

136. Wang D, Liu J, Zhong L, Li S, Zhou L, Zhang Q, Li M, Xiao X. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on biomarkers of inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2022 Nov 11;13:1045235.

137. Kim SR, Lee SG, Kim SH, Kim JH, Choi E, Cho W, Rim JH, Hwang I, Lee CJ, Lee M, Oh CM, Jeon JY, Gee HY, Kim JH, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee MS, Yu JW, Cho JW, Kim JS, Lee YH. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. Nat Commun. 2020 May 1;11(1):2127.

138. He X, Yuan D. A review regarding the article 'Targeting inflammatory signaling pathways with SGLT2 inhibitors: Insights into cardiovascular health and cardiac cell improvement'. Curr Probl Cardiol. 2024 Jun;49(6):102563.

139. Verma R, Moroney M, Hibino M, Mazer CD, Connelly KA, Yan AT, Quan A, Teoh H, Verma S, Puar P. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio and efficacy of SGLT2 inhibition with empagliflozin on cardiac remodelling. ESC Heart Fail. 2023 Jun;10(3):2127-2133.

140. Iordan L, Lazar S, Timar R, Popescu S, Sorescu T, Albai O, Braha A, Timar B, Gaita L. The Impact of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibition on Insulin Resistance and Inflammation in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. Medicina (Kaunas). 2025 Jan 24;61(2):209.

141. Chen X, Hocher CF, Shen L, Krämer BK, Hocher B. Reno- and cardioprotective molecular mechanisms of SGLT2 inhibitors beyond glycemic control: from bedside to bench. Am J Physiol Cell Physiol. 2023 Sep 1;325(3):C661-C681.

142. Buttice L, Ghani M, Suthakar J, Gnanalingham S, Carande E, Kennedy BWC, Pitcher A, Gamble JHP, Ahmad M, Lewis A, Jüni P, Rider OJ, Stephens JW, Bray JJH. The effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on inflammatory biomarkers: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2024 Jul;26(7):2706-2721.

143. Benedikt M, Mangge H, Aziz F, Curcic P, Pailer S, Herrmann M, Kolesnik E, Tripolt NJ, Pferschy PN, Wallner M, Zirlik A, Sourij H, von Lewinski D. Impact of the SGLT2-inhibitor empagliflozin on inflammatory biomarkers after acute myocardial infarction - a post-hoc analysis of the EMMY trial. Cardiovasc Diabetol. 2023 Jul 5;22(1):166.

144. Liu X, Men P, Wang B, Cai G, Zhao Z. Effect of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors on C-reactive protein in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lipids Health Dis. 2019 Jun 18;18(1):144.

145. Ta NN, Li Y, Schuyler CA, Lopes-Virella MF, Huang Y. DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits TLR4-mediated ERK activation and ERK-dependent MMP-1 expression by U937 histiocytes. Atherosclerosis. 2010 Dec;213(2):429-35.

146. Feng Y, Shang B, Yang Y, Zhang D, Liu C, Qin Z, Zhou Y, Meng J, Liu X. Impact of DPP-4 Inhibitors on Interleukin Levels in Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2025 Mar 17;110(4):1195-1204.

147. Ikeda T, Kumagai E, Iwata S, Yamakawa A. Soluble CD26/Dipeptidyl Peptidase IV Enhances the Transcription of IL-6 and TNF-α in THP-1 Cells and Monocytes. PLoS One. 2013 Jun 21;8(6):e66520.

148. Zheng S, Powell DW, Zheng F, Kantharidis P, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: Proteinuria, Inflammation, and Fibrosis. J Diabetes Res. 2016;2016:5241549.

149. Behradmanesh S, Ranjbar Omrani GH, Ghazanfarpour F, Baradaran A (2011) Effect of metformin on serum ferritin level in women with polycystic ovary syndrome. J Res Med Sci 16(7):922-927.

150. Alsereidi FR, Khashim Z, Marzook H, Gupta A, Al-Rawi AM, Ramadan MM, Saleh MA. Targeting inflammatory signaling pathways with SGLT2 inhibitors: Insights into cardiovascular health and cardiac cell improvement. Curr Probl Cardiol. 2024 May;49(5):102524.

151. Dong, G. et al. The neutrophil-lymphocyte ratio as a risk factor for all-cause and cardiovascular mortality among individuals with diabetes: evidence from the NHANES 2003–2016. Cardiovasc. Diabetol. 22 (1), 267.

152. Qiu, C. et al. Prognostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio for 90-day all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease. Sci. Rep. 13 (1), 13136.