T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ TİROİD HORMONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. İbrahim Deniz YAPRAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ TİROİD HORMONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. İbrahim Deniz YAPRAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT viii
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 3
1. TİROİD BEZİ VE HORMONLARI 3
1.1. Tiroid Bezi Anatomisi 3
1.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi 3
1.3. Tiroid Bezi Histolojisi 4
1.4. Tiroid Hormon Sentez ve Fizyolojisi 5
1.5. Tiroid Hormonlarının Regülasyonu 8
1.6. Tiroid Fonksiyonunun Biyokimyasal Değerlendirilmesi 9
1.7. Tiroid Hormon Direnci 11
2. DİYABETES MELLİTUS 13
2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi 13
2.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi 13
2.3. Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi 14
2.4. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri 16
2.5. Diyabetes Mellitus Tedavisi 17
GEREÇ VE YÖNTEM 20
BULGULAR 22
TARTIŞMA 34
SONUÇLAR 39
KAYNAKLAR 40

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin ilk gününden itibaren bana klinik, akademik ve deontolojik açıdan örnek olan, hekimlik hayatımda onun yüzünü kara çıkarmamak düsturuyla yol aldığım Prof. Dr. Ali Özdemir'e;

Eğitimim boyunca bana her zaman daha ileriyi hedeflemeyi öğreten, bilgi birikimini hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Nalan Okuroğlu'na;

Tez yazım sürecinde bana her daim vakit ayıran, bilimsel alanda yol gösteren Prof. Dr. Yaşar Sertbaş'a

Tüm birikimi ve hastalarına olan sevgisiyle iyi hekim olma yolunda örnek olan Doç. Dr. Meltem Sertbaş'a

Bana hekimliğin reçete yazmaktan daha fazlası olduğunu öğreten, her konuda bilgi ve tecrübelerini paylaşan Prof. Dr. Aydın Atakan'a

Kişiliği ve hekimliği ile asla unutulmayacak olan, minnetle andığım Prof. Dr. Seda Sancak Nurdan'a

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, bana hem öğreten hem öğrenme ve öğrendiklerimi paylaşma hevesi aşılayan, asistanlığın tıp eğitiminden daha fazlası olduğunu gösteren başta Dr. Tuğçe Ayaz, Dr. Betül Bildik, Dr. Nihat Can Binici, Dr. Osman Emre Kösemen, Dr. Mert Şimşek olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, benimle bilgilerini paylaşan başta Dr. Müzeyyen Eryılmaz, Dr. Necat Alper Çeliker, Dr. Muhittin Doruk Tatlı olmak üzere tüm uzman hekim ve hemşire arkadaşlarıma;

Tıp eğitimimin ilk gününden beri bana katlanan ve destek olan biricik eşim Şevval Yaprak'a, varlığıyla içimizi ısıtan kedimiz Diego'ya;

Beni ben yapan ve olduğum yere gelmemi sağlayan canım ailem Ayşe, Vedat ve Ahmet Barış Yaprak'a;

sonsuz teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti-TG: Anti Tiroglobülin Antikor

Anti-TPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikor

APG: Açlık Plazma Glukozu

ATP: Adenozin Trifosfat

BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

DIO: Iyodotironin Deiyonidaz

DIT: Diiyodotirozin

DPP: Dipeptil Peptitaz

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)

fT3: Free Triiodothyronine (Serbest Triiyodotironin)

fT4: Free Thyroxine/Tetraiodothyronine (Serbest Tiroksin/Tetraiyodotironin)

GIP: Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide (Glukoza Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid)

GLP: Glucagon Like Peptide (Glukagon Benzeri Peptid)

ICD: International Classification of Diseases (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması)

IDF: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

MAFLD: Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease (Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı)

MCT: Monokarboksilat Taşıyıcısı

MIT: Monoiyodotirozin

NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı)

NIS: Sodium İodide Symporter (Sodyum İyot Simporteri)

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PPAR: Peroxisome Proliferator Activated Receptor (Peroksizom Proliferatör ile Aktive Olan Reseptör)

rT3: Reverse Triiyodotironin

RTH: Tiroid Hormon Direnci Sendromu

RXR: Retinoid X Reseptörü

SGLT: Sodium Glucose Cotransporter (Sodyum Glukoz Kotransporteri)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin/Tetraiyodotironin

TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globulin

TPO: Tiroid Peroksidaz

TR: Tiroid Hormon Reseptörü

TRH: Thyroid Releasing Hormone (Tirotropin Salgılatıcı Hormon)

TSH: Thyroid Stimulating Hormone (Tiroid Stimülan Hormon)

TTR: Transtiretin

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların Tedavi Öncesi Bazal Karakteristik Verileri 22

Tablo 2. SGLT-2 İnhibitörü Tedavisi Öncesi ve Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması 23

Tablo 3. Empagliflozin Tedavisi Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması 24

Tablo 4. Dapagliflozin Tedavisi Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması 26

Tablo 5. Empagliflozin ve Dapagliflozin Alan Hastaların Verilerinin Karşılaştırılması 27

Tablo 6. Empagliflozin ve Dapagliflozin Tedavisi Sonrası Verilerdeki Değişimin Karşılaştırılması 28

Tablo 7. SGLT-2 İnhibitörü Tedavisi Sonrası Mutlak Değişimlerin Korelasyon Analizi 30

Tablo 8. SGLT-2 İnhibitörü Tedavisi Sonrası Yüzde Değişimlerin Korelasyon Analizi 31

Tablo 9. Tiroid Parametrelerindeki Değişim Üzerine VKİ ve HbA1c Değişimlerinin Regresyon Analizi 31

Tablo 10. Tiroid Parametrelerindeki Yüzde Değişim Oranları Üzerine VKİ ve HbA1c Yüzde Değişim Oranlarının Regresyon Analizi 32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid Bezi Anatomisi ve Vasküler Yapısı 3

Şekil 2. Tiroid Bezi Histolojisi.....4

Şekil 3. Tiroid Hormon Sentezi.....6

Şekil 4. Tiroid Hormon Etki Mekanizması.....7

Şekil 5. Hipotalamo-Hipofizer Tiroid Aksı 9

Şekil 6. Tiroid Fonksiyonlarına Göre Ayırıcı Tanı 10

Şekil 7. Diyabetin Uğursuz Sekizlisi.....15

Şekil 8. Glukoz Metabolizması Bozuklukları Tanı Kriterleri.....16

Şekil 9. Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlar 19

ÖZET

Amaç: Vücut ağırlığı ile tiroid hormonları arasında karşılıklı ilişki olduğu bilimsel çalışmalar ile ortaya konmuştur. SGLT-2 inhibitörlerinin kilo kaybı sağladığı bilinmektedir. Fakat bu grup ilaçların tiroid parametreleri üzerine etkileri aydınlatılabilmiş değildir. Bu çalışmanın sonucunda SGLT-2 inhibitörlerinin tiroid fonksiyonları üzerine etkilerinin belirlenmesi; bu etkilerin kilodaki ve glisemik değişim ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, kriterleri karşılayan ve ilgili laboratuvar verileri mevcut olan 158 hasta dahil edilmiştir. Hastalar SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin veya dapagliflozin) kullanımı öncesi ve sonrası kilo, VKİ, glukoz, HbA1c, kreatinin, eGFR, TSH, fT3, fT4, FT3/FT4 oranı parametreleri ve bu parametrelerdeki değişimleri açısından karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası TSH ($p < 0,001$) ve fT4 ($p < 0,001$) düzeylerinde anlamlı azalma, fT3 ($p = 0,010$) ve FT3/FT4 oranında ($p < 0,001$) anlamlı artış saptanmıştır. Yapılan korelasyon ve regresyon analizlerinde tiroid parametrelerindeki mutlak ve yüzde değişimlerin antropometrik ve glisemik değişimlerle ilişkisi saptanmamıştır. Empagliflozin ve dapagliflozin alan hastaların karşılıklı analizinde tiroid parametrelerinde meydana gelen değişimde fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin grup etkisi olarak en az 6 aylık tedavi sonrası TSH ve fT4'de anlamlı düşüş, fT3 ve FT3/FT4 oranında anlamlı artış meydana getirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, bu değişikliklerin kilo, vücut kitle indeksi ve glisemik değişimden bağımsız meydana geldiği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Dapagliflozin, Diyabetes Mellitus, Empagliflozin, FT3/FT4 oranı, SGLT-2 İnhibitörü, Tiroid Fonksiyon Testleri

ABSTRACT

EFFECTS OF SGLT-2 INHIBITOR USE ON THYROID HORMONES IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Aim: A bidirectional relationship between body weight and thyroid hormones has been demonstrated in scientific studies. SGLT-2 inhibitors are known to induce weight loss; however, their effects on thyroid parameters have not been fully elucidated. This study aimed to determine the effects of SGLT-2 inhibitors on thyroid function and to assess the relationship of these effects with changes in body weight and glycemic control.

Materials and Methods: This retrospective study included 158 patients who met the eligibility criteria and had relevant laboratory data available. Patients were compared before and after SGLT-2 inhibitor (empagliflozin or dapagliflozin) therapy in terms of body weight, BMI, glucose, HbA1c, creatinine, eGFR, TSH, fT3, fT4, the FT3/FT4 ratio, and the changes in these parameters. Statistical analyses were performed using the SPSS version 25.0 software package. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Following SGLT-2 inhibitor treatment, there was a significant decrease in TSH ($p < 0.001$) and fT4 ($p < 0.001$) levels, and a significant increase in fT3 ($p = 0.010$) and in the FT3/FT4 ratio ($p < 0.001$). Correlation and regression analyses revealed no associations between the absolute or percentage changes in thyroid parameters and anthropometric or glycemic changes. In the comparative analysis of patients receiving empagliflozin versus dapagliflozin, no differences were observed in the magnitude of changes in thyroid parameters.

Conclusion: Our study demonstrated that SGLT-2 inhibitors, as a group effect, produced a significant decrease in TSH and fT4 and a significant increase in fT3 and the FT3/FT4 ratio after at least 6 months of treatment. Furthermore, these changes were independent of weight, body mass index, and glycemic changes.

Keywords: Dapagliflozin, Diabetes Mellitus, Empagliflozin, FT3/FT4 ratio, SGLT-2 Inhibitor, Thyroid Function Tests

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları çeşitli hücresel yolaklar ve enerji dengesi üzerine etkileri ile metabolizmanın ana düzenleyicilerindendir. Triiyodotironin (T3), biyolojik olarak aktif olan tiroid hormonudur ve esas olarak dokularda tiroksinden (T4) iyodotironin deiyodinaz enzimi (DIO) aracılığıyla ortaya çıkar[1]. Tiroid hormon biyosentezi hipofizden salınan tirotiropin (TSH) ile kontrol edilir ve serum TSH ölçümünün bireylerin tiroid fonksiyonunun en önemli belirteci olduğu kabul edilir. Vücut ağırlığı ile tiroid hormonları arasında ilişki olduğu bilimsel çalışmalar ile ortaya konmuştur. Tiroid hormon bozukluklarının kilo kaybına veya alımına sebep olduğu bilindiği gibi güncel makalelerde farmakolojik ya da cerrahi tedavi ile kilo kaybı sonrası tiroid fonksiyonlarında değişiklikler olduğu bildirilmektedir[2,3].

İnsülin direncine benzer şekilde edinsel tiroid hormon direnci yeni bir kavram olarak literatürde yerini almaktadır. Bu durumda belirgin tiroid hormon sentez bozukluğu olmaksızın tiroidin dokulardaki etkilerine duyarsızlaşma mevcuttur. Patofizyolojide tiroid hormonlarının hücresel düzeyde aktivite göstermesini sağlayan mekanizmalardan bir veya birkaçının bozulması rol oynar[4]. Edinilmiş tiroid hormon direncinin obezite, metabolik sendrom, diyabet ve NAFLD/MAFLD gibi kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir[5,6]. Hastaların birçoğunun biyokimyasal olarak ötiroid olması sebebiyle tiroid hormon düzeylerinin doğrudan ölçülmesi edinilmiş tiroid hormon direncinin değerlendirilmesinde yeterli olmayıp bu amaçla çeşitli indeksler kullanılmaktadır[7]. FT3/FT4 oranı periferik tiroid hormon direncinin yorumlanmasında kullanılan bir indekstir ve serbest T3 düzeyinin serbest T4 düzeyine bölünmesi ile elde edilir. Bu oranın DIO aktivitesinin indirekt bir ölçümü olduğu kabul edilmektedir.

Diyabetes mellitus, dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biri olup bu hastalığın tedavisinde kullanılan SGLT-2 inhibitörleri, böbreklerden glukozun geri emilmesini engelleyerek idrarda glukoz atılımını artıran ve insülinden bağımsız şekilde kan şekerini düşüren bir ilaç grubudur. Yapılan çalışmalar bu grup ilaçların diyabetin kardiyorenal komplikasyonlarının oluşum sürecini yavaşlattığını ve kilo

kaybı sağladığını göstermiştir[8,9]. SGLT-2 inhibitörlerinin rat yağ dokusu DIO aktivitesini artırabileceğini, ayrıca ratlarda tiroid metabolizmasında hücresel düzeyde etki gösterebileceğini söyleyen deneysel çalışmalar da mevcuttur[10,11]. Son zamanlarda retrospektif klinik bir çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanımının DIO aktivitesi üzerine etkileri olabileceği öne sürülmüştür[12]. Ancak, SGLT-2 inhibitörlerinin tiroid fonksiyonları üzerine etkileri tam olarak anlaşılamamıştır ve daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

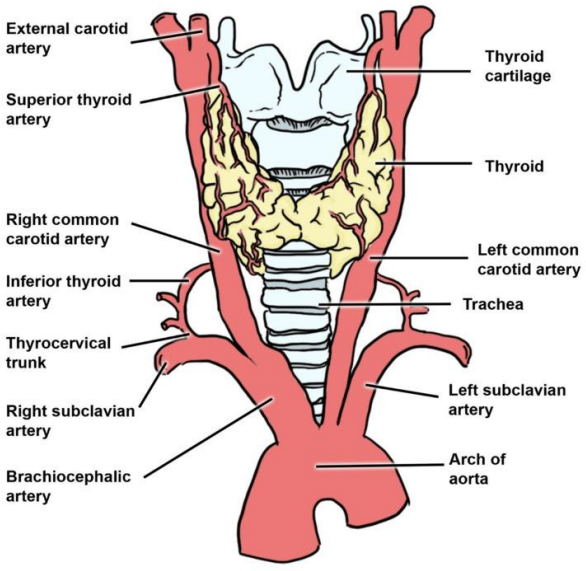
Bu retrospektif çalışmada ötiroid diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımı öncesi ve sonrası tiroid hormon düzeyleri, FT3/FT4 oranları ile vücut kitle indeksleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda SGLT-2 inhibitörlerinin tiroid fonksiyonları üzerine etkilerinin belirlenmesi ve bu etkilerin kilodaki ve glisemik değişim ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. TİROİD BEZİ VE HORMONLARI

1.1. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi, kelebek biçimli bir endokrin organdır ve boyunda C5-T1 vertebra düzeyleri arasında bulunur[13]. Sağ-sol olmak üzere iki lob ile bunları orta hatta birleştiren isthmus bölgesinden oluşur. Bazen embriyolojik dönem kalıntısı olarak piramidal lobu içerebilir. Ortalama olarak yetişkinlerde 20 gramdır ve tiroid kıkırdak alt ucundan başlayarak beşinci veya altıncı trakeal halkaya kadar uzanır[14]. İsmini, şeklinin antik yunan savaş kalkanlarını (Yunanca, *thyreoeidos*) andırmasından almıştır[15]. Yine de, birçok anatomik varyasyona sahiptir. Bezin kanlanmasını sağlayan damar ağı zengindir ve tiroid bezi, gram doku başına en çok kan akımına sahip organlardan biridir. Şekil 1'de tiroid bezi ve vasküler yapısı gösterilmiştir[16].



Şekil 1. Tiroid Bezi Anatomisi ve Vasküler Yapısı [16] - H. Gendeh, N. F. Rosdi, 2024, Cureus, 16(9), e69242'den alınmıştır.

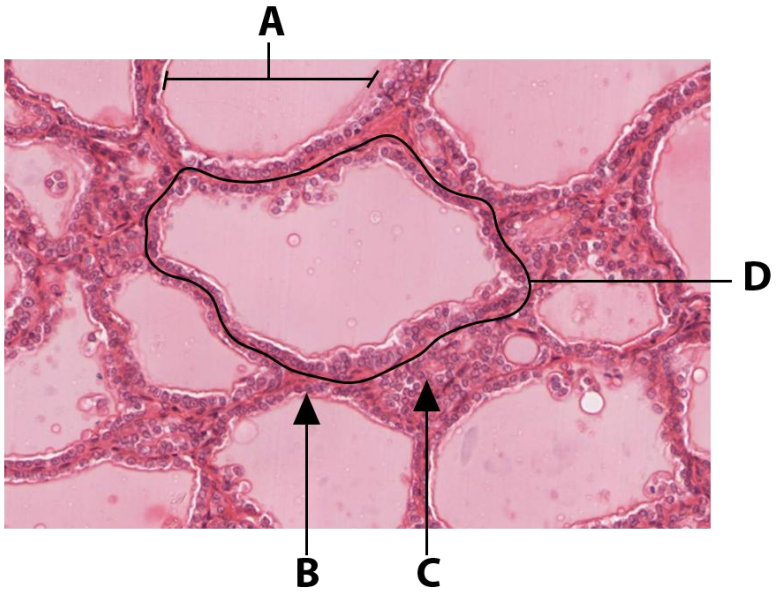
1.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid dokusu gestasyonun 3. haftasında primitif dil kökünde yer alan foramen çekum çevresindeki endodermden ortaya çıkmaya başlar. Tiroglossal kanal

doğrultusunda göç ederek anatomik konumuna inişini 7. haftada sonlandırır. Tiroid bezi içinde bulunan parafoliküler C hücreler ise 5. haftada ultimobranşiyal cisimden gelişerek tiroid parankimine katılır. 12. haftada tiroid bezi embriyolojik gelişimini tamamlar[17].

1.3. Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroidin işlevsel birimlerine folikül denir. Foliküller tek katlı küboidal epitel hücreleri (foliküler hücreler/tirositler) ile bu hücrelerin salgıladığı kolloid adı verilen maddeden oluşur[18]. Foliküller geniş bir kapiller ağ yapısına sahiptir. Kolloidin ana bileşeni glikoprotein yapılı tiroglobulindir ve tiroid hormon öncüllerini içerir. Tirositlerin kolloidi küresel şekilde kapladığı bu düzenleme sayesinde tiroid bezinde bulunan çok sayıdaki folikül lümeninde tiroid hormonları gerektiğinde salgılanmak için depolanır. Parafoliküler C hücreleri ise en fazla süperolateral tiroid dokusunda olmak üzere foliküllerin çevresinde kümeler halinde bulunur[19]. Bu hücrelerin görevi kalsiyum dengesinde rol alan kalsitonini salgılamaktır ve bu tez konusunun dışındadır. Şekil 2'de tiroid dokusu kesitinde kolloid (A), tirositler (B), parafoliküler hücreler (C) ve tiroid folikülü (D) gösterilmiştir[20].



Şekil 2. Tiroid Bezi Histolojisi (x400 büyütmede) [20] (A: Kolloid B: Tirosit C: Parafoliküler Hücre D: Tiroid Folikülü) – Lange et al., General Human Anatomy, Medicine LibreTexts, 2022'den alınmıştır.

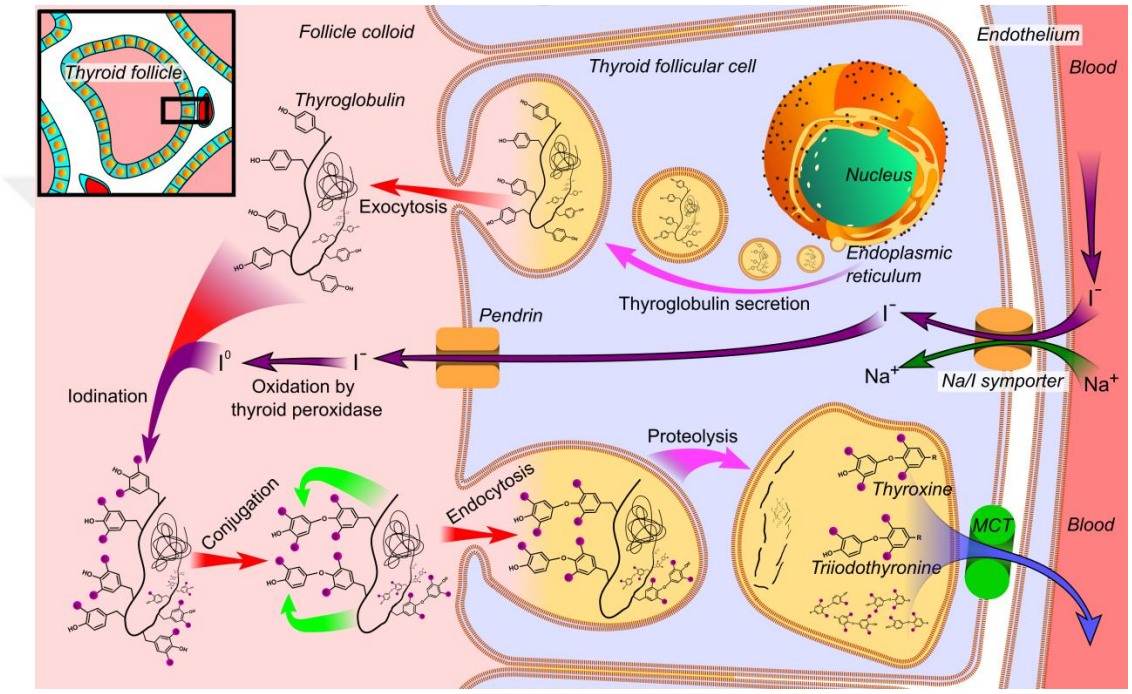
1.4. Tiroid Hormon Sentez ve Fizyolojisi

Tiroid foliküllerinden salınan başlıca hormonlar yaklaşık olarak %93 tiroksin (tetraiyodotironin/T4) ve %10 triiyodotironindir (T3)[21]. T3 hormonu T4'e göre biyolojik olarak çok daha etkindir fakat kanda bulunma süresi ve miktarı daha azdır. Tiroid hormonları, ana olarak vücudun bazal metabolizma hızını düzenleyerek ilgili organ sistemlerini etkiler. Bunu birçok gende nükleer transkripsiyonu tetikleyerek yaparlar ve sonuçta işlevsel aktivitede genel bir artış meydana gelir[21].

Tiroid hormonları, kısaca tirositlerden kolloid içine salgılanan tiroglobulinin iyodinizasyonu ile açığa çıkar. Tiroglobulin, polipeptid dizisi içinde çok sayıda tirozin aminoasit kalıntısı bulunduran bir glikoproteindir[22]. İyot, tiroid hormonlarının sentezinde önemli yer kaplar ve bu hormonların yaklaşık %60'ı iyot elementidir[23]. Kan dolaşımındaki iyotun birincil kaynağı diyettir. Çeşitli formlar halinde gastrointestinal sisteme giriş yapan iyot enterositlerde iyodüre (I^-) indirgenerek emilir[24]. Şekil 3'te gösterilen sentez basamakları şu şekilde açıklanabilir[25]:

1. Tirositlerin endotele bakan bazolateral yüzlerindeki Na^+/I^- simporteri (NIS) aracılığıyla dolaşımdaki iyot aktif olarak hücre içine alınır. Bu, tiroid hormon sentezinin hız kısıtlayıcı basamağıdır ve gerekli enerji Na^+/K^+ ATPaz pompasının oluşturduğu elektrokimyasal gradient tarafından sağlanır[25].
2. İyot ardından başlıca apikal yüzeydeki pendrin kanalı ile folikül lümenine geçiş yapar[26]. Pendrin kanalı I^-/Cl^- antiport mekanizması ile çalışır[28].
3. Aynı anda tiroglobulin, tirosit endoplazmik retikulumunda sentezlenip golgi kompleksinde glikozillenmesinin ardından ekzositozla folikül lümenine salgılanır[25].
4. Apikal membrandaki tiroid peroksidaz (TPO) enzimiyle kolloid içindeki iyodür okside edilir ve tiroglobulindeki tirozin artıklarının iyodinizasyonu meydana gelir. Bu reaksiyon sonucunda tiroglobulin üzerinde monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur[29].

5. TPO aracılı oksidatif eşleşme (coupling) reaksiyonu ile bir MIT ve bir DIT birleşerek T3, iki DIT birleşerek T4 oluşur ve hormonogenez tamamlanır[29].
6. Hormon gereksiniminde tiroglobulin endositozla hücre içine alınır, endozom-lizozom yolunda proteoliz sonrası T3 ve T4 hormonları serbestleşir ve bazolateral yüzeyden kan dolaşımına verilir[30]. Bu kana serbestleşme mekanizmasında MCT kanalları görev alır[31].

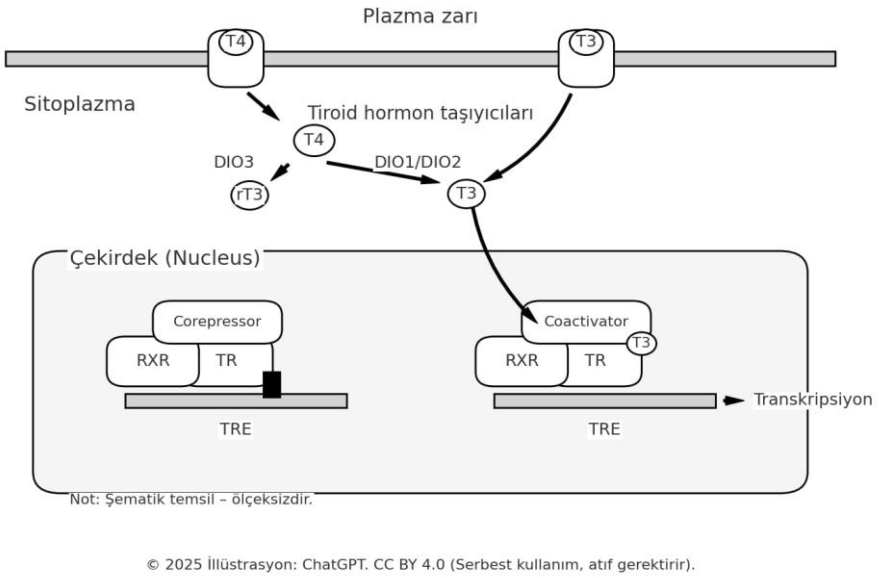


Şekil 3. Tiroid Hormon Sentezi [25] – M. Häggström, Medical gallery of Mikael Häggström 2014, WikiJournal of Medicine, 1(2)'den alınmıştır.

T3 ve T4 suda zayıf çözünür ve kanda büyük ölçüde taşıyıcı proteinlere bağlı dolaşırlar. Kan dolaşımındaki serbest fraksiyonları %1'in altındadır. Başlıca taşıyıcılar tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TTR) ve albumindir. Tiroid hormonları yaklaşık olarak %75 TBG'ye, daha düşük oranlarda TTR ve albümine bağlanır[32]. Bu proteinlerin kan dolaşımı seviyelerindeki değişim, total hormon düzeylerini etkileyebilir. Yalnızca serbest haldeki tiroid hormonları hücresel düzeyde aktivite gösterir.

Hedef dokuya ulaşan serbest T3 ve T4 çeşitli membran taşıyıcıları ile hücreye alınır. Tiroid hormonları nükleer reseptörlere bağlanarak etki gösterirler ve asıl etkili

ligand T3'tür. Hücre içindeki T4'ün neredeyse tamamı iyodotironin deiyonidaz 1 ve 2 (DIO1, DIO2) enzimleri ile aktif T3'e dönüştürülür. İyodotironin deiyonidaz 3 (DIO3) enzimi ise T4'ü "reverse T3"'e (rT3), T3'ü 3,3'-diiyodotironin'e dönüştürerek inaktive eder[33]. DIO1 daha çok karaciğer ve böbrekte; DIO2 kahverengi yağ dokusu, iskelet kası, kalp ve santral sinir sisteminde bulunur. DIO3 ise özellikle santral sinir sistemi, cilt ve plasentada mevcuttur, bu bağlamda hedef dokuyu koruyan bir inaktivasyon yolu olduğu söylenebilir[34]. Hücre çekirdeğinde tiroid hormon reseptörü (TR), retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimer kurup ilgili gen üzerindeki TRE dizilerine bağlanır. İnsanda TR-alfa ve TR-beta olmak üzere iki ana tiroid hormon reseptörü ile bu reseptörlerin izoformları bulunur. TR-alfa reseptörü ağırlıklı olarak kalp, beyin, iskelet ve yağ dokusunda alfa-1 izoformunda bulunur. TR-beta reseptörünün beta-1 izoformu böbrekler, karaciğer ve tiroid bezinde bulunurken beta-2 izoformu beyin, retina ve iç kulakta; beta-3 izoformu ise karaciğer, böbrekler ve akciğerde bulunur. Bu izoformlar arasında doku spesifik işlevler tanımlanmıştır[35]. T3'ün TR ile ligand kurması nükleer transkripsiyonu başlatır. Ligand yokluğunda çeşitli çekirdek baskılayıcıları ile gen inaktive edilir [36]. Şekil 4'te tiroid hormonlarının hücre içine alınması sonrası gerçekleşen basamaklar gösterilmiştir[36].



© 2025 İllüstrasyon: ChatGPT. CC BY 4.0 (Serbest kullanım, atıf gerektirir).

Şekil 4. Tiroid Hormon Etki Mekanizması [36]

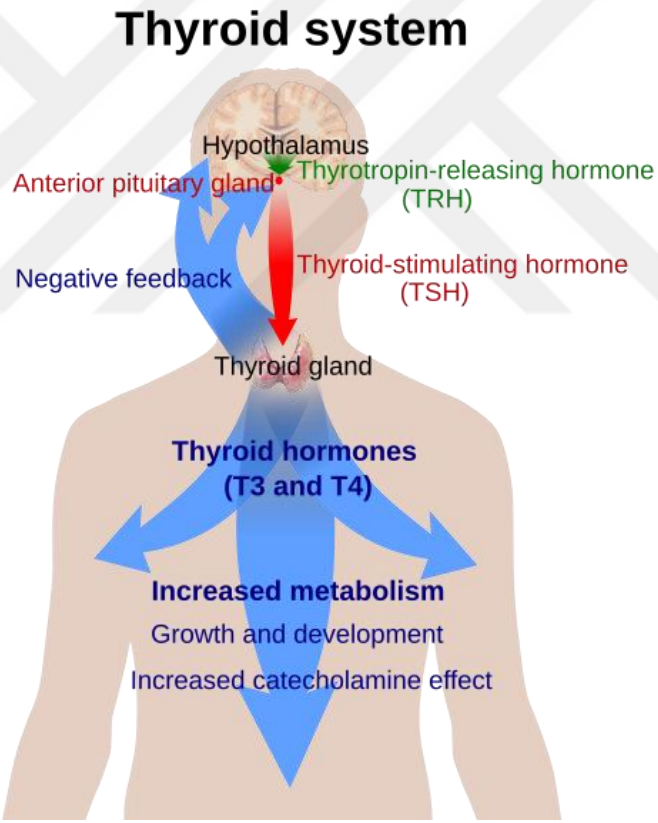
T3'ün reseptöre bağlanması ile ilgili organ sistemlerinde meydana gelen etkiler şuınlardır:

- Vücudun genelinde bazal metabolik hızı ve oksijen tüketimini yükseltir[37].
- Mitokondriyal biyogenez ve oksidatif fosforilasyon artar, enerji harcaması ve ısı üretimi buna eşlik eder[37].
- Oksijen kullanımının ve karbondioksit oluşumunun artması sonucunda solunum hız ve derinliğini artıran birçok mekanizma harekete geçirilir[21].
- Karbonhidrat metabolizması hemen tümüyle uyarılır. Glukozun gastrointestinal sistemden kana emilimi ve dolaşımdan hücre içine geçişi artar. Hepatik dokuda glukoneogenez ve glikojenoliz hızlanır ve kana glukoz çıkışı yükselir[37]. Periferde glikoliz aktivitesi artar.
- Lipid metabolizması çoklu düzeyde aktive olur. Hepatik LDL reseptör ifadesi ve kolesterolün safra asidine akışı artar[37]. Lipoprotein lipaz aktivasyonu ile yağ asidi oksidasyonu hızlanır[38]. Adipoz dokuda lipoliz artar. Kahverengi yağ dokusunda ısı üretimini uyarır[37]. Kan kolesterol ve trigliserid düzeyleri azalır.
- Hedef dokularda beta-reseptör ekspresyonu artırılarak katekolamin sinyali güçlenir[39]. Kardiyak hücrede inotropi ve kronotropiyi artırır, kalp debisini yükseltir. Periferik damar direncini düşürerek sistolik basıncı artırıp diyastolik basıncı azaltır[40]. Nabız hızı ve basıncı artarken ortalama arteryal basınç normal kalır.
- Olağan gastrointestinal motilite ve seksüel fonksiyon için tiroid hormonlarının normal düzeylerde olması gerekir[21].
- Çocukluk ve fetal dönemde kemik ile beyin gelişiminde etki gösterir[40].

1.5. Tiroid Hormonlarının Regülasyonu

Tiroid bezinden hormon salınımı, santral hipotalamo-hipofizer tiroid aksı tarafından regüle edilir. Hipotalamustaki paraventriküler çekirdeklerden portal dolaşıma TRH salınır. Bu hormon, adenohipofizdeki tirotrop hücreleri uyararak TSH

sekresyonunu başlatır. TSH, kan dolaşımı ile tiroid bezine gelir. Reseptörüne bağlanması ile ikincil haberci sistemi üzerinden tiroid hormon sentez ve salınım basamaklarını stimüle eder. Ayrıca tiroid bezine kan akımını artırır, tirositlerde hipertrofi ve hiperplazi oluşturarak bezde büyümeye sebep olur[41]. Kanda T3 ve T4 artışı, negatif geri bildirim etkisi ile TRH ve TSH hormon salınımını azaltır[42]. Bu negatif feed-back mekanizmanın ana mediyatörü, hipotalamus ve hipofizde T4 ile T3'ün hücre içine girdikten sonra T4'ün DIO2 aracılığıyla aktif T3'e dönüşmesi ardından mevcut T3'ün bu hücrelerde bulunan TR reseptörünün beta-2 izoformuna bağlanmasıdır[43]. Santral pozitif ve periferik negatif feed-back etkinin dengeye gelmesi ile serum tiroid hormonlarının ayar noktası belirlenmiş olur. Şekil 5'te hipotalamo-hipofizer tiroid aksı gösterilmiştir[44].

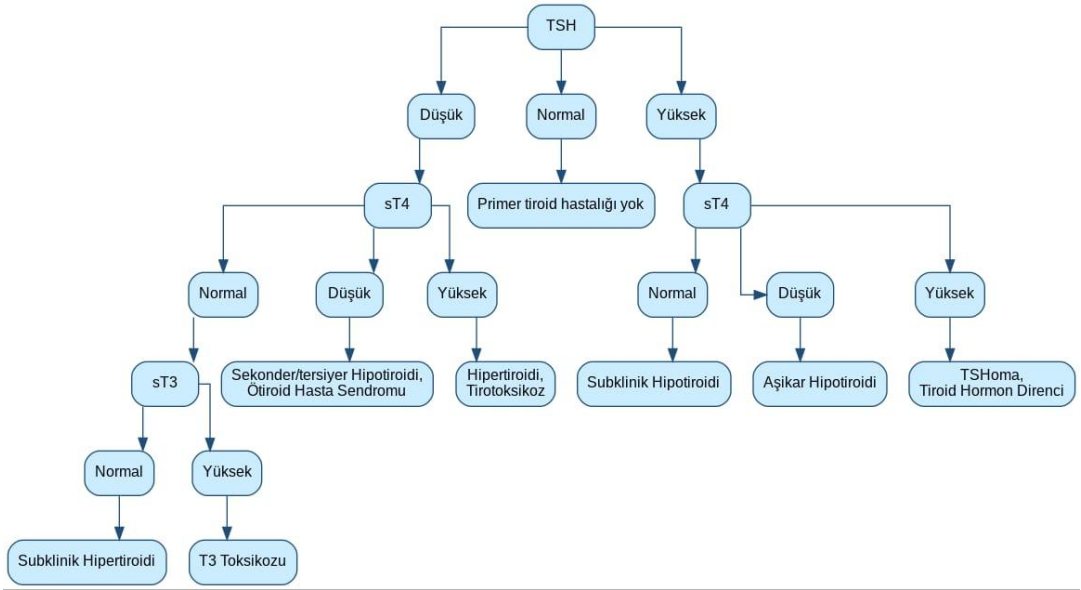


Şekil 5. Hipotalamo-Hipofizer Tiroid Aksı [44] – M. Häggström, Thyroid system [diagram], Wikimedia Commons'dan alınmıştır.

1.6. Tiroid Fonksiyonunun Biyokimyasal Değerlendirilmesi

Laboratuvarda serum TSH değeri tiroid fonksiyon değerlendirmesinde birincil önerilen ve tarama amaçlı kullanılan testtir. TSH salınımı pulsatil ve

sirkadiyendir, birey-içi değişkenlik gösterir. Sabah erken vakitlerde en yüksek seviyelerine ulaşırken ikindi vaktinden sonra daha düşük seviyelere iner[45]. Yaşlanmayla birlikte fizyolojik bir TSH artışı meydana gelir. Obezitenin TSH seviyelerinde artışa sebebiyet verdiği bildirilmiştir[45]. TSH ölçüm sonucunu farklı immünoassay ölçüm yöntemleri de etkilemektedir. Sonuçta TSH değerlendirmesinde kullanılan laboratuvar referans aralıkları birçok etkene bağlı olarak değişiklik gösterebilir[46]. Uluslararası genel-geçer bir TSH referans aralığı bulunmamaktadır ve laboratuvarların lokal popülasyona ve ölçüm yöntemine göre kendi referans değerlerini belirlemeleri önerilir[47]. Klinik değerlendirme hasta bazlı ve tüm faktörler göz önüne alınarak yapılmalıdır. TSH'nin normal bulunduğu durumlarda birincil tiroid bezi hastalığı dışlanmaktadır ve ek tetkike çoğunlukla gerek görülmemektedir[48]. TSH'ın referans dışında bulunduğu durumlarda ise istenecek ikincil tetkikler serum serbest T4 ve serbest T3 (fT4 ve fT3) düzeyleridir. TSH'ye benzer şekilde tiroid hormon seviyeleri de birçok etmene bağlı değişiklik gösterebilir. Serum TSH, fT4 ve fT3 sonuçlarına göre yapılacak ayırıcı tanı şekil 6'da özetlenmiştir[48].



Şekil 6. Tiroid Fonksiyonlarına Göre Ayırıcı Tanı [48]

Ayırıcı tanı sonrası etiyolojiyi belirlemek adına hipotiroidi durumlarında otoimmün tiroid hastalığını saptamak için Anti-TPO ve Anti-Tg otoantikorlarının

ölçümü; hipertiroidi durumlarında otoimmün hipertiroidi için TSH reseptör antikoru ölçümü veya toksik nodül varlığını tespit etmek amacıyla tiroid USG ile tiroid sintigrafisi gibi radyolojik görüntülemeler istenebilir[48].

1.7. Tiroid Hormon Direnci

Tiroid Hormon direnci, dokuların tiroid hormonlarına karşı daha az duyarlı olduğu, yani tiroid hormon etkisine karşı bir direnç geliştiği durumu tanımlar. Klasik anlamda bu kalıtsal bir hormon duyarsızlığı sendromudur ve "tiroid hormon direnci sendromu" (RTH) olarak adlandırılır[49]. İlk kez Refetoff ve arkadaşları tarafından tanımlandığı için "Refetoff sendromu" olarak da bilinir[50]. En sık sebebi TR-beta reseptör genindeki mutasyonlardır ve çoğunlukla otozomal dominant geçiş gösterir[51]. Reseptörün T3'e duyarlılığı düşer ve dolayısıyla hücre içi hormon yanıtında azalma meydana gelir. Santral sinir sisteminde hipotalamus ve hipofiz hücrelerinde tiroid hormonuna karşı azalmış duyarlılık mevcuttur. Buna yanıt olarak TSH artışı meydana gelir. Laboratuvarda genellikle yüksek serbest T4 düzeyleri ile birlikte buna uygunsuz şekilde normalin üst sınırında/ hafif yüksek TSH düzeyleri bulunur. Klinik bulgular değişkenlik göstermekle birlikte hastalar genellikle ötiroid görünümdedir[51].

Yükselen TSH'ye yanıt olarak tiroid bezinde hormon salınımının artmasıyla metabolizma büyük ölçüde normal tutulur. Bu hastalarda tanı sadece laboratuvar testlerindeki anormallik sayesinde konulur. Fakat santral direncin daha baskın olduğu olgularda hipertiroidi semptomları; periferik direncin baskın olduğu olgularda hipotiroidi semptomları görülebilir[52]. Periferik dokularda farklı düzeylerde direnç bulunması halinde hem hipertiroidi hem hipotiroidi semptomları da bir arada bulunabilir[52]. Konjenital RTH nadir görülen bir durumdur ve yaklaşık 40 bin canlı doğumda bir görülebileceği bildirilmiştir[53].

Edinsel tiroid hormon direnci ise literatürde daha yeni bir kavram olup genetik bir mutasyon olmaksızın, sonradan ortaya çıkan tiroid hormon duyarlılığındaki azalmayı ifade eder[4]. Burada metabolik ve kronik hastalıklarla birlikte görülen fizyopatolojik bir durum söz konusudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar obezite, metabolik sendrom, insülin direnci, diyabet, NAFLD/MAFLD

gibi kronik inflamatuvar bozukluklarda tiroid hormon etkisinin hedef dokularda kısmen azalabileceğine işaret etmektedir[5,54]. Bu durumun altında yatan mekanizmalar henüz tam anlaşılamamış olmakla birlikte; metabolik hastalıklarda tiroid hormonlarının hedef hücre içine girişinden nükleer reseptöre bağlanarak transkripsiyonun başlamasına kadar olan basamaklardan bir veya birkaçının etkilenebileceği düşünülmektedir[4].

Kronik yüksek yağ dokusu ve inflamasyon varlığında dokularda TR ekspresyonunun azaldığı ve kofaktörlerle etkileşiminin bozulduğu ileri sürülmüştür. Hücre membranında tiroid hormonunu dolaşımdan hücre içine alan proteinlerin fonksiyonunda azalma meydana gelebilir. Kronik inflamasyon durumlarında inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle hipotalamus ve hipofizin tiroid hormonlarına geri bildirim cevabı değişebilir[4]. Sonuçta, aynı seviyedeki T4 düzeyi için kanda TSH seviyeleri sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olma eğilimindedir[55]. Ayrıca, tiroid hormonlarına periferik direnç sebebiyle kompansatuvar yanıt olarak DIO aktivitesi ve sonuç olarak serbest T3 düzeyleri artabilir[55]. Bu mekanizma, vücudun metabolizmayı hızlandırma çabasını yansıtır. Obeziteli bireylerde sağlıklı popülasyona göre TSH ve T3 düzeylerinin daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir[55]. Yine de tiroid hormonlarının periferik etkileri arzu edilen düzeyde olmayabilir ve bu kilo vermeyi zorlaştırabilir, obezitede bir kısır döngü oluşturabilir[5].

Edinilmiş tiroid hormon direnci ortaya çıkarken hastaların birçoğunun tiroid laboratuvar değerleri referans aralığında, yani ötiroid olarak değerlendirilebilir. Bu sebeple klasik tiroid fonksiyon testlerinin ötesine geçen bazı duyarlılık indeksleri geliştirilmiştir[5]. FT3/FT4 oranı bu indekslerden biridir ve periferik dokulardaki DIO aktivitesinin indirekt ölçütü olarak kabul edilir[56]. Metabolik sendromlu bireylerde yapılan çalışmalarda bu oranın sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir[59]. İnsülin direnci gelişiminde başlangıçta vücutta insülin artışı olduğu gibi, bu oranın yükselmesi hücre düzeyindeki tiroid hormon direncine karşı vücudun daha fazla aktif hormon üretme çabasına benzetilebilir. Bu oranın artışı, bazal metabolizma hızını korumak için bir kompansasyon mekanizması olarak yorumlanabilir[55-58].

2. DİYABETES MELLİTUS

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tarıihçesi

Diyabetes mellitus ya da sadece diyabet; insülin sekresyonunda bozukluk, insülinin periferik dokularda etkisiz kalması (insülin direnci) veya her ikisinin birlikte olmasıyla gelişen, kronik hiperglisemi ile seyreden, öncelikle karbonhidrat metabolizmasını bozan bir hastalıktır[59]. Birçok alt tipi olmakla birlikte başlıca pankreastan insülin salınımını sağlayan beta hücrelerin otoimmün destrüksiyonu sonucu mutlak ya da tama yakın insülin eksikliği ile seyreden tip 1 diyabet ve insülin direnci ile göreceli insülin sekresyon yetersizliğinin birlikte olduğu tip 2 diyabet olarak iki ana gruba ayrılır[59]. Glukozun hücre içine alınamaması sebebiyle glukozüri; buna bağlı ozmotik diürez ve poliüri meydana gelir. Uzun süreli hiperglisemi hem mikrovasküler hem makrovasküler multisistemik komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi belirgin artırır[60]. Diyabet, bireyin ve toplumun yaşam kalitesini, sağlık harcamalarını ve iş gücü kaybını etkileyen majör bir halk sağlığı sorunudur[60].

Diyabete benzer şekilde aşırı idrar yapma ile seyreden bir klinik tablonun tanımları MÖ 1500'lere kadar uzanır[61]. *"Diyabetes"* terimi Yunanca "akıp giden, sifon" anlamına gelmektedir. Aşırı idrar çıkışı ile seyreden bu durumu tanımlamak için ilk defa Kapadokyalı Aretaeus tarafından MS birinci yüzyılda kullanılmıştır[61]. *"Mellitus"* ise Latince "bal gibi, tatlı" anlamına gelir ve glukozüri sonucunda idrarın tatlılaşması sebebiyle tanıma eklenmiştir[62].

2.2. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2024 yılı verilerine göre dünyada 20-79 yaş arası yaklaşık 589 milyon erişkin diyabet ile yaşamaktadır; bu da her 9 erişkinden birine karşılık gelmektedir[63]. Projeksiyonlar bu sayının 2030'da yaklaşık 640 milyona, 2050 döneminde ise yaklaşık 853 milyona yükselerek küresel prevalansın %12'nin üzerine çıkacağını öngörmektedir[63]. Türkiye'de 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında erişkin diyabet sıklığının %16,5'e yükseldiği bildirilmiştir[64]. Daha yeni ulusal tahminler erişkin diyabet prevalansının %17

düzeylerine kadar çıktığını, 2020 sonunda Türkiye'de yaklaşık 7,2 milyon diyabetli birey bulunduğunu göstermektedir[65].

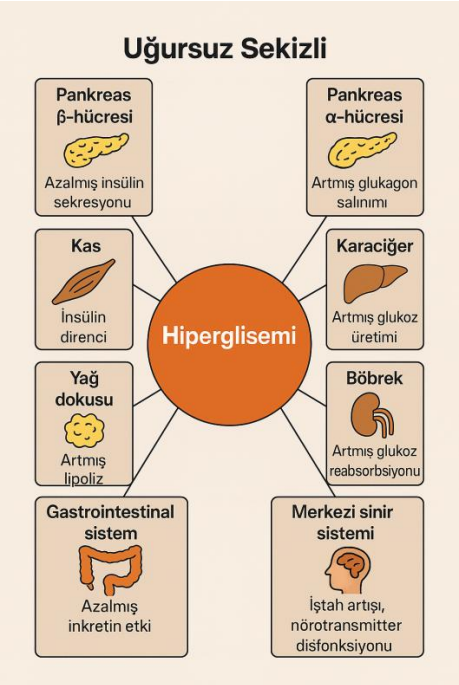
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2021 yılında diyabet doğrudan 1,6 milyon ölüme yol açmış, diyabete bağlı böbrek hastalığı nedeniyle ek 530 bin ölüm daha gerçekleşmiştir. Yüksek kan şekeri, tüm kardiyovasküler ölümlerin neredeyse %11'inden sorumlu tutulmuştur[66]. Türkiye verileri, tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık yarısında en az bir mikrovasküler, dörtte birinde ise makrovasküler komplikasyon saptandığını belirtmektedir[67].

2.3. Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi

Diyabet, pankreatik beta hücre disfonksiyonu ile periferik dokularda gelişen insülin direncinin dinamik etkileşimine dayanır[68]. Güncel moleküler modeller genetik yatkınlık zemininde abdominal obezite, fiziksel inaktivite, yüksek kalorili beslenme ve kronik inflamasyon gibi edinsel/çevresel faktörlerin insülin sinyal yolaklarını bozarak hepatik glukoz üretimini artırdığını, periferik glukoz alımını azalttığını ve zaman içinde beta hücre rezervinin tükenmesine yol açtığını belirtmektedir[68]. Bu sürece glukagon fazlalığı, inkretin hormon yanıtında azalma ve santral sinir sisteminde iştah regülasyon bozuklukları da katkıda bulunur. 2009 yılında DeFronzo tarafından tip 2 diyabet patofizyolojisini açıklamak için diyabetin "uğursuz sekizlisi" (ominous octet) kavramı ortaya atılmıştır[69]. Bu modele göre tip 2 diyabet patofizyolojisinde şu sekiz ana bozukluk yer alır ve şekil 7'de özetlenmiştir[69]:

1. Pankreatik Beta-hücre disfonksiyonu: Glukoz uyarısına insülin yanıtında azalma, erken faz insülin sekresyonunun kaybı ve zamanla beta hücre kütlesinde azalma söz konusudur; bu durum zamanla insülin direncini kompanse etme kapasitesini bozar[69].
2. Pankreatik alfa-hücrelerde artmış glukagon salınımı: Fizyolojik koşullarda postprandiyal dönemde baskılanması gereken glukagon seviyelerinin kanda yüksek kalması hepatik glukoz üretimini artırarak hiperglisemiye katkıda bulunur[69].

3. Karaciğerde artmış glukoz üretimi: İnsülin direnci ve glukagon fazlalığı hepatik glukoneogenez ve glikojenolizi artırır, bu durum açlık glisemisinin temel belirleyicilerindendir[69].
4. İskelet kasında azalmış glukoz alımı (kas insülin direnci): Glukoz kullanımının büyük kısmı iskelet kasında gerçekleştiğinden, kas insülin direnci postprandiyal hiperglisemide merkezi rol oynar[69].
5. Yağ dokusunda artmış lipoliz: Adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımı artmıştır; bu yağ asitleri karaciğerde glukoz üretimini artırır, kas ve bethücre üzerinde lipotoksisite oluşturarak insülin direncini ve sekresyon bozukluğunu derinleştirir[69].
6. Azalmış inkretin etkisi: GLP-1 ve GIP yanıtının azalması ve inkretin etkinin bozulması sonucu tokluk hiperglisemisi belirginleşir[69].
7. Böbrekte artmış glukoz reabsorbsiyonu: Proksimal tübülde SGLT kanalları aracılı glukoz geri emilimi artmış, böbreğin "glukoz eşiği" yukarı kaymıştır. Böbrek, glisemiyi sınırlamak yerine glukozu tutarak hipergliseminin devam etmesine sebep olur[69].
8. Santral sinir sisteminde nörotransmitter disfonksiyonu: İştah, enerji ve glukoz dengesini düzenleyen sinyallerde bozulma; artmış iştah, kilo alımı ve insülin direncini besler[69].



Şekil 7. Diyabetin Uğursuz Sekizlisi [69]

2.4. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı güncel kılavuzlarda açlık plazma glukozu (APG), 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT), rastlantısal plazma glukozu ve HbA1c ölçümlerine dayanmaktadır[70]. HbA1c, eritrositlerdeki hemoglobinin plazma glukozuna geri dönüşümsüz olarak bağlanması sonucu oluşan bir yapıdır ve eritrosit yaşam süresinin yaklaşık 120 gün olması nedeniyle son 2-3 aylık ortalama glisemiyi yansıtan bir biyokimyasal belirteçtir[71]. En az sekiz saat açlık sonrası APG ≥ 126 mg/dL, 75 gr OGTT'de 2. Saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL, standardize yöntemle ölçülmüş HbA1c ≥ %6,5 veya hiperglisemi semptomları ile birlikte herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL olması durumunda diyabet düşünülür[70]. Diyabetin sık görülen semptomları poliüri, polidipsi, polifaji, halsizlik, ağız kuruluğudur. Daha nadir olarak bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar sayılabilir. Semptomsuz bireylerde tanı, en az iki farklı ölçüm yöntemiyle veya aynı yöntemin farklı bir zamanda tekrarlanarak doğrulanmalıdır[70]. Bu eşik değerler temel alınarak bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve yüksek riskli gruplar belirlenmiştir. Şekil 8'de glukoz metabolizması bozukluklarında tanı kriterleri gösterilmiştir[70].

	DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/ dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	
75 gr OGTT 2. Saat PG	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL		
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları				
HbA1c	≥%6.5				%5.7-6.4

Şekil 8. Glukoz Metabolizması Bozuklukları Tanı Kriterleri [70] (DM: Diyabetes mellitus, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek riskli grup, APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, PG: Plazma glukozu)

2.5. Diyabetes Mellitus Tedavisi

Güncel tedavi yaklaşımları beta hücre fonksiyonunu korumayı, insülin direncini azaltmayı ve bu çoklu mekanizmalarını hedeflemeyi amaçlamaktadır. Diyabet tedavisinde kullanılan birçok farklı ilaç grubu mevcut olup şu şekilde özetlenebilir:

1. Metformin: Karaciğerde glukoz üretimini baskılayan, periferik insülin duyarlılığını artıran ve genellikle kilo üzerine nötr etkili bir biguaniddir. Güncel kılavuzlarda, herhangi bir kontrendikasyon yoksa tip 2 diyabet tedavisinde çoğu hastada ilk basamak farmakolojik tedavi olarak önerilmektedir[72].
2. Sülfonilüreler: Pankreas beta hücresindeki ATP-duyarlı potasyum kanalları kapatarak glukozdan bağımsız insülin salınımını artıran sekretogoglardır. Düşük maliyetleri ve güçlü glisemik etkileri nedeniyle, hipoglisemi ve kilo artışı riskinin tolere edilebilir olduğu hastalarda metformine ek ikinci basamak seçenekler arasında yer almaktadırlar[72].
3. Meglitinidler: Kısa etkili insülin sekretogoglarıdırlar, beta hücresindeki farklı bir bağlanma bölgesinde ATP-duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederek özellikle yemek sonrası erken faz insülin salınımını uyarırlar. Dozların öğünlerle birlikte verilmesi sayesinde esnek öğün düzeni olan hastalarda kullanımları kolaydır ve bazı çalışmalarda klasik sülfonilürelere göre daha az hipoglisemi riski ile ilişkilendirilmişlerdir[72].
4. Tiazolidindionlar: Başlıca PPAR-gama agonizması üzerinden karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artıran antidiyabetik ajanlardır. Bazı çalışmalar, sekonder korumada inme ve major kardiyovasküler olay riskinde azalma ile ilişkili olabilieceğini göstermiştir. Fakat kilo artışı, ödem, kalp yetersizliği alevlenmesi ve kırık riskinde artış nedeniyle özellikle kalp yetersizliği veya osteoporozu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır[72,73].
5. DPP-4 inhibitörleri: Endojen inkretin hormonların yıkımını engelleyerek glukoza bağımlı insülin salınımını artırır ve glukagon sekresyonunu

azaltırlar. Yan etki profillerinin görece düşük olması sebebiyle komorbiditesi fazla hastalarda güvenli seçeneklerdir[72].

6. GLP-1 reseptör agonistleri: Glukazo bağımlı insülin salınımını artıran, glukagon sekresyonunu azaltan, mide boşalmasını yavaşlatan ve iştahı baskılayan güçlü inkretin mimetiklerdir. Büyük kardiyovasküler sonuç çalışmaları bu grup ilaçların majör kardiyovasküler olay riskini azalttığını göstermektedir. Kılavuzlar GLP-1 reseptör agonistlerini obez veya belirgin kardiyovasküler hastalık riski olan tip 2 diyabetik bireylerdekilo kaybı ve organ koruyucu etkileri nedeniyle erken basamakta önermektedir[72,74].
7. SGLT-2 inhibitörleri: Böbrek proksimal tübülündeki SGLT-2'yi inhibe ederek glukozüri ve hafif natriürez yoluyla insülinden bağımsız glisemik kontrol, kilo kaybı ve hafif kan basıncı düşüşü sağlarlar. Çok sayıda randomize çalışma ve meta-analiz, bu sınıfın kalp yetersizliği hospitalizasyonu, kronik böbrek hastalığı progresyonu, kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde belirgin risk azalması sağladığını göstermiştir. Bu nedenle aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetersizliği veya kronik böbrek hastalığı eşlik eden tip 2 diyabetlilerde glisemiden bağımsız organ koruyucu temel tedavi seçenekleri arasında yer almaktadırlar[72,75].
8. Alfa-glukozidaz inhibitörleri: İnce barsak lümeninde kompleks karbonhidratların parçalanmasını geciktirerek postprandiyal glisemiyi engellerler. Gastrointestinal gaz, şişkinlik, diyare gibi yan etkilerin sık görülmesi sebebiyle pratikte kullanımları sınırlıdır[72].
9. İnsülin: Tip 2 diyabette en güçlü ajandır ve belirgin hiperglisemi, hiperglisemi ile birlikte katabolik tablolar (kilo kaybı, ketoasidoz) veya diğer tedavilere rağmen hedefe ulaşılamayan hastalarda endikedir. Genellikle önce bazal/uzun etkili insülin başlanması, gerektiğinde bazal+bolus veya intensif tedaviye geçilmesi ve mümkünse eş zamanlı metformin ile kardiyorenal koruyucu ajanların (SGLT-2 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri) sürdürülmesi önerilmektedir. İnsülin tedavisinin hipoglisemi ve kilo artışı gibi dezavantajları olduğundan hasta

eğitimi, bireyselleştirilmiş heefler ve düzenli doz titrasyonu tedavi yönetiminde çok önemlidir[72].

Şekil 9'da etki mekanizmalarına göre diyabet tedavisinde kullanılan bazı etken maddeler gösterilmiştir[70].

Biguanidler: Metformin	Tiazolidindionlar: Pioglitazon
Sekretogoglar: Sülfonilüreler: Glimepirid, Gliklazid Meglitinidler: Repaglinid, Nateglinid	GLP-1 RA: Liraglutid, Semaglutid, Eksenatid, Liksisenatid
DPP-4 İnh.: Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin	Alfa-Glukozidaz İnh.: Akarboz, Vogliboz, Miglitol
SGLT-2 İnh.: Empagliflozin, Dapagliflozin, Kanagliflozin	İnsülinler: Uzun Etkili: Glargin, Detemir Hızlı Etkili: Aspart, Glulisin

Şekil 9. Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlar [70]

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 01/2024-10/2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine ayaktan başvuran, 18-65 yaş arası, ICD kodu tip 2 diyabet ile uyumlu olan, çalışma kriterlerini karşılayan ve ilgili laboratuvar verileri mevcut olan 158 hasta dahil edilmiştir. Veriler hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden toplanmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

1. 01/2024-10/2025 tarihleri arasında SGLT-2 inhibitörü başlanmış 18-65 yaşlarındaki Tip 2 Diyabet hastaları

Dahil edilmeme kriterleri:

1. Tip 1 Diyabet tanısı
2. Bilinen tiroid hastalığı
3. Tiroid hormonu ya da steroid içeren ilaç kullanımı
4. Malignite tanısı
5. İleri evre böbrek yetmezliği (eGFR<60 ml/dk/1,73 m2)
6. Gebelik ve emzirme durumu

Olguların öncelikle cinsiyet, yaş, boy, kilo, beden kitle indeksi, kronik hastalık öyküsü, diyabet geçmişi, antidiyabetik ilaç kullanımı, SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin veya dapagliflozin) başlanma tarihi, SGLT-2 inhibitörü başlanma tarihinden önceki TSH, fT3, fT4, FT3/FT4 oranı, Anti-TPO, Anti-TG, Glukoz, HbA1c kaydedilmiştir. Ardından SGLT-2 inhibitörü başlandıktan en az 6 ay sonra mevcut olan kilo, beden kitle indeksi, TSH, fT3, fT4, FT3/FT4 oranı, Glukoz, HbA1c kaydedilmiştir. FT3/FT4 oranı “fT3 (pg/mL) / fT4 (ng/dL)” formülü ile hesaplanmıştır. Hastalar SGLT-2 inhibitörü kullanımı öncesi ve sonrası parametreleri açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS 25.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak yapılmıştır. Tüm sürekli değişkenler için, dağılımdan bağımsız olarak hem ortalama ± standart sapma (mean ± SD) hem de medyan (IQR) değerleri birlikte raporlanmıştır. Değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov–Smirnov testi ve grafiksel inceleme ile değerlendirilmiştir. Dağılıma göre parametrik veya non-parametrik testler tercih edilmiştir. Empagliflozin ve dapagliflozin tedavilerinin etkisini değerlendirmek için her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası değerler ayrı ayrı analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerde eşleştirilmiş örneklem t-testi, normal dağılmayan değişkenlerde Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. İki ilacın etkinliğini karşılaştırmak üzere, empagliflozin ve dapagliflozin grupları arasında mutlak değişim (Δ) ve yüzde değişim (%) değerleri karşılaştırılmıştır. Dağılım durumuna göre bağımsız örneklem t-testi veya Mann–Whitney U testi uygulanmıştır. Parametreler arasındaki ilişkiler, hem Δ hem de yüzde değişim (%) değerleri üzerinden Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısı (r) ve p değerleri raporlanmıştır. Empagliflozin ve dapagliflozine bağlı tiroid hormon değişimlerini etkileyen faktörleri incelemek için ΔVKİ ve ΔHbA1c'nin (bağımsız değişkenler) tiroid parametreleri üzerindeki etkisi çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmiş; B, SE, β, t ve p değerleri raporlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza yaş ortalaması 54 ± 9,22 yıl olan 98'i erkek ve 60'ı kadın olmak üzere toplam 158 diyabetik hasta alınmıştır. Çalışmaya alınanların diyabet süreleri 7.41 ±5,9 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların 76'sı empagliflozin kullanmaktayken 82'si dapagliflozin kullanmıştır. Tablo 1'de hastaların tedavi öncesi bazal karakteristik verileri özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların Tedavi Öncesi Bazal Karakteristik Verileri

Cinsiyet (Erkek/Kadın) (%)	98/60 (62/38)
Yaş (yıl)	54 ± 9,22
Kilo (kg)	85,92 ± 13,28
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	30,77 ± 4,80
Diyabet Süresi (Yıl)	7.41 ± 5,9
Diğer Diyabet Tedavisi (Hasta Sayısı) (%)	
Metformin	134 (84,8)
Sekretogog	26 (16,4)
DPP-4 inh.	74 (46,8)
Pioglitazon	12 (7,5)
İnsülin	39 (24,6)
Başlanan SGLT-2 İnh. (Hasta Sayısı) (%)	
Empagliflozin	76 (48.1)
Dapagliflozin	82 (51,9)
Ek Kronik Hastalıklar (Hasta Sayısı) (%)	
Hipertansiyon	81 (51,26)
Koroner Arter Hastalığı	28 (17,72)
Hiperlipidemi	123 (77,84)
Kalp Yetersizliği	36 (22,78)
Glukoz (mg/dL)	186,11 ± 70,13
HbA1c (%)	8,37 ± 1,79
Kreatinin (mg/dL)	0,80 ± 0,17
eGFR (mL/dk/1,73 m²)	95,49 ± 13,72
TSH (mIU/L)	1,91 ± 0,92
fT3 (pg/mL)	3,02 ± 0,39
fT4 (ng/dL)	1,29 ± 0,17
FT3/FT4 oranı	2,39 ± 0,48
Anti-TPO (Pozitif/Negatif) (%)	7/151 (4,4/95,6)
Anti-TG (Pozitif/Negatif) (%)	5/153 (3,2/96,8)

Çalışmaya dahil edilen 158 hastanın tedavi profili değerlendirildiğinde metformin kullanımının belirgin şekilde baskın olduğu görülmektedir; diğer ilaçların kullanım oranlarının bu düzeyin altında kaldığı dikkat çekmektedir.

Diyabetik hastaların eşlik eden kronik hastalıklar incelendiğinde hiperlipidemi 77,84% oranıyla en sık görülen komorbidite olup çalışma popülasyonunda belirgin bir metabolik risk yüküne işaret etmektedir. Hipertansiyon 51,26% oranıyla ikinci sırada yer almaktadır. Koroner arter hastalığı 17,72% ve kalp yetersizliği 22,78% sıklıkla izlenmiştir. Bu bulgular çalışma grubunun kardiyometabolik açıdan yüksek risk taşıdığını göstermektedir.

Çalışmaya katılan hastaların tiroid otoantikorına bakıldığında Anti-TPO pozitifliği 4,4%, Anti-TG pozitifliği ise 3,2% olarak saptanmıştır. Hem Anti-TPO hem Anti-TG pozitiflik oranlarının oldukça düşük olması, çalışma popülasyonunda belirgin bir tiroid otoimmünitesi olmadığını düşündürmektedir.

Tablo 2'te SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda (empagliflozin veya dapagliflozin) tedavi öncesi ve sonrası parametreleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 2. SGLT-2 İnh. Tedavisi Öncesi ve Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametre		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Kilo (kg)	Mean±SD Median(IQR (25-75)	85,92 ± 13,28 84,50 (15,0)	82,67 ± 13,21 81,00 (14,0)	**<0,001**
VKİ (kg/m²)	Mean±SD Median(IQR (25-75)	30,77 ± 4,80 29,39 (6,4)	29,62 ± 4,88 28,70 (6,5)	**<0,001**
Glukoz (mg/dL)	Mean±SD Median(IQR (25-75)	186,11 ± 70,13 159,50 (78,5)	146,39 ± 47,97 135,00 (47,0)	**<0,001**
HbA1c (%)	Mean±SD Median(IQR (25-75)	8,37 ± 1,79 7,40 (1,8)	7,20 ± 1,29 6,90 (0,9)	**<0,001**
Kreatinin (mg/dL)	Mean±SD Median(IQR (25-75)	0,80 ± 0,17 0,79 (0,15)	0,81 ± 0,17 0,81 (0,15)	0,658
eGFR (mL/dk/1,73 m²)	Mean±SD Median(IQR (25-75)	95,49 ± 13,72 97,00 (17,0)	95,23 ± 13,65 97,00 (18,0)	0,886
TSH (mIU/L)	Mean±SD Median(IQR (25-75)	1,91 ± 0,92 1,70 (0,65)	1,72 ± 0,86 1,49 (0,73)	**<0,001**
fT3 (pg/mL)	Mean±SD Median(IQR (25-75)	3,02 ± 0,39 3,01 (0,32)	3,10 ± 0,39 3,06 (0,47)	**0,010**
fT4 (ng/dL)	Mean±SD Median(IQR (25-75)	1,29 ± 0,17 1,28 (0,21)	1,19 ± 0,17 1,19 (0,13)	**<0,001**
FT3/FT4 oranı	Mean±SD Median(IQR (25-75)	2,39 ± 0,48 2,37 (0,30)	2,66 ± 0,47 2,55 (0,62)	**<0,001**

SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrasında hastalarda antropometrik, glisemik ve tiroid parametrelerinde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. İstatistik analize göre vücut ağırlığı ($p < 0,001$) ve VKİ ($p < 0,001$) anlamlı biçimde azalmış; ortalama kilo 85,9 ± 13,3 kg'dan 82,7 ± 13,2 kg'a, VKİ 30,8 ± 4,8 kg/m²'den 29,6 ± 4,9 kg/m²'ye düşmüştür. Tedavi öncesine kıyasla vücut ağırlığı ortalama 3-4 kg azalmıştır.

Glisemik kontrol belirgin şekilde iyileşmiştir. Açlık glukozu, tedavi öncesi 186,1 ± 70,1 mg/dL iken 6. ay sonunda 146,4 ± 48,0 mg/dL'ye ($p < 0,001$); HbA1c ise 8,37 ± 1,79%'dan 7,20 ± 1,29%'a ($p < 0,001$) gerilemiştir. Tedavi öncesine kıyasla HbA1c yaklaşık %1 oranında azalmıştır. Kreatinin ve eGFR düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p > 0,05$), bu da tedavinin kısa dönemde böbrek fonksiyonlarını koruduğunu göstermektedir. Tiroid fonksiyon testlerinde ise TSH ($p < 0,001$) ve fT4 ($p < 0,001$) düzeylerinde anlamlı azalma, fT3 ($p = 0,010$) ve FT3/FT4 oranında ($p < 0,001$) anlamlı artış saptanmıştır.

Tablo 3'de empagliflozin kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası parametreleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. Empagliflozin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametre		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Kilo (kg)	Mean±SD	86,55 ± 11,06	82,93 ± 11,18	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	85,00 (15)	82,00 (15)	
VKİ (kg/m²)	Mean±SD	30,60 ± 4,14	29,30 ± 4,07	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	29,53 (6)	28,70 (5)	
Glukoz (mg/dL)	Mean±SD	196,68 ± 79,34	147,09 ± 51,61	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	176,50 (125)	131 (49)	
HbA1c (%)	Mean±SD	8,72 ± 2,20	7,27 ± 1,46	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	7,85 (2,5)	7,01 (0,5)	
Kreatinin (mg/dL)	Mean±SD	0,81 ± 0,16	0,81 ± 0,15	0,641
	Median(IQR (25-75)	0,78 (0,23)	0,78 (0,24)	
eGFR (mL/dk/1,73 m²)	Mean±SD	95,93 ± 13,10	96,12 ± 12,62	0,457
	Median(IQR (25-75)	96,5 (17)	96,5 (15)	
TSH (mIU/L)	Mean±SD	1,85 ± 0,90	1,72 ± 0,87	0,067
	Median(IQR (25-75)	1,70 (1,32)	1,48 (1,14)	
fT3 (pg/mL)	Mean±SD	3,00 ± 0,41	3,09 ± 0,37	0,058
	Median(IQR (25-75)	2,99 (0,6)	3,08 (0,4)	
fT4 (ng/dL)	Mean±SD	1,29 ± 0,18	1,18 ± 0,17	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	1,28 (0,3)	1,22 (0,22)	
FT3/FT4 oranı	Mean±SD	2,36 ± 0,46	2,66 ± 0,48	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	2,36 (0,59)	2,59 (0,6)	

Empagliflozin tedavisi sonrasında hastalarda antropometrik, glisemik ve tiroid parametrelerinde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. Yapılan analizlerin sonuçlarına göre vücut ağırlığı ($p < 0,001$) ve vücut kitle indeksi (VKİ) ($p < 0,001$) anlamlı düzeyde azalmıştır. Tedavi öncesinde ortalama kilo 86,55 ± 11,06 kg iken, tedavi sonrasında 82,93 ± 11,18 kg'a düşmüştür. Benzer şekilde ortalama VKİ, tedavi öncesi 30,60 ± 4,14 kg/m² iken tedavi sonrasında 29,30 ± 4,07 kg/m² olarak saptanmıştır.

Glisemik parametrelerde de belirgin iyileşme izlenmiştir. Açlık glukozu tedavi öncesinde 196,68 ± 79,34 mg/dL iken 6. ay sonunda 147,09 ± 51,61 mg/dL'ye gerilemiştir ($p < 0,001$). HbA1c düzeyleri de anlamlı şekilde azalarak 8,72 ± 2,20%'den 7,27 ± 1,46%'ye düşmüştür ($p < 0,001$).

Kreatinin ve eGFR düzeyleri açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,641$ ve $p = 0,457$). Bu bulgu, empagliflozin tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerinde kısa dönemde olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Tiroid fonksiyon testlerinde ise fT4 düzeyi ($p < 0,001$) ve FT3/FT4 oranı ($p < 0,001$) anlamlı değişiklik göstermiştir. fT4 düzeyi tedavi sonrasında 1,29 ± 0,18 ng/dL'den 1,19 ± 0,17 ng/dL'ye gerilerken, FT3/FT4 oranı 2,36 ± 0,46'den 2,66 ± 0,48'ye yükselmiştir. fT3 ($p = 0,058$) ve TSH ($p = 0,067$) değerlerinde ise anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Tablo 4'te dapagliflozin kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası parametreleri karşılaştırılmıştır. Dapagliflozin tedavisi sonrasında hastalarda vücut ağırlığı, glisemik kontrol ve tiroid parametrelerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Analiz sonuçlarına göre kilo ($p < 0,001$) ve VKİ ($p < 0,001$) anlamlı düzeyde azalmıştır. Ortalama vücut ağırlığı tedavi öncesinde 85,33 ± 15,09 kg iken, tedavi sonrasında 81,43 ± 14,91 kg'a düşmüştür. VKİ ortalaması ise 30,94 ± 5,36 kg/m²'den 29,91 ± 5,52 kg/m²'ye gerilemiştir.

Açlık glukozu ve HbA1c değerlerinde belirgin azalma görülmüştür. Glukoz düzeyi tedavi öncesinde 176,32 ± 65,15 mg/dL, tedavi sonrasında 145,73 ± 44,59 mg/dL'dir ($p < 0,001$). HbA1c düzeyi ise 8,06 ± 1,74%'ten 7,13 ± 1,11%'e düşmüştür ($p < 0,001$).

Tablo 4. Dapagliflozin Tedavisi Öncesi ve Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametre		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Kilo (kg)	Mean±SD	85,33 ± 15,09	81,43 ± 14,91	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	83,00 (17,3)	75,00 (14,3)	
VKİ (kg/m²)	Mean±SD	30,94 ± 5,36	29,91 ± 5,52	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	29,38 (7,2)	28,70 (7,4)	
Glukoz (mg/dL)	Mean±SD	176,32 ± 65,15	145,73 ± 44,59	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	153,50 (77,5)	138,50 (41,0)	
HbA1c (%)	Mean±SD	8,06 ± 1,74	7,13 ± 1,11	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	7,40 (1,5)	6,86 (0,9)	
Kreatinin (mg/dL)	Mean±SD	0,80 ± 0,17	0,80 ± 0,17	0,301
	Median(IQR (25-75)	0,79 (0,15)	0,79 (0,15)	
eGFR (mL/dk/1,73 m²)	Mean±SD	95,07 ± 14,34	94,41 ± 14,92	0,329
	Median(IQR (25-75)	97,50 (18)	97,50 (18,3)	
TSH (mIU/L)	Mean±SD	1,96 ± 0,93	1,72 ± 0,86	**0,002**
	Median(IQR (25-75)	1,73 (0,68)	1,47 (0,74)	
fT3 (pg/mL)	Mean±SD	3,03 ± 0,37	3,11 ± 0,46	0,081
	Median(IQR (25-75)	3,05 (0,24)	3,04 (0,51)	
fT4 (ng/dL)	Mean±SD	1,28 ± 0,16	1,19 ± 0,16	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	1,28 (0,20)	1,18 (0,13)	
FT3/FT4 oranı	Mean±SD	2,41 ± 0,43	2,66 ± 0,45	**<0,001**
	Median(IQR (25-75)	2,37 (0,33)	2,56 (0,41)	

Kreatinin (p = 0,301) ve eGFR (p = 0,329) düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı fark saptanmamıştır; bu durum dapagliflozin tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerinde kısa dönemde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde TSH (p = 0,002) ve fT4 (p < 0,001) düzeylerinde anlamlı azalma, FT3/FT4 oranında (p < 0,001) ise anlamlı artış tespit edilmiştir. fT3 düzeyinde tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı değişim göstermemiştir (p = 0,081).

Tablo 5'te farklı SGLT-2 inhibitörü alan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmıştır. Empagliflozin ve dapagliflozin alan hastaların demografik ve biyokimyasal özellikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında kilo, vücut kitle indeksi, kreatinin, eGFR ve tiroid parametreleri düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Açlık glukoz düzeyleri empagliflozin grubunda 196,68 ± 79,34 mg/dL, dapagliflozin grubunda ise 176,32 ± 65,15 mg/dL olup fark istatistiksel sınırda ancak anlamlı değildi (p=0,079). HbA1c düzeyleri

gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı; empagliflozin grubunda ortalama HbA1c 8,72 ± 2,20 iken dapagliflozin grubunda 8,06 ± 1,74 olarak tespit edildi (p=0,039).

Tablo 5. Empagliflozin ve Dapagliflozin Alan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Parametre		Empagliflozin	Dapagliflozin	p
Kilo (kg)	Mean±SD	86,55 ± 11,06	85,33 ± 15,09	0,564
	Median(IQR (25-75)	85,00 (15)	83,00 (17,3)	
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	Mean±SD	30,60 ± 4,14	30,94 ± 5,36	0,654
	Median(IQR (25-75)	29,53 (6)	29,38 (7,2)	
Glukoz (mg/dL)	Mean±SD	196,68 ± 79,34	176,32 ± 65,15	0,079
	Median(IQR (25-75)	176,50 (125)	153,50 (77,5)	
HbA1c (%)	Mean±SD	8,72 ± 2,20	8,06 ± 1,74	**0,039**
	Median(IQR (25-75)	7,85 (2,5)	7,40 (1,5)	
Kreatinin (mg/dL)	Mean±SD	0,81 ± 0,16	0,80 ± 0,17	0,670
	Median(IQR (25-75)	0,78 (0,23)	0,79 (0,15)	
eGFR (mL/dk/1,73 m²)	Mean±SD	95,93 ± 13,10	95,07 ± 14,34	0,695
	Median(IQR (25-75)	96,5 (17)	97,50 (18)	
TSH (mIU/L)	Mean±SD	1,85 ± 0,90	1,96 ± 0,93	0,433
	Median(IQR (25-75)	1,70 (1,32)	1,73 (0,68)	
fT3 (pg/mL)	Mean±SD	3,00 ± 0,41	3,03 ± 0,37	0,648
	Median(IQR (25-75)	2,99 (0,6)	3,05 (0,24)	
fT4 (ng/dL)	Mean±SD	1,29 ± 0,18	1,28 ± 0,16	0,588
	Median(IQR (25-75)	1,28 (0,3)	1,28 (0,20)	
FT3/FT4 oranı	Mean±SD	2,36 ± 0,46	2,41 ± 0,43	0,534
	Median(IQR (25-75)	2,36 (0,59)	2,37 (0,33)	

Empagliflozin ve dapagliflozin alan hastalarda ortaya çıkan değişimlerin karşılaştırmalı analizi Tablo 6'da gösterilmiş olup, bu tabloda tüm hastalar ile empagliflozin ve dapagliflozin alt gruplarında ölçülen mutlak değişim (Δ) ve yüzde değişim (%) değerleri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

Her iki ilaç grubunda kilo kaybı belirgin olsa da empagliflozin grubunda kayıp miktarı daha yüksek bulunmuştur (3,62 ± 4,03 kg'a karşı 2,90 ± 3,51 kg). Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0,235). Bu durum, her iki ilacın da benzer düzeyde kilo kaybı sağladığını, kilo azalması üzerinde sınıf etkisinin baskın olduğunu düşündürmektedir. VKİ değişimlerinde de benzer şekilde anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,211). Empagliflozin grubunda ortalama VKİ azalması 1,29 kg/m² olup dapagliflozine göre daha belirgindir. Ancak istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Klinik olarak bu sonuç, SGLT-2 inhibitörlerinin tüm grupta benzer düzeyde kilo kaybı yarattığını doğrulamaktadır.

Tablo 6. Empagliflozin ve Dapagliflozin Alan Hastaların Verilerindeki Değişimin Karşılaştırılması

Parametre	Tüm Hastalar	Empagliflozin	Dapagliflozin	p
△Kilo (kg)	-3,2468 ± 3,7801 -3,00 (4,00)	-3,6184 ± 4,0331 -3,50 (3,75)	-2,9024 ± 3,5193 -3,00 (5,00)	0,235
△Kilo (%)	-3,7698 ± 4,3234 3,68 (5,19)	-4,1682 ± 4,4438 -3,92 (3,67)	-3,4006 ± 4,2020 -3,47 (6,11)	0,236
△VKİ (kg/m²)	-1,1557 ± 1,3331 -1,12 (1,55)	-1,2938 ± 1,4042 -1,19 (1,46)	-1,0276 ± 1,2587 -1,05 (1,85)	0,211
△VKİ (%)	-3,7698 ± 4,3234 -3,68 (5,19)	-4,1682 ± 4,4438 -3,92 (3,67)	-3,4006 ± 4,2020 -3,47 (6,11)	0,266
△Glukoz (mg/dL)	-39,7278 ± 56,41 -22,00 (69,25)	-49,5921 ± 60,445 -27,50 (83,75)	-30,5854 ± 51,095 -17,50 (48,50)	**0,034**
△Glukoz (%)	-16,1682 ± 22.58 -15,03 (29,98)	-19,5595 ± 23,9658 -18,29 (29,50)	-13,025 ± 20,8911 -9,60 (22,41)	0,069
△HbA1c (%)	-1,1811 ± 1,6190 -0,57 (1,24)	-1,4462 ± 1,7832 -0,90 (1,86)	-0,9354 ± 1,4186 -0,50 (1,31)	**0,047**
△HbA1c değişim (%)	-11,6963 ± 14,70 -7,73 (19,66)	-14,0180 ± 15,488 -10,46 (15,56)	-9,5444 ± 13,6887 -6,38 (16,23)	0,056
△Kreatinin (mg/dL)	0,0061 ± 0,087 -0,00 (0,04)	0,0022 ± 0,0962 -0,005 (0,09)	0,0096 ± 0,0785 0,00 (0,10)	0,596
△Kreatinin (%)	1,3736 ± 11,09 0,05 (6,30)	1,0253 ± 11,836 0,04 (10,51)	1,6964 ± 10,412 7,856 (12,63)	0,705
△eGFR	-0,2532 ± 6,9758 0,00 (3,00)	0,1842 ± 7,7661 0,50 (4,00)	-0,6585 ± 6,1749 0,00 (5,25)	0,450
△eGFR (%)	0,0782 ± 7,77 0,00 (3,03)	0,6620 ± 8,7030 -0,46 (6,53)	-0,4629 ± 6,8205 0,00 (6,11)	0,365
△TSH	-0,1886 ± 0,6280 -0,17 (0,50)	0,1324 ± 0,5620 0,15 (0,34)	0,2407 ± 0,6829 0,20 (0,62)	0,280
△TSH (%)	-5,4464 ± 30,329 -12,44 (13,58)	-2.0694 ± 32.342 -11,26 (21,34)	-8.5763 ± 28.1743 -13,43 (32,62)	0,179
△fT3	0,0859 ± 0,39 0,08 (0,18)	0,0962 ± 0,3979 0,13 (0,49)	0,0765 ± 0,3914 0,06 (0,53)	0,754
△fT3 (%)	3,8057 ± 13,53 2,63 (12,04)	3,3304 ± 13,823 4,06 (17,87)	3,3193 ± 13,335 2,08 (17,33)	0,641
△fT4	-0,0992 ± 0,1511 -0,10 (0,02)	-0.0924 ± 0.1677 -0,095 (0,13)	-0.0916 ± 0.1345 -0,095 (0,16)	0,661
△fT4 (%)	-7,0557 ± 12,492 -8,00 (5,75)	-7,5104 ± 12,821 -8,31 (14,14)	-6,6343 ± 12,242 -7,73 (12,71)	0,514
△FT3/FT4	0,2733 ± 0,43 0,24 (0,43)	0,2980 ± 0,4723 0,24 (0,30)	0,2504 ± 0,3962 0,27 (0,39)	0,492
△FT3/FT4 (%)	13,2898 ± 19,4 10,47 (9,30)	14,8278 ± 21,62 10,69 (25,65)	11,8644 ± 17,14 9,75 (18,80)	0,340

Glukoz düşüşü empagliflozin grubunda daha belirgin olup ortalama azalma 49.59 ± 60.44 mg/dL iken dapagliflozin grubunda 30.58 ± 51.09 mg/dL'dir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0.034). Empagliflozin grubunda HbA1c azalması istatistiksel olarak daha anlamlıdır (1.44 ± 1.78%) ve dapagliflozin grubuna

kıyasla daha yüksektir (0.93 ± 1.41%). Gruplar arasındaki fark p = 0.047 ile anlamlıdır. ΔGlukoz (%) ve ΔHbA1c değişim (%) gibi yüzde değişim analizlerinde ise anlamlı fark bulunmamaktadır. SGLT-2 inhibitörü grubu ilaçların glisemik regülasyondaki ana etki mekanizması renal glukoz atılımını artırmak olup filtre edilen glukoz yükü ne kadar fazla ise o kadar fazla glukozüri oluşturmaktadır. Mutlak değişimlerde farklılık olmasına rağmen yüzde değişimlerde farklılık olmamasının, empagliflozin başlanan grubun başlangıçtaki glisemik parametrelerinin dapagliflozin başlanan gruba göre daha yüksek olması sebebiyle olduğu düşünülmektedir.

Tedavi sonrası böbrek fonksiyonlarındaki değişimler minimal olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (kreatinin p = 0.596; eGFR p = 0.450). Her iki ilaç grubunda da kreatinin değişimleri nötr seyretmiş, eGFR'de minimal değişiklikler saptanmıştır. Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin kısa dönemde renal fonksiyonları bozmadığını, aksine stabil tuttuğunu göstermektedir. Kreatinin (%) ve eGFR (%) için yapılan analizlerde de benzer şekilde anlamlı fark saptanmamıştır. Klinik olarak bu sonuç, SGLT-2 inhibitörlerinin renal koruyucu etkisinin erken dönemde belirgin bir düşüş formunda değil, stabilizasyon şeklinde ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Tiroid parametrelerinde görünür sınıf etkisi tespit edilmiştir:

- ΔTSH: Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p = 0.280).
- ΔfT4: Her iki grupta benzer düzeyde fT4 azalması görülmüştür (p = 0.661).
- ΔfT3: Değişim minimal olup gruplar arası fark anlamsızdır (p = 0.754).
- ΔFT3/FT4 oranı: Her iki grupta da artma eğilimi olmakla birlikte fark anlamlı değildir (p = 0.492).

Bu sonuçlar, tiroid parametrelerindeki değişim etkisinin ilaca özgü farklılıktan çok, SGLT-2 inhibitörlerinin ortak bir mekanizmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 7'de SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrasında ortaya çıkan mutlak değişimlerin (Δ) birbirleriyle olan ilişkileri değerlendirilmiştir. Analiz sonuçları,

tedavinin kilo ve glisemik parametreler ile tiroid hormonları üzerindeki etkilerinin farklı biyolojik kümeler halinde organize olduğunu göstermektedir.

Tablo 7. SGLT-2 İnh. Tedavisi Sonrası Mutlak Değişimlerin Korelasyon Analizi

Birim Fark		△Kilo	△VKİ	△Glukoz	△A1c	△TSH	△fT3	△fT4	△FT3/FT4
△Kilo	r	1	0,989	0,129	0,164	0,050	-0,015	0,068	-0,036
	p	-	**0,000**	0,107	**0,040**	0,529	0,852	0,394	0,651
△VKİ	r	0,989	1	0,112	0,134	0,045	-0,014	0,086	-0,047
	p	**0,000**	-	0,160	0,093	0,571	0,857	0,281	0,560
△Glukoz	r	0,129	0,112	1	0,815	-0,111	-0,049	0,026	-0,020
	p	0,107	0,160	-	**0,000**	0,165	0,537	0,750	0,800
△A1c	r	0,164	0,134	0,815	1	-0,058	-0,052	0,041	-0,053
	p	**0,040**	0,093	**0,000**	-	0,467	0,513	0,610	0,511
△TSH	r	0,050	0,045	-0,111	-0,058	1	0,025	-0,125	0,113
	p	0,529	0,571	0,165	0,467	-	0,759	0,118	0,156
△fT3	r	-0,015	-0,014	-0,049	-0,052	0,025	1	0,157	0,639
	p	0,852	0,857	0,537	0,513	0,759	-	**0,048**	**0,000**
△fT4	r	0,068	0,086	0,026	0,041	-0,125	0,157	1	-0,626
	p	0,394	0,281	0,750	0,610	0,118	**0,048**	-	**0,000**
△FT3/FT4	r	-0,036	-0,047	-0,020	-0,053	0,113	0,639	-0,62	1
	p	0,651	0,560	0,800	0,511	0,156	**0,000**	**0,000**	-

ΔTSH'nin hiçbir hormon parametresiyle anlamlı ilişkisi yoktur, bu da tiroid ekseninin merkezden çok periferik dönüşüm üzerinden etkilendiğini düşündürmektedir. Tiroid hormonlarındaki değişimin antropometrik ve glisemik değişimlerle ilişkisi saptanmamıştır. Bu, SGLT-2 inhibitörlerinin tiroid hormonları üzerine olan etkisini başka mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmektedir.

Tablo 8'de SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası yüzde değişimlerin (%) korelasyonları incelenmiştir. Bu analiz, mutlak değişim analizinden farklı olarak parametrelerin birbirleriyle olan oransal ilişkilerini ortaya koymaktadır. Bulgular, Tablo 7'deki patern ile büyük ölçüde uyumlu olup biyolojik ilişkileri daha net şekilde pekiştirmektedir. ΔTSH (%), antropometrik, glisemik ve tiroid hormonlarının yüzdesel değişimleriyle anlamlı ilişki göstermemiştir. Tiroid hormonlarındaki yüzde değişimin de antropometrik ve glisemik değişimlerle ilişkisi saptanmamıştır.

Tablo 8. SGLT-2 İnh. Tedavisi Sonrası Yüzde Değişimlerin Korelasyon Analizi

% Değişim		△Kilo	△VKİ	△Glukoz	△A1c	△TSH	△fT3	△fT4	△FT3/FT4
△Kilo	r	1	1,000	0,188	0,206	0,057	-0,025	0,058	-0,069
	p	-	**0,000**	**0,018**	**0,009**	0,478	0,753	0,472	0,390
△VKİ	r	1,000	1	0,188	0,206	0,057	-0,025	0,058	-0,069
	p	**0,000**	-	**0,018**	**0,009**	0,478	0,753	0,472	0,390
△Glukoz	r	0,188	0,188	1	0,776	-0,100	-0,073	-0,009	-0,060
	p	**0,018**	**0,018**	-	**0,000**	0,336	0,364	0,910	0,451
△A1c	r	0,206	0,206	0,776	1	-0,088	-0,042	-0,028	-0,022
	p	**0,009**	**0,009**	**0,000**	-	0,273	0,602	0,725	0,786
△TSH	r	0,057	0,057	-0,100	-0,088	1	0,062	-0,049	-0,069
	p	0,478	0,478	0,336	0,273	-	0,437	0,539	0,387
△fT3	r	-0,025	-0,025	-0,073	-0,042	0,062	1	0,124	0,674
	p	0,753	0,753	0,364	0,602	0,437	-	0,120	**0,000**
△fT4	r	0,058	0,058	-0,009	-0,028	-0,049	0,124	1	-0,618
	p	0,472	0,472	0,910	0,725	0,539	0,120	-	**0,000**
△FT3/FT4	r	-0,069	-0,07	-0,060	-0,022	-0,07	0,674	-0,618	1
	p	0,390	0,390	0,451	0,786	0,387	**0,000**	**0,000**	-

Tablo 9'da tiroid parametrelerinin mutlak değişimleri üzerine VKİ ve HbA1c'deki değişimlerin regresyon analizi incelenmiştir.

Tablo 9. Tiroid Parametrelerindeki Değişim Üzerine VKİ ve HbA1c Değişimlerinin Regresyon Analizi

Model		Unstandardized Coefficients B	Std. Error	Standardized Coefficients Beta	t	Sig.
ΔTSH	(Constant)	,189	,073		2,578	,011
	ΔVKİ	,026	,038	,054	,671	,503
	ΔA1c	-,025	,031	-,066	-,811	,419
ΔfT3	(Constant)	-0,069	0,046		-1,491	0,138
	ΔVKİ	-0,002	0,024	-0,008	-0,094	0,925
	ΔA1c	-0,012	0,02	-0,051	-0,635	0,527
ΔfT4	(Constant)	0,085	0,018		4,83	0
	ΔVKİ	0,009	0,009	0,082	1,018	0,31
	ΔA1c	0,003	0,008	0,03	0,37	0,712
ΔFT3/FT4	(Constant)	-,249	,051		-4,915	,000
	ΔVKİ	-,014	,026	-,043	-,537	,592
	ΔA1c	-,006	,022	-,024	-,293	,770

Model 1 – Bağımlı değişken: ΔTSH

Ne ΔVKİ ne de ΔHbA1c ΔTSH üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildir (p = 0.503 ve p = 0.419).

Model 2 – Bağımlı değişken: ΔfT3

Her iki bağımsız değişken de ΔfT3'ü anlamlı şekilde etkilememektedir (p = 0.925 ve p = 0.527).

Model 3 – Bağımlı değişken: ΔfT4

ΔVKİ (p = 0.310) ve ΔHbA1c (p = 0.712) ΔfT4 üzerinde anlamlı etkide bulunmamaktadır.

Model 4 – Bağımlı değişken: ΔFT3/FT4

Her iki değişkenin de ΔFT3/FT4 oranına etkisi anlamsızdır (p = 0.592 ve p = 0.770).

Tablo 10'da tiroid parametrelerinin yüzde değişim oranları üzerine VKİ ve HbA1c'deki yüzde değişim oranlarının regresyon analizi incelenmiştir.

Tablo 10. Tiroid Parametrelerindeki Yüzde Değişim Oranları Üzerine VKİ ve HbA1c Yüzde Değişim Oranlarının Regresyon Analizi

Model		Unstandardized Coefficients B	Std. Error	Standardized Coefficients Beta	t	Sig.
ΔTSH (%)	(Constant)	5,885	3,548		1,659	,099
	ΔVKİ %	,549	,572	,078	,959	,339
	ΔA1c %	-,214	,168	-,104	-1,275	,204
ΔfT3 (%)	(Constant)	-3,189	1,593		-2,002	0,047
	ΔVKİ %	-0,054	0,257	-0,017	-0,212	0,833
	ΔA1c %	-0,035	0,075	-0,038	-0,466	0,642
ΔfT4 (%)	(Constant)	6,749	1,468		4,599	0
	ΔVKİ %	0,192	0,237	0,066	0,81	0,419
	ΔA1c %	-0,036	0,07	-0,042	-0,511	0,61
ΔFT3/FT4(%)	(Constant)	-12,027	2,282		-5,270	,000
	ΔVKİ %	-,302	,368	-,067	-,822	,413
	ΔA1c %	-,011	,108	-,008	-,097	,923

Model 1 – Bağımlı değişken: ΔTSH(%)

Ne ΔVKİ(%) ne de ΔHbA1c(%) ΔTSH(%) üzerinde anlamlı bir etki göstermemektedir ($p = 0.339$ ve $p = 0.204$). TSH yüzdesel yanıtı metabolik değişimlerle öngörülememektedir.

Model 2 – Bağımlı değişken: ΔfT3(%)

ΔVKİ(%) ve ΔHbA1c(%) fT3 yüzdesel değişimini anlamlı biçimde etkilememektedir ($p = 0.833$ ve $p = 0.642$).

Model 3 – Bağımlı değişken: ΔfT4(%)

Her iki değişkenin ΔfT4(%) üzerinde anlamlı katkısı yoktur ($p = 0.419$ ve $p = 0.610$).

Model 4 – Bağımlı değişken: ΔFT3/FT4(%)

ΔVKİ(%) ve ΔHbA1c(%), ΔFT3/FT4(%) üzerinde bir etkiye sahip değildir ($p > 0.40$).

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada ötiroid tip 2 diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımı öncesi ve en az 6 ay sonrası tiroid fonksiyonlarındaki değişim ve bunların kilo ile vücut kitle indeksindeki değişimle olan ilişkisi retrospektif olarak karşılaştırıldı. Yapılan analizde en az 6 ay SGLT-2 inhibitörü kullanımı sonunda TSH ve fT4'de istatistik olarak anlamlı düşüş saptanırken, fT3 ve FT3/FT4 oranında istatistik olarak anlamlı yükselme saptandı. Belirgin glisemik kontrol ve anlamlı kilo kaybı görüldü. Karşılaştırmalı analizlerde ise tiroid fonksiyonlarındaki değişimin kilodaki ve glisemik değişimden bağımsız olduğu tespit edildi.

Diyabetes mellitus ve tiroid hastalıkları, ortak patofizyolojik mekanizmalar ve paylaşılan risk faktörleri nedeniyle birbirini karşılıklı olarak etkileyen endokrin bozukluklardır. Aşikar ve subklinik hipotiroidi çoğunlukla insülin direnci, dislipidemi ve kardiyovasküler komplikasyon riskinde artışla; hipertiroidi ise artmış hepatik glukoz üretimi ve belirgin glisemik dalgalanma ile ilişkilidir[76]. Bununla birlikte son yıllardaki çalışmalarda, biyokimyasal olarak ötiroid kabul edilen bireylerde dahi referans aralığı içindeki tiroid parametrelerindeki değişimlerin insülin direnci, metabolik sendrom, obezite ve NAFLD/MAFLD gibi kronik metabolizma bozukluklarıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür[5,6,54,55].

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyorenal koruma ve kilo kaybı sağladığı çeşitli çalışmalar ile belirtilmiş olsa da, tiroid fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur[8,9]. Okada ve ark., 2023 yılında yayınladıkları çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanan 40 diyabetik hasta ile kullanmayan 72 diyabetik hastayı karşılaştırmıştır[12]. Çalışmamıza benzer şekilde SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta fT3 ve FT3/FT4 oranında anlamlı yükseklik, fT4'de anlamlı düşüklük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tedavi sonrası TSH'de anlamlı düşüş saptanmışken Okada ve ark.'ın çalışmasında SGLT-2 inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında TSH'de fark görülmemiştir. Okada ve ark.'ın çalışması kesitsel retrospektif olarak planlanmıştır ve 65 yaşın üstündeki hastalar da çalışmalarına dahil edilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü kullanan 158 hasta olması çalışmamızın tahmin hassasiyetini artırmaktadır.

Mart 2025'te Sanjari ve ark.'ın yayınladığı çalışmada prediyabetik ve diyabetik 44 hasta empagliflozin başlanması sonrası 3 ay boyunca prospektif olarak takip edilmiştir[77]. Çalışmada total tiroid hormon değerleri ölçülmüş olup tedavi sonrası total T3 ve total T3/T4 oranında anlamlı artış tespit edilmiştir. Ortalama TSH'de düşüş saptanmakla birlikle istatistik anlamlılık görülmemiştir. Buna karşın total T4 seviyelerinde anlamlı olmayan bir artış raporlanmıştır. Ayrıca, total T3'deki değişimin kilodaki değişimle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda serbest tiroid hormon düzeyleri ölçülmüş olup empagliflozin kullanan 76 hastada en az 6 ay tedavi sonrası fT3'te istatistik anlamlılığa eğilim gösteren (p:0,058) bir yükseliş, FT3/FT4 oranında anlamlı bir artış, fT4 düzeyinde ise anlamlı düşüş görülmüştür. Empagliflozin kullanan grupta TSH'de Sanjari ve ark.'ın çalışmasına benzer şekilde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Fakat tüm SGLT-2 inhibitörü kullananlar bir arada incelendiğinde TSH ve fT4'te anlamlı düşüş, fT3 ve FT3/FT4 oranında anlamlı yükseliş saptanmıştır. Ayrıca, bizim çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü kullanan hastaların tiroid hormonlarındaki değişimleri ile kilo ve glisemik iyileşmeler arasında istatistik anlamlıklık görülmemiştir. Çalışmamızda empagliflozin ve dapagliflozin kullanan gruplar karşılaştırıldığında tiroid fonksiyonlarındaki değişimde anlamlı fark olmayıp örneklem boyutundaki artışa bağlı bunun bir grup etkisi olduğu düşünülebilir. Sanjari ve ark.'ın çalışmasında prediyabetik hastaların da bulunması, örneklem boyutundaki fark ve total hormon düzeylerinin ölçülmüş olması iki çalışma arasındaki farklılıkları açıklayabilir.

Sarode ve ark.'ın gerçekleştirdiği bir rat modelinde, hipotiroidi ve diyabet tablosu oluşturulduktan sonra bir gruba 4 hafta boyunca dapagliflozin verilmiş ve tiroid fonksiyonlarındaki değişim incelenmiştir[11]. Dapagliflozin verilen gruplarda T3'te anlamlı artış, T4 ve TSH'de anlamlı düşüş saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hem dapagliflozin kullanan gruba, hem tüm SGLT-2 kullanan hastalara bakıldığında tedavi sonrası fT4 ve TSH'de anlamlı düşüş, FT3/FT4 oranında anlamlı yükseklik görülmüştür. Dapagliflozin kullanan 60 kişide fT3 değerinde anlamlılığa meyil gösteren bir yükseklik (p: 0,081) olup, SGLT-2 inhibitörü kullanan tüm hastalara bakıldığında tedavi sonrası anlamlı fT3 artışı saptanmıştır.

Obeziteli bireylerde artan leptin seviyelerinin hipofizden TSH salınımını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca obeziteli bireylerde T3 düzeylerinin artış gösterdiği,

bunun artmış DIO aktivitesini gösteren bir kompanzasyon mekanizması olduğu bildirilmiştir[55]. Fakat obezitede adipoz dokuda azalan TSH ve tiroid hormon reseptör sayıları sebebiyle edinilmiş tiroid hormon direnci mevcuttur. Kilo kaybıyla birlikte TSH ve T3 düzeyleri düşüş gösterir[55]. Bizim çalışmamızda hastalarda tedavi sonrası anlamlı kilo kaybı görülmüş fakat kilo kaybı ve VKİ'deki değişim ile tiroid hormonlarındaki değişimde bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda T3'te düşüş değil, aksine yükselme görülmüştür. Bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin tiroid fonksiyonları üzerine etkilerinin, kilo verdirici etkilerinden bağımsız olduğuna işaret etmektedir.

DIO enzimleri T4'ten aktif T3 dönüşümünden sorumludur. Bu enzimlerdeki polimorfizmler sonucunda periferik dokuda tiroid hormon dönüşümünün azalmasının kilo artışı ve insülin direnci ile ilişkisi olduğu çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur[78,79]. FT3/FT4 oranı, periferik DIO aktivitesinin indirekt bir ölçümü olarak kabul edilir[56]. Çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda FT3/FT4 oranında artış görülmüştür. Ayrıca bir rat modelinde SGLT-2 inhibitörü kullanımının DIO gen ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir[10]. Bu bilgiler ışığında SGLT-2 inhibitörlerinin DIO aktivitesini artırarak periferik tiroid hormon etkisini belirginleştirdiği söylenebilir. Bu mekanizma, SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik regülasyon ve kilo verdirici etkilerine katkı sağlıyor olabilir.

Ötiroid hastalarda FT3/FT4 oranının düşük olmasının artmış kardiyovasküler risk ve mortalite ile ilişkili olduğu farklı çalışmalar ile gösterilmiştir[80-82]. SGLT-2 inhibitörleri, belirgin kardiyovasküler koruma sağlamaları sebebiyle artmış risk profili olan tip 2 diyabetli hastalarda erken tedavi seçenekleri arasında yer almaktadırlar. Bu ilaçların kardiyovasküler koruma etkileri için birçok mekanizma öne sürülmüş olsa da, tamamen açıklanabilmiş değildir[83]. Çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının FT3/FT4 oranını artırdığı görülmektedir. Ayrıca, Zhao ve ark. yaptıkları çalışmada ötiroid diyabetik hastalarda FT3/FT4 oranındaki düşüklüğün diyabetik böbrek hastalığı için bağımsız risk faktörü olduğu göstermiştir[84]. SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik böbrek hastalığı üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir ve diyabetten bağımsız kronik renal yetmezlik tedavisinde endikedirler. Bizim çalışmamızda da hastaların kreatinin

ve eGFR değerlerinde en az 6 aylık takipte kötüleşme görülmemiştir. SGLT-2 inhibitörlerinin DIO aktivitesini ve hücresel düzeyde T4'den T3 dönüşümünü artırmaları, bu ilaçların kardiyorenal koruma mekanizmalarından biri olabilir.

SGLT-2 inhibitörlerinin NAFLD/MAFLD üzerine iyileştirici etkileri olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur[85]. Tiroid hormonlarına karşı duyarsızlaşmanın NAFLD/MAFLD ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[6,54]. Resmetirom etken maddesi NAFLD/MAFLD tedavisinde ilk endikasyon almış moleküldür ve tiroid hormonlarının hepatik hücrede etki göstermesini sağlayan TR-beta reseptörlerine yüksek selektif bir parsiyel agonisttir[86]. Resmetirom, tiroid hormonlarına karşı azalmış duyarlılığın bulunduğu ortamda tiroid reseptörlerine karşı agonistik etki gösterir. SGLT-2 inhibitörleri de, DIO aktivitesini ve dolaşımda bulunan T3'ü artırarak ortamdaki tiroid hormon etkisini artırıyor ve böylece NAFLD/MAFLD iyileştirici etki gösteriyor olabilir.

Diğer antidiyabetik ilaçlardan metforminin tiroid fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda metforminin aşikar ve subklinik hipotiroidik hastalarda TSH üzerine düşürücü etkisi olduğu gösterilmişken T4 ve T3 üzerine anlamlı etki görülmediği; ötiroid hastalarda ise tiroid parametreleri üzerine belirgin etki görülmediği belirtilmiştir[87,88]. GLP-1 reseptör agonistlerinin tiroid parametrelerine olan etkisine bakıldığında ise kilo verdirici etkileriyle bağımlı olarak TSH'de düşüş sağladıkları, T4 ve T3'de ise belirgin değişim yapmadıkları tanımlanmıştır[89,90]. Bizim hastalarımızın tamamı ötiroid olup 84%'ü metformin tedavisi almaktaydı, GLP-1 reseptör agonisti kullanan hasta bulunmamaktaydı. Hastalarımız ötiroid iken tüm tiroid parametrelerinde değişim meydana gelmiş olması ve bu değişimin kilo kaybı ile ilişkisinin bulunmaması, SGLT-2 inhibitörlerinin kendilerine has bir mekanizma ile bunu gerçekleştirdiklerini düşündürmektedir.

Literatürde SGLT-2 inhibitörlerinin tiroid fonksiyonları üzerine etkisini inceleyen çok sayıda makale olmayıp, tiroid parametrelerindeki değişimin glisemik ve kilo değişimi ile ilişkisinin bizim çalışmamızdaki kadar detaylı incelendiği başka bir yayına rastlanmamıştır. Ayrıca bizim çalışmamızdaki örneklem boyutu, mevcut çalışmalara göre tahmin hassasiyetini artırmaktadır. Retrospektif planlanan

çalışmamızda hastaların kan örneklerini günün hangi saatinde verdikleri, ilaçlarını her gün düzenli kullandıkları kesin olarak saptanamamaktadır. Ayrıca meydana gelen değişimler tiroid bezi hacmindeki değişim ile karşılaştırılamamıştır. Bunlar çalışmamızın güçsüz yönüdür. Bu sebeple SGLT-2 inhibitörlerinin tiroid parametreleri üzerine etkilerini inceleyen daha kapsamlı ve uzun dönem çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir. Çalışmamızın bu konuda gelecek daha geniş, çok merkezli çalışmalara ışık tutacağını düşünüyoruz.

SONUÇLAR

Bu çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin tiroid parametreleri üzerine etkileri ile bu etkilerin kilo ve glisemik değişimle olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin grup etkisi olarak en az 6 aylık tedavi sonrası TSH ve fT4'de anlamlı düşüş, fT3 ve FT3/FT4 oranında anlamlı artış meydana getirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, bu değişikliklerin kilo, vücut kitle indeksi ve glisemik değişimden bağımsız meydana geldiği ortaya konmuştur.

Çalışmamız ve literatür birlikte incelendiğinde, SGLT-2 inhibitörlerinin DIO aktivitesini artırarak diyabetik hastalarda azalmış olan periferik tiroid hormon etkisini belirginleştirdiği yorumu yapılabilir. Bu mekanizma, SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik regülasyon ve kilo verdirici etkilerine katkı sağlıyor olabilir. Ayrıca bu etki, SGLT-2 inhibitörlerinin henüz tam açıklanamamış kardiyorenal koruma mekanizmalarından biri olabilir. Klinisyenlerin SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken bu etkileri göz önünde bulundurmaları önerilebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları dolayısıyla SGLT-2 inhibitörlerinin tiroid parametreleri üzerine olan etkilerinin çok merkezli, prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile teyit edilmesine ihtiyaç vardır. Ayrıca bu ilaçların aşikar ve subklinik hipotiroidisi olan hastalardaki etkilerinin değerlendirilmesi, bu ilaçların klinik uygulamadaki rollerini de genişletebilir. Çalışmamızın bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara bir temel oluşturacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. Endocrinol Metab (Seoul). 2021 Oct;36(5):952-964. doi: 10.3803/EnM.2021.1198. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34674502; PMCID: PMC8566136.
2. Guan B, Chen Y, Yang J, Yang W, Wang C. Effect of Bariatric Surgery on Thyroid Function in Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. Obes Surg. 2017 Dec;27(12):3292-3305. doi: 10.1007/s11695-017-2965-2. PMID: 29039052.
3. Tee SA, Tsatlidis V, Razvi S. The GLP-1 receptor agonist exenatide reduces serum TSH by its effect on body weight in people with type 2 diabetes. Clin Endocrinol (Oxf). 2023 Oct;99(4):401-408. doi: 10.1111/cen.14901. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36843143.
4. Tjørve E, Tjørve KM, Olsen JO, Senum R, Oftebro H. On commonness and rarity of thyroid hormone resistance: a discussion based on mechanisms of reduced sensitivity in peripheral tissues. Med Hypotheses. 2007;69(4):913-921. doi:10.1016/j.mehy.2006.12.056
5. Laclaustra M, Moreno-Franco B, Lou-Bonafonte JM, et al. Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated With Diabetes and Metabolic Syndrome. Diabetes Care. 2019;42(2):303-310. doi:10.2337/dc18-1410
6. Lai S, Li J, Wang Z, Wang W, Guan H. Sensitivity to Thyroid Hormone Indices Are Closely Associated With NAFLD. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:766419. Published 2021 Nov 5. doi:10.3389/fendo.2021.766419
7. Lv, Fang et al. “Sensitivity to thyroid hormone and risk of components of metabolic syndrome in a Chinese euthyroid population.” Journal of diabetes vol. 15,10 (2023): 900-910. doi:10.1111/1753-0407.13441
8. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. Front Med (Lausanne). 2021 Dec 20;8:777861. doi: 10.3389/fmed.2021.777861. PMID: 34988095; PMCID: PMC8720766.
9. Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. Obes Rev. 2018 Dec;19(12):1630-1641. doi: 10.1111/obr.12755. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30253050.
10. Yang X, Liu Q, Li Y, Tang Q, Wu T, Chen L, Pu S, Zhao Y, Zhang G, Huang C, Zhang J, Zhang Z, Huang Y, Zou M, Shi X, Jiang W, Wang R, He J. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1α signalling pathway. Adipocyte. 2020 Dec;9(1):484-494. doi: 10.1080/21623945.2020.1807850. PMID: 32835596; PMCID: PMC7469612.
11. Effect of Antidiabetic drug on thyroid function and vascular dysfunction in diabetic rat with methimazole induced hypothyroidism. ISSN: 2349-6002 Volume: 9 Issue: 6 Page No: 405-410 https://ijirt.org/Article?manuscript=157253

12. Okada S, Isoda A, Hoshi H, Okada J, Okada K, Yamada E, Saito T, Watanabe T, Kikkawa K, Ohshima K. The ratio of free triiodothyronine to free thyroxine is regulated differently in patients with type 2 diabetes mellitus treated and not treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. Diabetes Metab Syndr. 2023 Jan;17(1):102704. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102704. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36621107.
13. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. [Updated 2025 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/
14. Fancy T, Gallagher D, Hornig J. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43(2):221–227.
15. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. Clin Anat. 2012;25(1):19-31. doi:10.1002/ca.21220
16. Gendeh, H., Rosdi, N. F., & Mohamad Yunus, M. R. (2024). Post-tracheostomy bleeding: A case report on a rare variation of the inferior thyroid artery. Cureus, 16(9), e69242. https://doi.org/10.7759/cureus.69242
17. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/
18. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. [Updated 2025 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/
19. Beynon, Marianne E, and Kathryn Pinneri. “An Overview of the Thyroid Gland and Thyroid-Related Deaths for the Forensic Pathologist.” Academic forensic pathology vol. 6,2 (2016): 217-236. doi:10.23907/2016.024
20. Lange, J., et al. (2024). 15.11: Anatomical atlas – endocrine system. In General human anatomy (Lange et al.). Medicine LibreTexts, 2022, from: https://med.libretexts.org/Bookshelves/Anatomy_and_Physiology/Human_Anatomy_(Lange_et_al.)/15%3A_Endocrine_System/15.11%3A_Anatomical_Atlas_-_Endocrine_System
21. Hall, John E.. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th international edition,. 14 Philadelphia: Elsevier, 2021. Text
22. Coscia, Francesca et al. “The structure of human thyroglobulin.” Nature vol. 578,7796 (2020): 627-630. doi:10.1038/s41586-020-1995-4
23. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. 8, Iodine. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222323/
24. Michael B. Zimmermann, Iodine Deficiency, Endocrine Reviews, Volume 30, Issue 4, 1 June 2009, Pages 376–408, https://doi.org/10.1210/er.2009-0011

25. Häggström, M. (2014). Medical gallery of Mikael Häggström 2014. WikiJournal of Medicine, 1(2). https://doi.org/10.15347/wjm/2014.008
26. Bruno Di Jeso, Peter Arvan, Thyroglobulin From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology, Endocrine Reviews, Volume 37, Issue 1, 1 February 2016, Pages 2–36, https://doi.org/10.1210/er.2015-1090,
27. Silveira JC, Kopp PA. Pendrin and anoctamin as mediators of apical iodide efflux in thyroid cells. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015;22(5):374-380. doi:10.1097/MED.0000000000000188
28. Yoshida A, Hisatome I, Taniguchi S, et al. Mechanism of iodide/chloride exchange by pendrin. Endocrinology. 2004;145(9):4301-4308. doi:10.1210/en.2004-0048
29. Ruf J, Carayon P. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase. Arch Biochem Biophys. 2006;445(2):269-277. doi:10.1016/j.abb.2005.06.023
30. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; September 2, 2015.
31. Friesema, E. C., Jansen, J., Jachtenberg, J. W., Visser, W. E., Kester, M. H., & Visser, T. J. (2008). Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. Molecular endocrinology (Baltimore, Md.), 22(6), 1357–1369. https://doi.org/10.1210/me.2007-0112
32. Refetoff S. Thyroid Hormone Serum Transport Proteins. [Updated 2023 Mar 10]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285566/
33. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. Endocrinol Metab (Seoul). 2021;36(5):952-964. doi:10.3803/EnM.2021.1198
34. Bernal J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function. [Updated 2022 Jan 14]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549/
35. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. Endocr Rev. 2010;31(2):139-170. doi:10.1210/er.2009-0007
36. Brent, Gregory A. “Mechanisms of thyroid hormone action.” The Journal of clinical investigation vol. 122,9 (2012): 3035-43. doi:10.1172/JCI60047
37. Mullur, Rashmi et al. “Thyroid hormone regulation of metabolism.” Physiological reviews vol. 94,2 (2014): 355-82. doi:10.1152/physrev.00030.2013
38. Liu H, Peng D. Update on dyslipidemia in hypothyroidism: the mechanism of dyslipidemia in hypothyroidism. Endocr Connect. 2022;11(2):e210002. Published 2022 Feb 7. doi:10.1530/EC-21-0002

39. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/
40. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. Circulation. 2007;116(15):1725-1735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326
41. Pirahanchi Y, Toro F, Jialal I. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/
42. Fonseca TL, Correa-Medina M, Campos MP, et al. Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression. J Clin Invest. 2013;123(4):1492-1500. doi:10.1172/JCI61231
43. Minakhina S, De Oliveira V, Kim SY, Zheng H, Wondisford FE. Thyroid hormone receptor phosphorylation regulates acute fasting-induced suppression of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(39):e2107943118. doi:10.1073/pnas.2107943118
44. Häggström, M. (2009). Thyroid system [Diagram]. Wikimedia Commons. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thyroid_system.svg
45. van der Spoel E, Roelfsema F, van Heemst D. Within-Person Variation in Serum Thyrotropin Concentrations: Main Sources, Potential Underlying Biological Mechanisms, and Clinical Implications. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:619568. Published 2021 Feb 24. doi:10.3389/fendo.2021.619568
46. Razvi S, Jabbar A, Addison C, et al. Variation in the reference range limits of thyroid function tests and association with the prevalence of levothyroxine treatment. Eur J Endocrinol. 2023;188(2):lvad016. doi:10.1093/ejendo/lvad016
47. Płaczkowska, Sylwia et al. "Establishing laboratory-specific reference intervals for TSH and fT4 by use of the indirect Hoffman method." PloS one vol. 17,1 e0261715. 7 Jan. 2022, doi:10.1371/journal.pone.0261715
48. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Çalışma Grubu. (2025). Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu (2025 baskısı). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
49. Dumitrescu AM, Korwutthikulrangsri M, Refetof S. Impaired Sensitivity to Thyroid Hormone: Defects of Transport, Metabolism, and Action. [Updated 2023 Apr 23]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279066/
50. Refetoff, S., DeWind, L. T., & DeGroot, L. J. (1967). Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: Possible target organ refractoriness to thyroid hormone. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 27(2), 279–294.
51. Refetoff, S., & Dumitrescu, A. M. (2007). Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: Genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. Best Practice &

Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 21(2), 277–305. https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.03.005

52. Pappa, T., & Refetoff, S. (2021). Resistance to thyroid hormone beta: A focused review. Frontiers in Endocrinology, 12, 656551. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.656551
53. Dutta, D., Jain, R., Roy, A., Ghosh, S, Mukhopadhyay, S., & Chowdhury, S. (2012). Spectrum of thyroid hormone resistance. Thyroid Research and Practice, 9(2), 64–67. https://doi.org/10.4103/0973-0354.96060
54. Gökmen, F. Y., Ahbab, S., Ataoğlu, H. E., Türker, B. Ç., Çetin, F., Türker, F., et al. (2016). FT3/FT4 ratio predicts non-alcoholic fatty liver disease independent of metabolic parameters in patients with euthyroidism and hypothyroidism. Clinics, 71(4), 221–225. https://doi.org/10.6061/clinics/2016(04)08
55. Biondi B. (2010). Thyroid and obesity: an intriguing relationship. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 95(8), 3614–3617. https://doi.org/10.1210/jc.2010-1245
56. Okada, J., Isoda, A., Hoshi, H., Watanabe, T., Yamada, E., Saito, T., et al. (2021). Free triiodothyronine/free thyroxine ratio as an index of deiodinase type 1 and 2 activities negatively correlates with casual serum insulin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrine Journal, 68(10), 1237–1240
57. Jin, Q., Huang, G., Tian, X., Shu, Y., Tusongtuoheti, X., Mao, Y., et al. (2023). High free triiodothyronine, and free-triiodothyronine-to-free-thyroxine ratio are associated with metabolic syndrome in a euthyroid employee population: The Zhejiang Zhenhai study. Endocrine Connections, 12(5), e220424. https://doi.org/10.1530/EC-22-0424
58. Reinehr, T., & Andler, W. (2008). Thyroid hormones and their relation to weight status. Hormone Research, 70(1), 51–57. https://doi.org/10.1159/000129678
59. American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2024). 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes—2024. Diabetes Care, 47(Suppl. 1), S20–S42. https://doi.org/10.2337/dc24-S002
60. Galicia-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences, 21(17), 6275. https://doi.org/10.3390/ijms21176275
61. Lakhtakia, R. (2013). The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos University Medical Journal, 13(3), 368–370. https://doi.org/10.12816/0003257
62. Karamanou, M., Protogerou, A., Tsoucalas, G., Androutsos, G., & Poulakou-Rebelakou, E. (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World Journal of Diabetes, 7(1), 1–7. https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i1.1
63. International Diabetes Federation. (2024). IDF Diabetes Atlas, 11th ed.: Diabetes estimates (20–79 years). Brussels: International Diabetes Federation.
64. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B., Tuomilehto, J., & TURDEP-II Study Group (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes

in Turkish adults. European journal of epidemiology, 28(2), 169–180. https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5

65. Satman, I., Bayirlioglu, S., Okumus, F., Erturk, N., Yemenici, M., Cinemre, S., Gulfidan, G., Arga, K. Y., D Merih, Y., Issever, H., & TURDEP-II Study Group (2023). Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Turkiye. European journal of epidemiology, 38(3), 313–323. https://doi.org/10.1007/s10654-022-00960-8
66. World Health Organization. (2023). Diabetes. WHO fact sheet / NCD key facts. Geneva: World Health Organization.
67. Sonmez, A., Yumuk, V., Haymana, C., et al. (2019). Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Obesity Study). Obesity facts, 12(2), 167–178. https://doi.org/10.1159/000496624
68. Galicia-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences, 21(17), 6275. https://doi.org/10.3390/ijms21176275
69. DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes, 58(4), 773–795. https://doi.org/10.2337/db09-9028
70. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD). (2024). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2024. Ankara: TEMD Yayınları
71. Eyth E, Zubair M, Naik R. Hemoglobin A1C. [Updated 2025 Jun 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549816/
72. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2024). 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes care, 47(Suppl 1), S158–S178. https://doi.org/10.2337/dc24-S009
73. Liao, H. W., Saver, J. L., Wu, Y. L., Chen, T. H., Lee, M., & Ovbiagele, B. (2017). Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ open, 7(1), e013927. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013927
74. Bethel, M. A., Patel, R. A., Merrill, P., Lokhnygina, Y., Buse, J. B., Mentz, R. J., Pagidipati, N. J., Chan, J. C., Gustavson, S. M., Iqbal, N., Maggioni, A. P., Öhman, P., Poulter, N. R., Ramachandran, A., Zinman, B., Hernandez, A. F., Holman, R. R., & EXSCEL Study Group (2018). Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. The lancet. Diabetes & endocrinology, 6(2), 105–113. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6
75. Li, X., Zhang, Q., Zhu, L., Wang, G., Ge, P., Hu, A., & Sun, X. (2021). Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal, and major safety outcomes in heart failure: A meta-analysis of

randomized controlled trials. International journal of cardiology, 332, 119–126. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.03.077

76. Biondi, B., Kahaly, G. J., & Robertson, R. P. (2019). Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. Endocrine reviews, 40(3), 789–824. https://doi.org/10.1210/er.2018-00163
77. Sanjari, M., Sadeghi, N., Amirkhosravi, L., Hadavizadeh, M., Naghibzadeh-Tahami, A., & Safi, Z. (2025). Effect of Empagliflozin on Serum Levels of Thyroid Hormones Among Prediabetic and Diabetic Patients. International journal of endocrinology, 2025, 9920286. https://doi.org/10.1155/ije/9920286
78. Wang, X., Chen, K., Zhang, C., Wang, H., Li, J., Wang, C., Teng, W., Shan, Z., & Lai, Y. (2021). The Type 2 Deiodinase Thr92Ala Polymorphism Is Associated with Higher Body Mass Index and Fasting Glucose Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. BioMed research international, 2021, 9914009. https://doi.org/10.1155/2021/9914009
79. Zhang, X., Sun, J., Han, W., Jiang, Y., Peng, S., Shan, Z., & Teng, W. (2016). The Type 2 Deiodinase Thr92Ala Polymorphism Is Associated with Worse Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of diabetes research, 2016, 5928726. https://doi.org/10.1155/2016/5928726
80. Gao, S., Ma, W., Huang, S., Lin, X., & Yu, M. (2021). Predictive Value of Free Triiodothyronine to Free Thyroxine Ratio in Euthyroid Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. Frontiers in endocrinology, 12, 708216. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.708216
81. Wang, S., Wang, Y., Sun, S., Li, F., Zhao, W., Li, X., Ye, M., Niu, Y., & Wu, X. (2024). Free triiodothyronine to free thyroxine ratio as a marker of poor prognosis in euthyroid patients with acute coronary syndrome and diabetes after percutaneous coronary intervention. Frontiers in endocrinology, 15, 1322969. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1322969
82. Yuan, D., Zhang, C., Jia, S., Liu, Y., Jiang, L., Xu, L., Zhang, Y., Xu, J., Xu, B., Hui, R., Gao, R., Gao, Z., Song, L., & Yuan, J. (2021). Predictive value of free triiodothyronine (FT3) to free thyroxine (FT4) ratio in long-term outcomes of euthyroid patients with three-vessel coronary artery disease. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD, 31(2), 579–586. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.10.011
83. Preda, A., Montecucco, F., Carbone, F., Camici, G. G., Lüscher, T. F., Kraler, S., & Liberale, L. (2024). SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. Cardiovascular research, 120(5), 443–460. https://doi.org/10.1093/cvr/cvae047
84. Zhao, X., Sun, J., Xin, S., & Zhang, X. (2023). Predictive Effects of FT3/FT4 on Diabetic Kidney Disease: An Exploratory Study on Hospitalized Euthyroid Patients with T2DM in China. Biomedicines, 11(8), 2211. https://doi.org/10.3390/biomedicines11082211
85. Ong Lopez, A. M. C., & Pajimna, J. A. T. (2024). Efficacy of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on hepatic fibrosis and steatosis in non-alcoholic fatty liver disease: an updated

systematic review and meta-analysis. Scientific reports, 14(1), 2122. https://doi.org/10.1038/s41598-024-52603-5

86. Jamal, F., Elshaer, A., Odeh, N. B., Alatout, M. H., Shahin, T., Worden, A. R., Albunni, H. N., Lizaola-Mayo, B. C., Jayasekera, C. R., Chascsa, D. M. H., Vargas, H. E., & Aqel, B. A. (2025). Resmetirom in the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Steatohepatitis. Life (Basel, Switzerland), 15(8), 1306. https://doi.org/10.3390/life15081306
87. Lupoli, R., Di Minno, A., Tortora, A., Ambrosino, P., Lupoli, G. A., & Di Minno, M. N. (2014). Effects of treatment with metformin on TSH levels: a meta-analysis of literature studies. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 99(1), E143–E148. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2965
88. Amirabadizadeh, A., Amouzegar, A., Mehran, L., & Azizi, F. (2023). The effect of metformin therapy on serum thyrotropin and free thyroxine concentrations in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Scientific reports, 13(1), 18757. https://doi.org/10.1038/s41598-023-43266-9
89. Kupnicka, P., Król, M., Żychowska, J., Łagowski, R., Prajwos, E., Surówka, A., & Chlubek, D. (2024). GLP-1 Receptor Agonists: A Promising Therapy for Modern Lifestyle Diseases with Unforeseen Challenges. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 17(11), 1470. https://doi.org/10.3390/ph17111470
90. Capuccio, S., Scilletta, S., La Rocca, F., Miano, N., Di Marco, M., Bosco, G., Di Giacomo Barbagallo, F., Scicali, R., Piro, S., & Di Pino, A. (2024). Implications of GLP-1 Receptor Agonist on Thyroid Function: A Literature Review of Its Effects on Thyroid Volume, Risk of Cancer, Functionality and TSH Levels. Biomolecules, 14(6), 687. https://doi.org/10.3390/biom14060687