

**Modül 24.4**

**Metabolik Sendromda Hastalık Modifiye Edici Olarak İlaçlar: Paradigma Değişimi**

**Joelle Singer Dr,**

**Diyabet Tıp Merkezi,**

**Tel Aviv, İsrail**

**María D. Ballesteros Pomar, Dr, PhD,**

**Endokrinoloji ve Beslenme,**

**Endokrinoloji ve Beslenme Departmanı,**

**Complejo Asistencial de León,**

**Leon, 24001, İspanya**

**Öğrenim Hedefleri**

- Metabolik Sendromun ilaç tedavisinden ne beklediğimizi tanımlanması;
- Metabolik Sendromu etkileyen farklı ilaçları gözden geçirme ve bunların klinik sonuçlarını anlama;
- Metabolik Sendromun önlenmesi ve tedavisinde ilaç müdahalesinin katkısını anlama.

**İçindekiler**

1. Metabolik Sendrom için ideal ilaç nedir?

1.1 Metabolik sendromun varlığını ayrı bir durum olarak ele almak

1.2 Metabolik sendromun bilinen patofizyolojisinin ele alınması

1.3 Her ilacın pleiotropik etkilerinin ele alınması

1.4 Tedaviye bağlılığın ele alınması

2. Metabolik Sendrom tedavisinde kullanılan ilaçlar

## 2.1 İlaçlardan elde edilen klinik sonuçlar

### 2.1.1 Obezite

#### 2.1.1.1 Orlistat

#### 2.1.1.2 Fentermin-topiramamat (PHEN/TPM)

#### 2.1.1.3 Naltrekson-bupropion

#### 2.1.1.4 Liraglutid

#### 2.1.1.5 Semaglutid

## 2.2 Hiperlipidemi

### 2.2.1 Kan kolesterolünün yönetimi

### 2.2.2 Hipertrigliserideminin yönetimi

## 2.3 İnsülin Direnci ve Bozulmuş Glikoz Metabolizması

## 3. Yaşam tarzı müdahalesi, ilaç tedavisi ve bariatrik cerrahinin maliyet etkinliği

## 4. Özet

## 5. Referanslar

### **Anahtar mesajlar**

- Metabolik sendromun tedavisinde, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları önlemek ve genel mortaliteyi azaltmak için her bir bileşeni ayrı ayrı ele alınmalıdır;
- Her ilacın tüm metabolik etkilerinin ve güvenlik profilinin dikkate alınmasına ihtiyaç vardır;
- Sodyum glikoz taşıyıcı inhibitörleri tip 2 ve glukagon benzeri peptid reseptörü agonistleri, metabolik hastalıklarda hastalık modifiye ediciler olarak kabul edilebilir;
- Metabolik sendromun gelişim evreleri müdahale seçimini etkileyebilir.

### **1. Metabolik Sendrom (MS) için İdeal İlaç Nedir?**

#### **1.1 Metabolik Sendromun Varlığını Ayrı Bir Varlık Olarak Ele Almak**

Metabolik sendromun (MS) gelişiminin altında yatan temel faktörler, karın içi yağ dağılımı ile beraber olan obezite ve insülin direncidir. MS'in, bileşenlerinin her birine kıyasla prediktif değeri hakkında tartışmalar vardır, ancak MS'in her bir bileşenini ele alma ihtiyacı konusunda fikir birliği vardır (1, 2).

MS'e yol açan çevresel faktörler iyi bilinmesine rağmen (kalori alımında artış, vücut ağırlığında artış, doymuş yağ alımında artış, azalan fiziksel aktivite), genetik faktörler belirsizdir ve özellikle ilaçların geliştirilmesini engelleyebilmektedir. MS için ilaçların geliştirilmesindeki diğer sınırlayıcı faktör, MS'li pek çok hastanın hâlihazırda MS için yeni ajanlarla yapılan klinik deneylerde kafa karıştırıcı olan ilaçlarla tedavi ediliyor olmasıdır (3).

## **1.2 Metabolik Sendromun Bilinen Patofizyolojisinin Ele Alınması**

Endotel disfonksiyonuna yol açan insülin direnci ve obezite, ilaç tedavisinin hedefleridir ve şimdiye kadar ilaç geliştirmenin ana yolakları olmuştur. İnsülin direncini azaltan metformin, bozulmuş glukoz metabolizmasının (diyabet ve daha az ölçüde prediyabet) tedavisinde tercih edilen ilaçlardan biridir, ancak halen aydınlatılmayan bazı hücresel mekanizmalara sahiptir. Mitokondriden süperoksit üretimini azaltması, diyabetik hastalarda hem diyabet komplikasyonlarını hem de mortaliteyi azaltmadaki yararlı yönlerini açıklamak için ortak bir yol olabilir. UKPDS çalışmasının uzun vadeli sonuçlarının aksine, 13 randomize kontrollü çalışmadan (toplam 13.000'den fazla hastayı içeren) veri toplayan yeni bir büyük meta-analiz, yazarlar diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı ölüm riski veya kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riski üzerinde ve kalp krizi, inme ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler durumların gelişme riski üzerinde metforminin hiçbir etkisinin olmadığını bulmuşlardır (4). Bu çalışma, çok iyi kabul görmüş bir tedavinin bile her zaman "ideal ilaç" kriterlerini karşılamadığını ve koruyucu hekimlikte kullanılan bir ilacın etkinliği konusunda eleştirel bir göze ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır. Son on yılda, obezite ve diyabet alanlarında kilo durumunu, glisemi düzeyini, kardiyovasküler riski, böbrek yetmezliğini ve yağlı karaciğeri etkileyen yeni geliştirilen ilaçlar hastalık modifiye edici olarak kabul görmektedir. Bunlar sodyum glikoz taşıyıcı inhibitörleri, glukagon benzeri peptid-1(GLP-1) reseptör agonistleri (GLP1-

RA) ve daha yakın zamanda bulunan ikili etkiye sahip glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) ve GLP1-Ras idir (5).

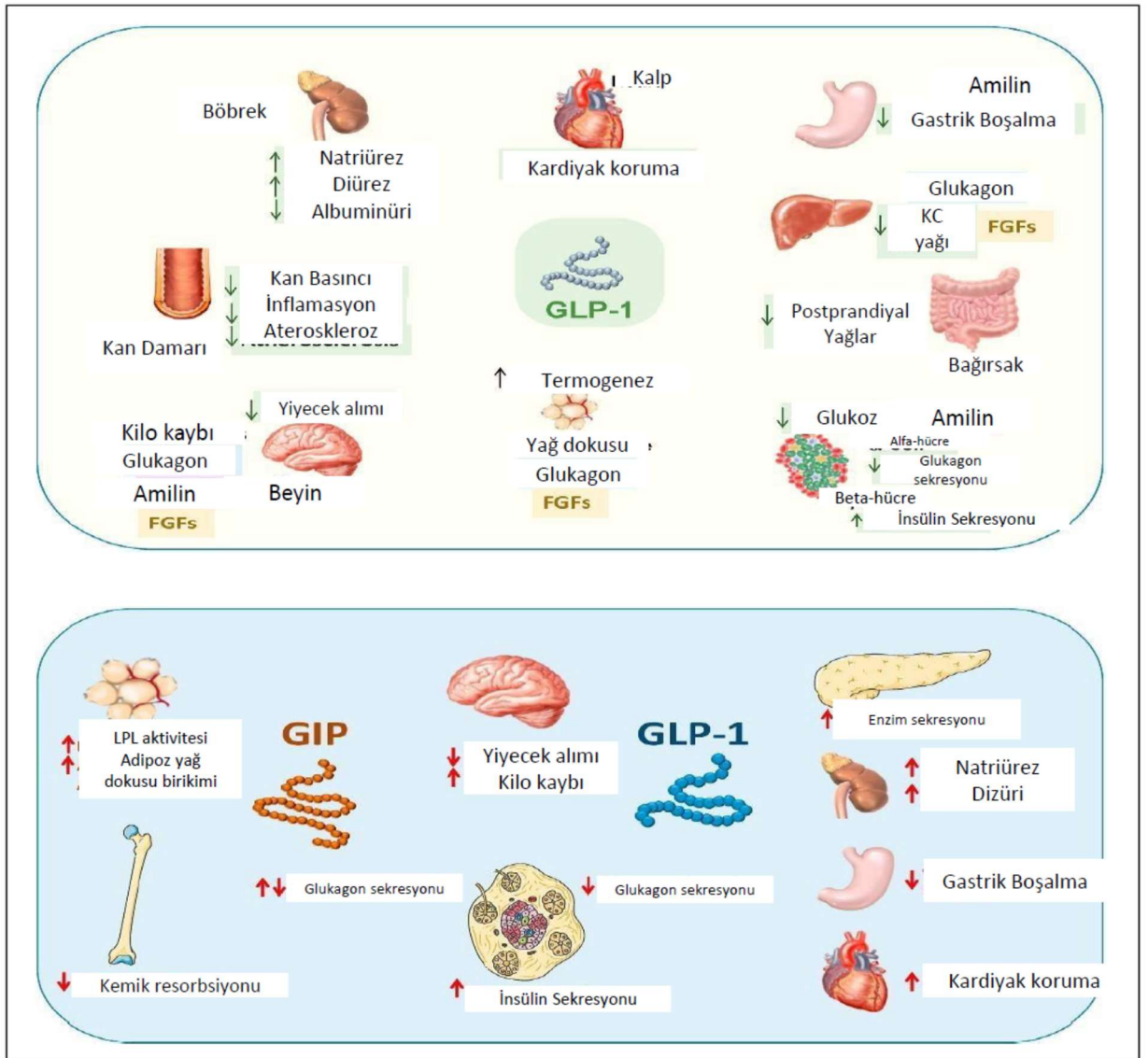
Bu ilaçlar, MS'li kişilerde çoklu etkileriyle metabolik hastalıklarda tedavi paradigmasını değiştirdi. Kardiyovasküler risk ve kalp yetmezliğinin önlenmesi üzerindeki mekanik etkiler tam olarak anlaşılammıştır ve ventriküler ön ve art yüklerde iyileşme ile birlikte kardiyak metabolizmada iyileşme, kardiyak fibroz ve nekrozda azalmayı içerir (5). Preklinik ve klinik veriler, GLP1-RA'nın yararlı etkisinin, farklı organ seviyelerinde doğrudan ve dolaylı olarak ortak aterom veya nekroz yolları üzerinde ortaya çıktığını göstermektedir (6).

Obezitenin polijenitesi, bir fizyolojik yolu hedeflemeyi zorlaştırır. İlaç geliştirme hedeflerinde obezite ve özellikle abdominal obezite yer almaktadır. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) 5 farklı obezite önleyici ilacı onaylamıştır: orlistat (Xenical, Alli), phentermine-topiramate (Qsymia), naltrexone-bupropion (Contrave), liraglutide (Saxenda) ve semaglutide (Rybelsus) yeni bir uzun etkili GLP1-RA. Geliştirme aşamasında olan diğer obezite önleyici ilaçlar; ikili etkiye sahip GIP GLP-1 agonisti olan tirzepatid ve aktivin reseptörü tip 2'ye (ACTRII) bağlanan tamamen insan monoklonal bir antikör olan bimagrumab; iskelet kası büyümesini negatif olarak düzenleyen doğal ligandların hareketlerini engeller (7).

### **1.3 Her İlacın Pleiotrofik Eylemlerini Ele Alma**

MS tedavisi için ideal ilaç, MS'in her bir bileşenini iyileştirmeli, kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskini her bir bileşenini tedavi ettiği bilinen ilaçlardan daha fazla azaltmalı ve iyi bir güvenlik profiline sahip olmalıdır. Koruyucu hekimlik ile uğraştığımız için güvenlik profili çok güçlü olmalı ve "Zarar verme" kriterleri dikkate alınmalıdır. MS'in bileşenleri ve patogenetik mekanizmaları ve bunun klinik etkileri göz önüne alındığında, MS tedavisinin aşağıdakileri içereceğini anlıyoruz: a) Abdominal obezitenin tedavisi; b) İnsülin direncinin tedavisi; c) Sendromda yer alan risk faktörlerinin her biri için tedavi; d) Kardiyovasküler ve renal hastalık sonuçlarının birlikte tüm nedenlere bağlı ölümlerde iyileşme. MS tedavisi için aday ilaçlar, kilo verdiren ilaçlar, insülin direncini artıran ilaçlar, lipit profili ve kan basıncı iyileştirmekle birlikte glukoz homeostazını da iyileştiren ilaçlardır. MS'in belirli bir bileşeni (yani obezite, hipertansiyon, hiperkoagulabilite, hiperlipidemi, diyabet) için bir ilaç kullanıldığında, MS'in diğer bileşenlerinde bozulmaya

yol açmadan bu özel bileşene fayda sağlamalıdır. Günümüzde GLP1 reseptörü analogları ve ikili etkiye sahip GIP GLP-1 reseptörü agonistleri, kardiyovasküler sonuçlar üzerinde de olumlu bir etki ve iyi bir güvenlik profili ile kilo kaybı için çok iyi adaylardır. Bunlar, SGLT2 inhibitörleri ve metformin ile diyabet tedavisinde tercih edilen ilaçlardır ve kullanımları kardiyovasküler olayları, özellikle kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışları ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltır. Hem GLP1 reseptörü agonistleri hem de SGLT2 inhibitörleri, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda aterosklerotik majör komorbiditeleri, MACE'yi (miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm) benzer bir dereceye kadar azaltır; SGLT2 inhibitörleri ile birlikte kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı ve böbrek hastalığının ilerlemesini önlemede daha belirgin bir etkiye sahiptir.



Şekil 1 .GLP-1 ve GIP'in pleiomorfik etkileri (8).

#### 1.4 Tedaviye Uyumun Ele Alınması

Birçok metabolik bozukluğu tedavi etme ihtiyacı, polifarmasi kullanımını gerektirir. Polifarmasi, ilaç etkileşimi riskini artırır ve karmaşık bir tedavi planına bağlılık zaman vadede zordur. Hipertansiyon tedavisine uyum, günde tek doz kullanıldığında çoklu günlük dozlara göre daha iyi olmaktadır (9). Sabit doz basit tablet antidiyabetik ve antihipertansif kombinasyonları da mevcuttur ve tedaviye uyumu artırır. Diyabet ve hipertansiyon alanında, ilaçların farklı etki biçimleri, sinerjistik bir glikoz veya kan basıncını düşürme etkisine sahip olabilir. Bu sinerjistik eylemler, Tablo 1'de gösterildiği gibi polipillerin (10) geliştirilmesi için temel oluşturur.

Pek çok patolojik mekanizma üzerinde etkili olan ve yine de iyi bir güvenlik profiline sahip olan "metabolik harika hap", bir araştırma ve tartışma konusudur ve MS'in patofizyolojisini daha iyi anladıkça umarız ortaya çıkacaktır.

**Tablo 1****MS komponentlerinin tedavisinde kullanılan sabit doz tek tablet/enjeksiyon kombinasyonları**

<b>Tablet/enjeksiyon kalemi †</b>	<b>İçerikler</b>
Glucovance	Metformin+Glibenclamide
Metaglip	Metformin+Glipizide
Avandamet	Metformin+Rosiglitazone*
Copetact Actoplusmet	Metformin+Pioglitazone
Eucreas	Metformin+Vidalgliptin
Janumet	Metformin+Sitagliptin
Prandimet	Metformin+Repaglinide
Vascace Plus	Cilazapril+Hydrochlrothiazide
Exforge	Amlodipine+Valsartan
Xultophy/Soliqua	Uzun etkili insulin (Degludec/Glargine) + GLP1 analogları (Liraglutide/Lixisenatide)
Xig-duo/Jardiance-duo/Invokamet	SGLT2 inhibitörleri (Dapa/Empa/Cana gliflozin) +Metformin
Glyxambi	SGLT2 inhibitor (Empagliflozin)+DPP4 inhibitörü (Linagliptin)

† Marka isimleri farklı ülkelerde değişiklik gösterebilir

\* Rosiglitazone bazı ülkelerde satıştan kaldırılmıştır

Çoklu ilaç ya da kombinasyon tedavisi; uyumu arttırmanın yanı sıra istenmeyen olayların sıklık ve şiddetini azaltmak, enjeksiyon kolaylığı sağlamak (kalem tipi ya da enjeksiyon sıklığı), uygulama yolu (per os ya da subkütan) ve spesifik bir tedavinin kalıcılığını sağlamak için kullanılan yaklaşımlardan biridir.

MS için ideal ilaç gelişiminde halen birçok değişiklik mevcuttur, ilaç tedavisinde ortaya çıkacak olasılıklar gözden geçirilecektir.

## 1. Metabolik Sendrom Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

### 2.1. İlaçların Klinik Sonuçları

MS her komponentinin ilaç tedavisi gözden geçirilecek ve diğer komponentleri üzerindeki etkileri ile uzun dönem riskleri tariflenecektir.

#### 2.1.1 Obezite

##### 2.1.1.1 Orlistat

Orlistat tedavisinin, diyet tedavisi ve yaşam tarzı değişikliğine ek olarak kilo verme ve fazla kilo ile ilişkili kardiyovasküler faktörleri azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.

‘Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects’ study (XENDOS) çalışması, bazalde normal ya da bozulmuş glukoz toleransı (NGT, IGT) olan obez hastalarda yapılmış olup; bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda tip 2 diyabet insidansında plaseboya göre 37% azalma olduğunu göstermiştir. (Fig.2)

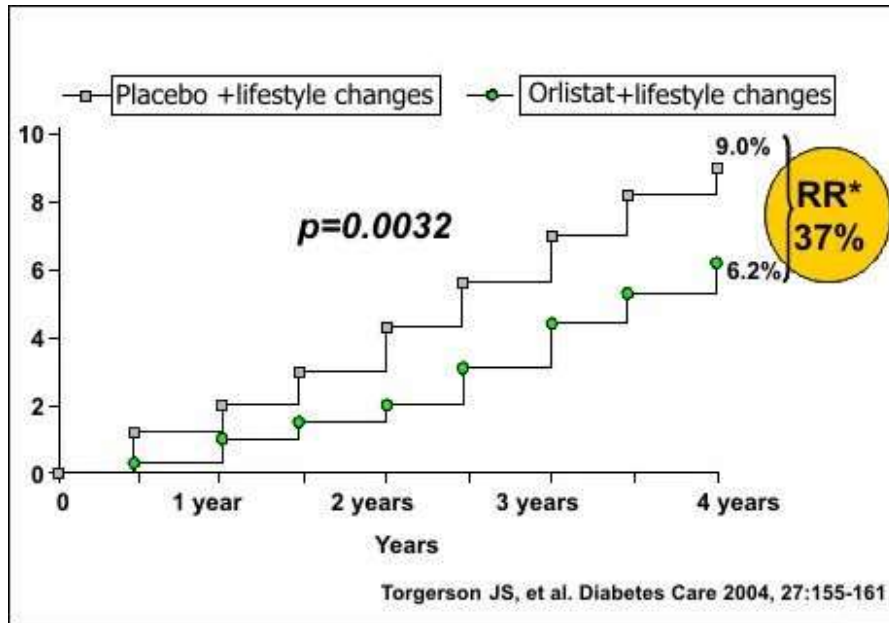


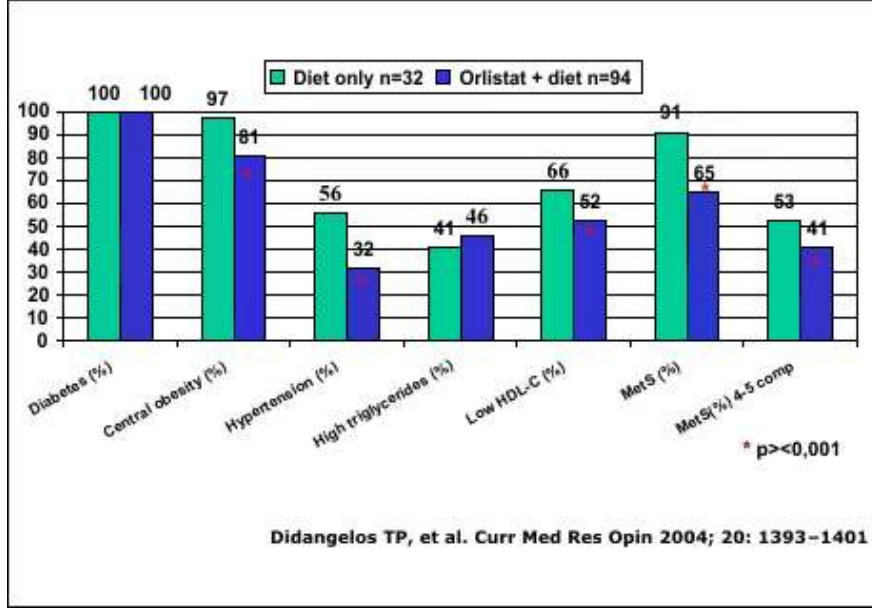
Fig. 2 Xenical obezlerde diyabet önleme çalışması (Xenical in the prevention



of diabetes in obese subjects (XENDOS)): obez hastalarda tip 2 diyabetin önlenmesi için yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak orlistat kullanımının randomize çalışması (13).

Orlistat, kilo vermenin yanı sıra MS diğer komponentlerin üzerinde de faydalı etkileri mevcuttur; total kolesterol, LDL kolesterol, kan basıncında azalma ile klinik çalışmalarda koroner kalp hastalığı riskinde iyileşme (13). Orlistat ile insulin duyarlılığında iyileşme, yaşam tarzı değişikliği aracılığıyla kilo kaybı ile iyileşmeye göre üstün değildir.

'ORListat and CARdiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes' (ORLICARDIA) çalışmasında diyabet ve MS'i olan hastalarda 6 ay boyunca orlistat ile hipokalorik diyet kombinasyonunun MS tanı kriterlerini karşılayan hasta oranını %35, oysa yalnız hipokalorik diyet uygulayanlarda %9 azalttığı saptanmıştır. (**Fig. 3**).



**Fig. 3** ORLlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIabetes (ORLICARDIA) study (14).

Orlistat MS için iyi bir ilaç olsa da uzun süreli kullanımı gastrointestinal etkileri nedeniyle kısıtlanmakta ve yüksek devamsızlık oranlarına neden olmaktadır.

#### 2.1.1.2 Phentermine-topiramate (PHEN/TPM)

SEQUEL çalışması randomize, placebo kontrollü faz 3 uzatma çalışmasıdır. Seçilen 866 uygun kişi ile uzatma çalışmasına devam edilmiştir; PHEN/TPM ile tedavi edilenler plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha fazla  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$ ,  $\geq 20\%$  kilo kaybı elde etmiş ve plaseboya göre kardiyovasküler-metabolik değişkenlerde iyileşme sağlamıştır(15).

Başlıca yan etkileri sinir sistemi ilişkilidir (tat alma bozukluğu, parestezi, ağız kuruluğu, dikkat bozukluğu, irritabilite, hipoestezi, konstipasyon ve sersemlik).

Güncel bir derlemede PHEN/TPM etkinliği ve güvenilirliği özetlenmiş ve etkinliğinin doz bağımlı olduğu ve kullanım kısıtlılığının başlıca sinir sistemi ilişkili yan etkileri dolayısıyla olduğunun üzerinde durulmuştur (16).

#### 2.1.1.3 Naltrexone-bupropion

Bu ilaç kombinasyonu santral sinir sisteminin iki bölgesinde- mezolimbik ödül yolağında ve hipotalamik açlık sisteminde etkili olup uzamış salınımlı formülasyonu kullanılmaktadır.

Ortalama kilo kaybı %5.4 olup iki ilacın kombinasyonu kilo verme üzerinde sinerjistik etkiye sahiptir. Ana yan etkisi gastrointestinal ve sinir sistemi üzerine olup randomize kontrollü çalışmalarda genellikle plasebodan anlamlı olarak daha fazladır. Naltrexone-bupropion'un kardiyovasküler riski arttırdığına dair bir bulgu yoktur. Kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki faydalı etkisi kilo kaybı miktarı ile ilişkilidir (17).

#### **2.1.1.4 Liraglutide**

Liraglutide, iştahı ve kalori alımını azaltan bir GLP-1 reseptör analogudur. Hem tip 2 diyabette hem de diyabet olmayan obezite tedavisinde kullanılır. Obezite tedavisindeki günlük subkutan enjeksiyon dozu (3 mg/gün), tip 2 diyabet (1,8 mg/gün) tedavisindeki doza göre daha yüksektir. 3mg'lık günlük doz, vücut ağırlığını plaseboya göre 4-6 kg daha fazla azaltır. Ana yan etkiler gastrointestinal sisteme aittir ve ciddi yan etkiler değildir. SCALE çalışması ve bu çalışma ile bağlantılı devam çalışmasında; verilen kilo miktarıyla ilişkili olarak kan basıncında ve kan lipid seviyelerinde iyileşmeler ile uyku apnesi üzerinde yararlı etkiler olduğu gösterilmiştir. Birçok post hoc analiz, irksal alt gruplarda ve bariatrik cerrahi sonrası hastalarda benzer sonuçlar göstermiştir. Liraglutide'in kardiyovasküler güvenliği LEADER çalışmasında, tip 2 diyabetli ve artmış kardiyovasküler riski olan hasta popülasyonunda değerlendirilmiş, primer birleşik sonlanımda %13, kardiyovasküler mortalitede ise %22 azalma olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçları diyabeti olmayan obezite hastalarına uyarlayıp uyarlayamayacağımız bilinmemektedir. Liraglutide (Saxenda), orlistat ve semaglutide ile karşılaştırılmış, kilo kaybı üzerine etkisinin orlistata kıyasla daha fazla, semaglutide kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (18).

#### **2.1.1.5 Semaglutid**

Semaglutid de, ilk olarak bir anti-diyabetik ilaç olarak onay aldıktan sonra, yakın zamanda, obezitenin tedavisi için onaylanmış bir GLP1-RA'dır. Benzer şekilde, obezite tedavisinde daha yüksek dozlar kullanılmaktadır. Haftada bir kez 2.4 mg semaglutid kullanımının yaşam tarzı değişikliği ile karşılaştırıldığı 68 haftalık bir çalışma düzenlenmiş, vücut kitle indeksi  $\geq 30$  veya  $\geq 27$  olup ek olarak 1 veya daha fazla kilo ilişkili ek hastalığı bulunan 1961 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada, plaseboya kıyasla semaglutid kolunda vücut ağırlığında klinik olarak anlamlı daha fazla azalma olduğu (%14.9'a karşı %2,4 kilo

kaybı), ancak özellikle mide bulantısı ve ishal olmak üzere gastrointestinal yan etkileri nedeniyle ilacın plasebodan daha sık (%4,5'e karşı %0,8) kesildiği görülmüştür. Kardiyovasküler risk faktörlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında bir iyileşme olduğu saptanmıştır.

Semaglutid'in neden olduğu kilo kaybı mekanizmaları arasında, azalan enerji alımının yanı sıra, iştahta ve önlenemez yeme isteğinde azalma, daha kontrollü yeme ve yağlı, enerjisi yoğun yiyeceklerle beslenme tercihinde azalma bulunmaktadır (21).

Bu ilaç, halihazırda piyasadaki FDA onaylı en yeni anti-obezite ilacıdır (Haziran 2021) ve oral kullanılan formu, obezite için hâlâ FDA onayını beklemektedir. Ancak tip 2 diyabetli kişilerde kullanımı çoktan onaylanmıştır. (Rybelsus)

## **2.2 Hiperlipidemi**

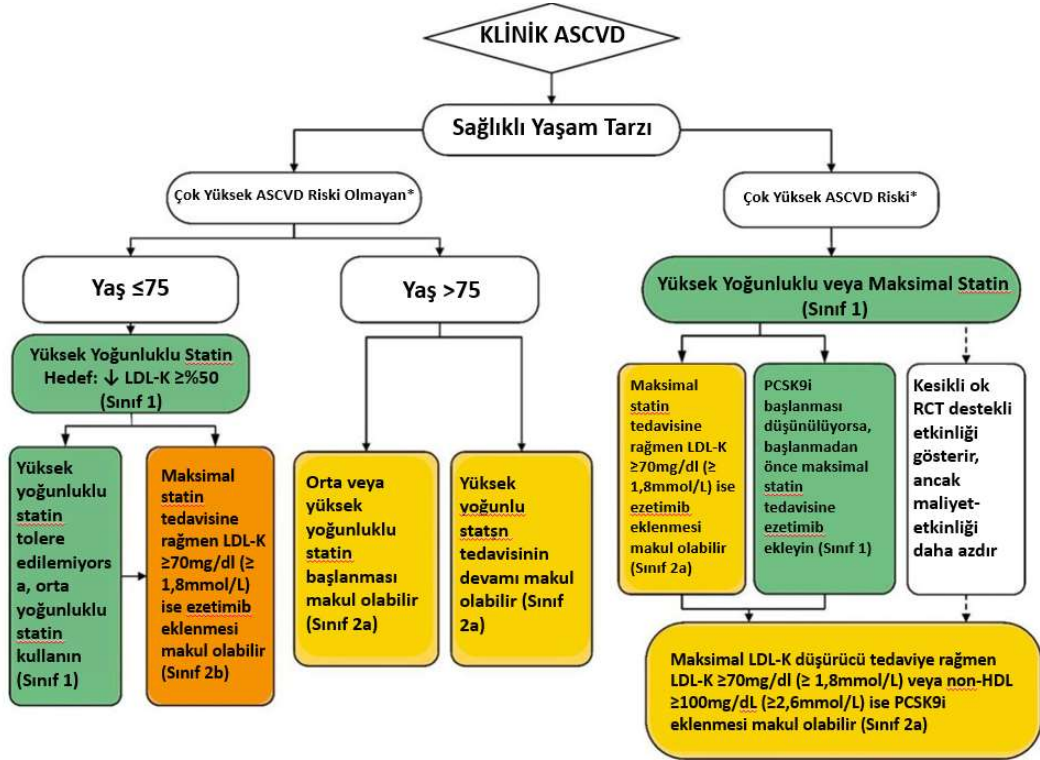
Metabolik Sendrom'da kardiyovasküler olaylar ve ölüm göz önüne alındığında, hem düşük trigliserit seviyelerinin hem de yüksek HDL kolesterol düzeylerinin, tedavi hedefleri arasında olduğu görülmektedir.

### **2.2.1 Kan Kolesterollerinin Yönetimi**

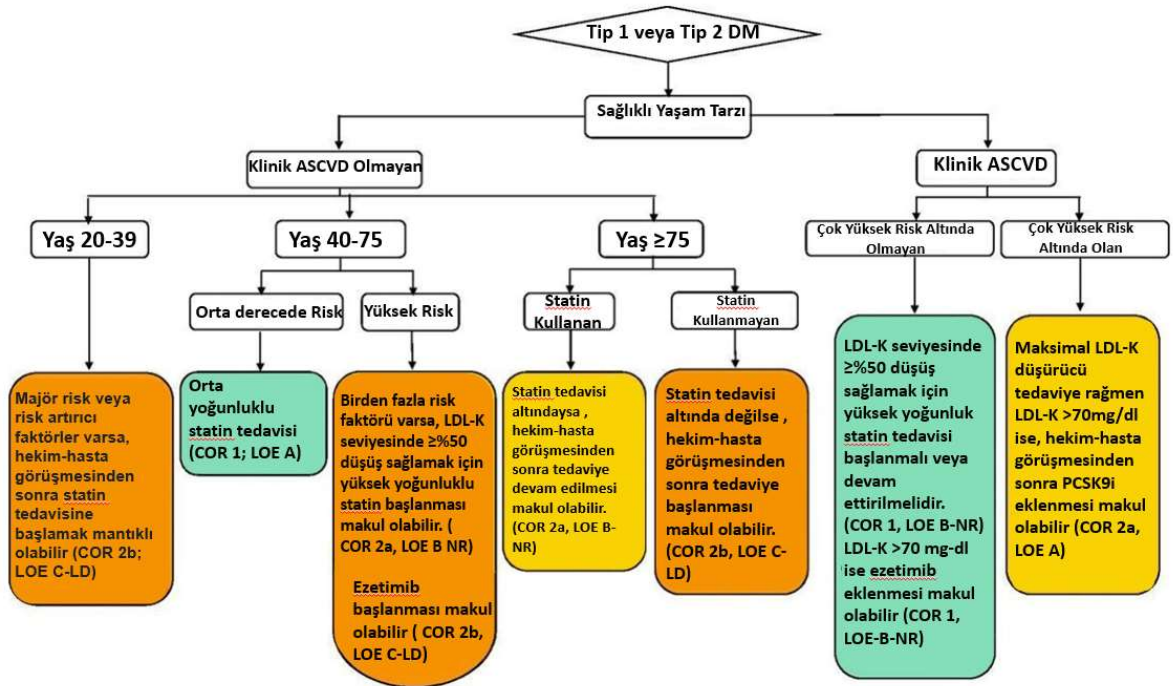
2018'de kan kolesterollerinin yönetimi hakkında uluslararası bir kılavuz yayınlanmış ve Şekil 4'te özetlenmiştir (22).

Aynı grup, diyabeti olan bireylerde LDL kolesterolün (LDL-C) yönetimine ilişkin kılavuz da yayınlamıştır (Şekil 5). Primer koruma için, 40-75 yaş aralığındaki bireylerde orta yoğunluklu statin tedavisi önerilirken, daha yaşlı bireyler ve hasta-klinisyen görüşmesini takiben tahmini riskinin daha yüksek saptanmasına neden olan risk artırıcı faktörleri bulunan kişiler ile kardiyovasküler riski daha yüksek hesaplanan kişilerde yüksek yoğunluklu statin tedavisi tercih edilmesi önerilmektedir. 40 yaş altında veya 75 yaş üzerindeki erişkinlerde statin tedavisinin yararına dair daha az kanıt bulunsa da kullanılması makul olabilir. Diyabetli ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olduğu gösterilen kişiler için yüksek yoğunluklu statin tedavisi önerilmektedir. Bu hastaların çoğu aterosklerotik olaylar açısından çok yüksek risk taşımaktadır ve LDL-K hedefi olarak <70

mg/dL olması bir önerilmektedir. Bu hedefe ulaşılamazsa ezetimib ve/veya bir proprotein dönüştürücü subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörü eklenebilir (23).



Şekil 4 2018 Amerikan kılavuzlarına göre kolesterol yönetimi önerileri



## Şekil 5 2018 Amerikan kılavuzlarına göre diyabette kolesterol yönetimi önerileri

Hem Avrupa hem de Amerika kılavuzları kardiyovasküler sonuçlara odaklanmakla birlikte, farklı risk grup sınıflandırmaları, tedavi eşikleri ve tedavi hedefleri içermektedir. Avrupa kılavuzları, proprotein dönüştürücü subtilisin/keksin tip 9 inhibitörleri (PCSK9is) gibi yeni tedavilerin kullanımında daha liberaldir (24).

### 2.2.2 Hipertrigliseridemi Yönetimi

Hipertrigliseridemi, glukoz metabolizmasındaki bozulmalardan önce görülebilir ve insülinle uyarılan glukozun hücre içine alınımı ile glikojen sentezini inhibe ederek periferik insülin direncinin oluşumuna katkıda bulunur. Öncelikli tedavi, yaşam tarzı müdahalesi ve kilo kaybıdır. Hipertrigliseridemi primer veya sekonder olabilir.

<https://www.ncbi.nlm.nih->

[gov.rproxy.tau.ac.il/pmc/articles/PMC3431581/table/T2/?report=objectonly#:~:text=Causes%20of%20hypertriglyceridemia,Autoimmune%20disorders](https://www.ncbi.nlm.nih.gov.rproxy.tau.ac.il/pmc/articles/PMC3431581/table/T2/?report=objectonly#:~:text=Causes%20of%20hypertriglyceridemia,Autoimmune%20disorders)

Amerikan Endokrin Derneği, 2010 kılavuzunda, hipertrigliseridemini sınıflandırma kriterlerini, Tablo 2'de gösterildiği gibi, eski NCEP ATP III'tekilerden farklı olarak değiştirmiştir.

**Tablo 2**

#### Hipertrigliseridemide Risk Sınıflaması (25)

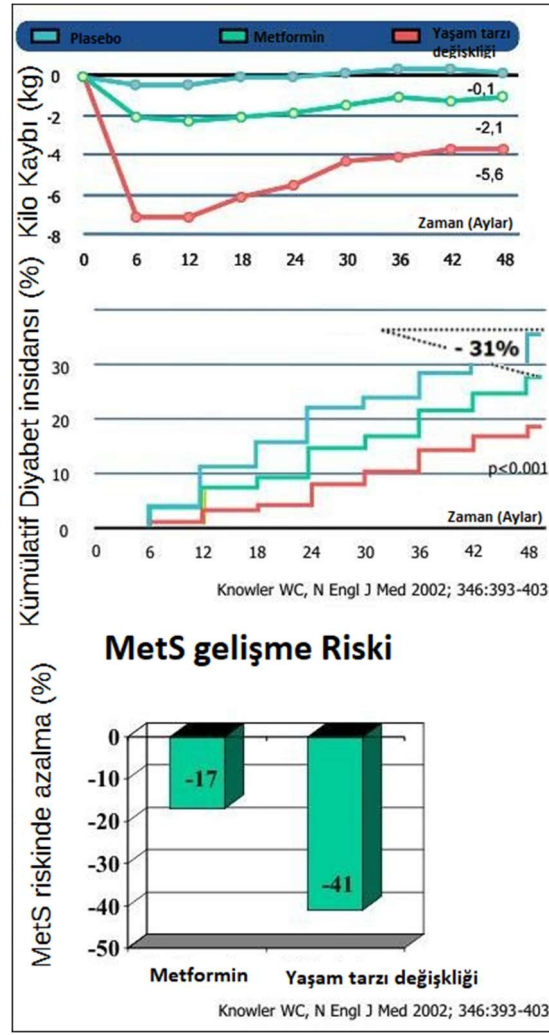
Hipertrigliseridemi	mg/dl	mmol/litre
Normal	<150	<1.7
Sınır (Borderline)	150-199	1.7-2.2
Orta (İlımlı)	200-999	2.3-11.1
Yüksek	1000-1999	11.2-22.3
Çok Yüksek	≥2000	≥ 22.4

1000mg/dl'yi aşan şiddetli hipertrigliseridemi seviyelerinde pankreatit riski nedeniyle, medikal müdahale gerekmektedir (fibrat veya plazmaferez), hafif hipertrigliseridemi seviyelerinde tedavi hedefi, önceki paragrafta açıklandığı gibi yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol düzeyine göre olmalıdır (25).

### **2.3 İnsülin Direnci ve Bozulmuş Glukoz Metabolizması**

Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz metabolizmasına giden yol, sürekli bir süreçtir. Prediyabet, diyabet tanısı için gereken seviyeye ulaşmayan bozulmuş açlık kan şekeri (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak tanımlanır ve diyabet gelişme riskini önemli ölçüde öngörür. Buna ek olarak kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski de diyabet tanısı konulmadan önceki dönemde başlar. Prediyabet süreci, diyabetin önlenmesi için erken müdahale fırsatı sunar. Prediyabetin diyabete ilerlemesini önlemek için yaşam tarzı müdahalesinin yanı sıra metformin, alfa-glukozidaz inhibitörleri ve tiazolidinedionlar kullanılmaktadır (14, 26).

3 yıl süren, çok merkezli iki büyük çalışma olan Finlandiya Diyabet Önleme Çalışması ve Diyabet Önleme Programında (DÖP) (28) (27), bozulmuş glukoz toleransına sahip bireylerde vücut ağırlığının %5-7 azalmasının tip 2 diyabete dönüşüm oranında %58 azalma sağladığı , metformin tedavisinde ise bu azalmanın %31 olduğu rapor edilmiştir (Şekil 6). DÖP çalışmasında, katılımcıların %53'ü başlangıçta metabolik sendrom (MS) tanılı olup, geriye kalan grupta çalışma süresince MS insidansı, yaşam tarzı değişikliği grubunda %41, metformin kullanan grupta ise %17 oranında azalmıştır(29) .



**Şekil 6** ABD Diyabet Üst panel: değişikliği ve kollarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kilo ve diyabet insidansında azalma

Önleme Çalışması. Yaşam tarzı metformin

Alt panel: İki müdahale kolunda (metformin ve yaşam tarzı) MS geliştirme riskinde azalma (26)

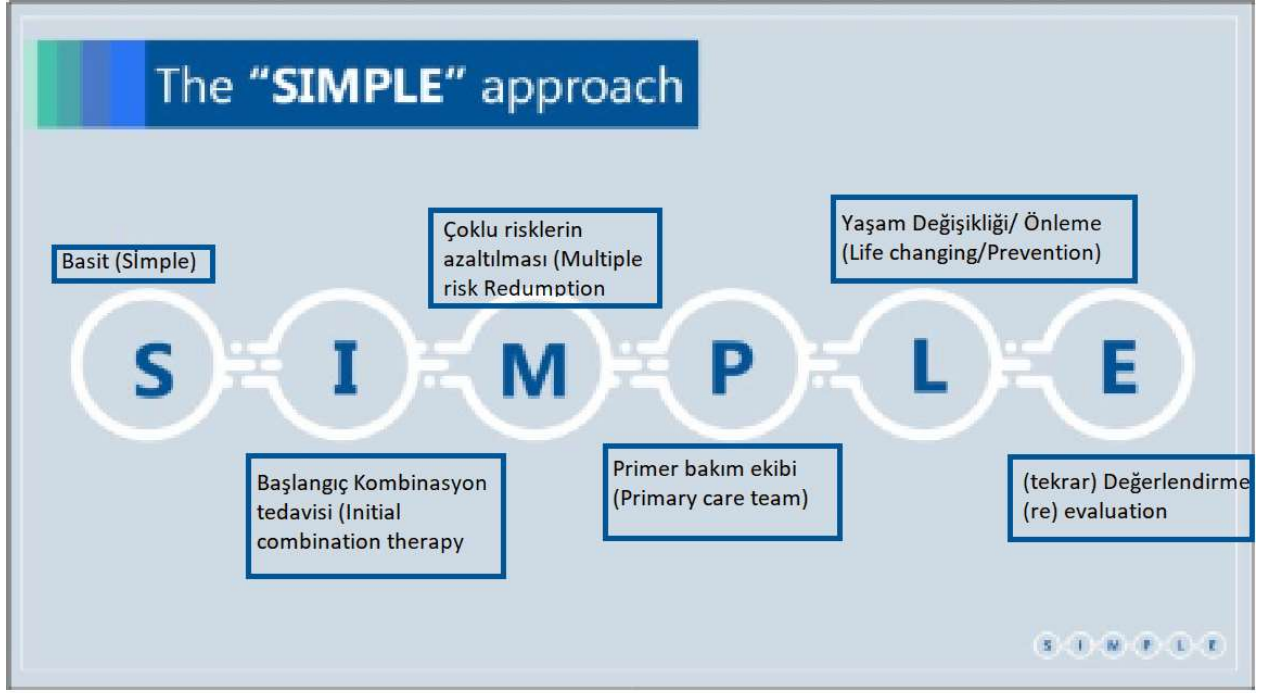
Şu anda tip 2 diyabet için evrensel olarak kabul edilmiş bir tedavi bulunmamaktadır, ancak GLP1 reseptör agonistleri (30) ve sodyum glukoz taşıyıcı 2 inhibitörlerinin glukoz metabolizması üzerindeki çok yönlü etkilerinin yanı sıra, kardiyovasküler risk, renal bozulma, vücut ağırlığı ve hipoglisemi riskinde azalma gibi etkileri nedeniyle tip 2 diyabet tedavisinde erken dönemde tercih edilmelerine yönelik bir eğilim mevcuttur. Hem Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Avrupa Diyabet Araştırma Derneği (EASD) ortak kılavuzları, hem de Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzu, tip 2 diyabetli bireylerin farmakolojik tedavisinde bu yeni ilaçların yer



alması gerektiğini belirtmektedir (31). Anti-diyabetik ilaçların kardiyovasküler sonuçlarına odaklanma ilk olarak FDA tarafından 2008 yılında "Diabetes Mellitus - Tip 2 diabetes mellitus tedavisi için yeni antidiyabetik tedavilerde kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi" ve "Diabetes Mellitus: tedavi ve önleme için gelişen ilaçlar ve terapötik biyolojikler" kılavuzlarında vurgulanmıştır. 2020 "Tip 2 diabetes mellitus: glisemik kontrolü iyileştirmek için yeni ilaçların güvenliğini değerlendirme" taslak kılavuzu tamamlandıktan sonra, 2008 kılavuzunun yerini alacaktır. Elli yıldan daha uzun bir süre önce yapılmış University Group Diabetes Program Çalışması (UGDP)'nda fenformin ile tedavi edilen grupta kardiyovasküler nedenlere bağlı artmış mortalitenin gösterilmesi , antidiyabetik ilaçlara yönelik yeni bir bakış açısı sunarak diyabetli bireylerin tedavisine daha bütüncül ve kişiselleştirilmiş bir şekilde bakmanın yolunu açtı (32). İyi bir glisemik kontrol elde etmenin önündeki engellere bakıldığında, kilo alımı ve hipoglisemik olaylar dikkate alınmalıdır.

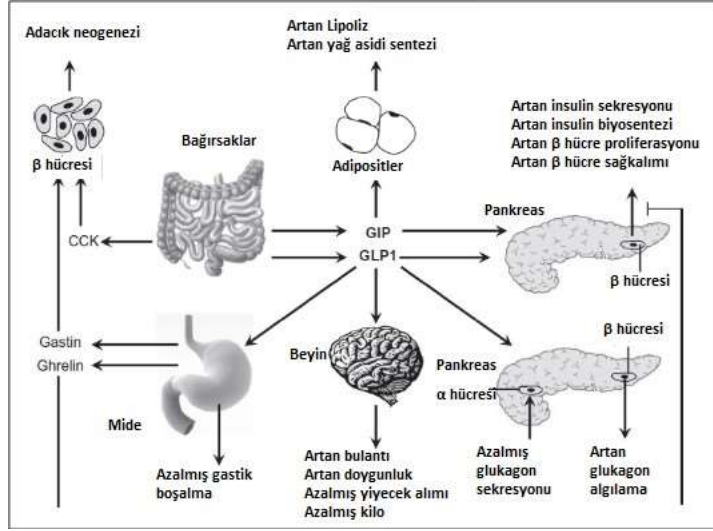
Günümüzde mikrovasküler komplikasyonlar ile glisemik kontrol arasındaki net ilişki nedeniyle, diyabetli bireyleri uygun bir şekilde tedavi etmek için glukozun ötesine geçme ihtiyacı yeni diyabet kılavuzlarının merkezinde yer almaktadır. Bu, MS ilişkili kardiyovasküler riskle uyumludur.

Diyabetli kişilerin tedavisine yönelik güncel kılavuzların tam bir açıklaması bu bölümün kapsamı dışındadır. FDA'nın 2008 yılında sektöre yönelik yayınladığı rehberden bu yana, SGLT2 inhibitörlerinin ve GLP1 reseptör agonistlerinin tip 2 diyabetli bireylerdeki olumlu kardiyovasküler etkilerini gösteren birçok kanıt mevcuttur ve bu durum, klinik kılavuzlardaki tedavi yönergelerinde değişikliklere yol açmıştır (33). Diyabetin tedavisine yönelik birçok yaklaşım yayınlanmıştır (34) ve son zamanlarda Mosenzon ve arkadaşları, Şekil 7'de gösterildiği gibi birkaç ilkeye dayanan basit bir yaklaşım önermiştir (35).



Şekil 7. SIMPLE yaklaşımı

Bu yaklaşım bu ilkelerin yanı sıra, SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör analogları gibi ilaç modifiye edici ilaçların erken kullanımını ve bir GLP-1 reseptör analogunun tip 2 diyabetli kişilerin tedavisinde ilk enjeksiyon tedavisi olarak kullanılmasını desteklemektedir. Değerlendirme, kişiselleştirilmiş hedeflere ulaşmak için önemli bir adımdır. Hastanın özelliklerine (zayıf veya obez, kardiyovasküler hastalık veya hipoglisemi için düşük veya yüksek risk, kronolojik ve fizyolojik yaş, diyabet süresi, aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar, ayaktan veya hastanede yatan hasta, etnik köken, ülkenin tıbbi sistemi vb.) göre kişiselleştirilmiş tıp (36), De Fronzo'nun (37) tanımladığı gibi ilaçların patofizyolojik etkileri akılda tutularak var olan araçlarla uyarlanacaktır (37). Bununla birlikte, bu ilaçları alan hasta sayısının az olması nedeniyle bu kılavuzların uygulanması hala yetersizdir (38, 39).



**Şekil 8 GIP ve GLP1'in glukoz homeostazındaki anahtar dokular üzerindeki etkileri**

Hem GIP hem de GLP1, insülin biyosentezini ve salgılanmasını teşvik eder. GLP1, glukagon sekresyonunu, mide boşalmasını ve gıda alımını inhibe eder.

CCK ve gastrin plazma glukoz düzeylerini düzenlemez (33).

CCK: Kolesistokinin; GIP: glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit;GLP-1: glukagon benzeri peptid 1

Anormal glukoz metabolizması için ilaç tedavisi düşünüldüğünde, müdahalenin zamanlaması beklenen faydayı engelleyebilir. Şu anda klinik kanıtlar, diyabet veya bozulmuş glukoz metabolizması gelişimi sırasında HbA1C (hemoglobin A1c) seviyelerini <7.0'a düşürme hedefiyle yoğun tedaviye, mümkün olan en erken sürede, hastalığı/diyabeti modifiye edici ilaçların kullanımı ile başlanmasını desteklemektedir.

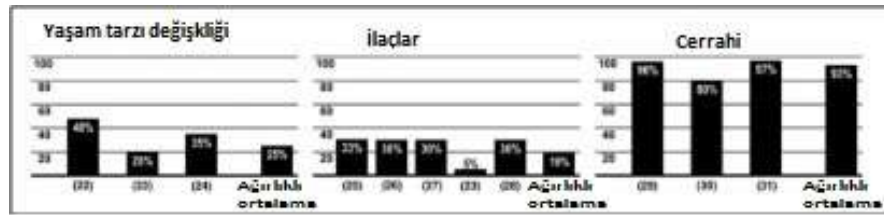
### **3.Yaşam Tarzı Müdahalesi, İlaç Tedavisi ve Obezite Cerrahisinin Maliyet Etkinliği**

Diyetle birlikte egzersizi artırmaya yönelik müdahaleler, yüksek riskli gruplarda (bozulmuş glukoz toleransı veya metabolik sendromlu kişiler) tip 2 diabetes mellitus insidansını azaltabilir (40). Benzer bulgular Çin, Hindistan, Kuzey ve Güney Avrupa ile ABD gibi birçok farklı bölgede de gösterildi. Finlandiya Diyabet Önleme Çalışmasında (DPS) bozulmuş glukoz toleransı olan 522 orta yaşlı hasta, kilo verme ve egzersiz programına veya dört yıllık müdahale programı ile müdahalesiz yedi yıllık takip süresi içeren bir kontrol grubuna rastgele atandı. Müdahale ve kontrol gruplarını karşılaştıran takip döneminin sonunda, diyabet için risk katsayısı (hazard ratio) 0,57 (%95 CI 0,43-0,76) idi ve kümülatif diyabet insidansı 6. yılın sonunda %23'e %38'di (Tüm dönem boyunca %43 azalma). Bu fayda sabit değildi ve hepatik lipaz gen polimorfizmi açısından homozigot olan hastaların (deneklerin %56'sı) yaşam tarzı müdahalesinden yararlanma olasılığı daha düşüktü ve bu nedenle diyabet geliştirme olasılığı daha yüksekti (%13'e karşı en az bir normal aleli olan deneklerde %1)) (27). Diyabet Önleme Programı'nda (DÖP); diyabeti önlemede yaşam tarzı değişiklikleri metforminden daha üstünken, gestasyonel diyabet (GDM) öyküsü olan kadınlarda diyabet insidansını azaltmada yaşam tarzı ve metformin benzer şekilde etkili olmuştur (28). Diyabet Önleme Programı'nda (DÖP) yaşam tarzı değişiklikleri diyabeti önlemede metforminden daha üstünken, yaşam tarzı ve metformin gestasyonel diyabet (GDM) öyküsü olan kadınlarda diyabet insidansını azaltmada benzer şekilde etkili olmuştur (28). Bu bulgular kişiselleştirilmiş müdahalelere olan ihtiyacı güçlendirmektedir. Obezitenin yüksek bir maliyeti vardır: PROCEED çalışmasında, ortalama sağlık hizmeti maliyeti, daha yüksek VKİ sınıflarında önemli ölçüde daha yüksekti [kontrol (456±937\$) ile aşırı kilolu (1084±3531\$) ve obez (1186±2808\$)] (41).

DÖP verilerini kullanan bir model, programın sağlık hizmetleri ödeyenlerin bakış açısından maliyet tasarrufu sağlayacağını ve tahmini hayatta kalma süresinde 0,18 yıllık bir artışla ilişkili olacağını gösterdi. Daha uzun sağkalım nedeniyle hastaların artan tüketimi dikkate alındığında, tahmin edilen maliyet-etkinlik oranı, kazanılan kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılı başına 2.363 Euro'dur (42). Bununla birlikte, farklı diyabet önleme çalışmalarının maliyet etkinliği sabit olmayıp müdahalenin türüne olduğu kadar ülkenin sağlık sistemine de bağlıdır. Örneğin İsrail'de, ana Sağlık Kuruluşu 2012'de bir diyabet öncesi müdahale programını benimserken, sağlıklı yaşam tarzını teşvik eden ulusal bir program 2011'in sonunda başladı. Yüksek riskli

konulara yönelik yaşam tarzı müdahalesi, artık sağlık hizmeti ödeyenler için maliyet tasarrufu sağlayan ve toplum için oldukça maliyet etkin olarak görülme eğilimindedir (43, 44).

Yoğun tıbbi tedavi ve bariatrik cerrahinin karşılaştırmalı etkinliğine dair kanıtlar, MS ve metabolik bileşenlerinin tedavisine yaklaşımı değiştirebilir (45). Diyabet Federasyonu (UDF), bir görüş beyanında, bariatrik cerrahiyi, mevcut tıbbi tedavilerle önerilen glisemik hedeflere ulaşılamayan tip 2 diyabetli obez hastalar için uygun bir tedavi olarak kabul etmiştir. UDF, tip 2 diyabet tedavisi için gelecekteki algoritmalara bariatrik cerrahinin dahil edilmesini önermektedir. Son yıllarda bariatrik cerrahinin tip 2 diyabetin remisyonunu sağlamak ve metabolik kontrolü iyileştirmek için medikal tedaviye üstün olduğu kanıtlanmıştır (46, 47). İsveç Obez Denekler (İOD) çalışmasının uzun dönem takibinde, bariatrik cerrahi ile gelecekteki kardiyovasküler riskte azalma lehine bazı kanıtlar mevcuttur (48, 49). Mingrone ve arkadaşları tarafından tip 2 diyabetli morbid obez hastalarda yakın zamanda yapılan randomize bir klinik çalışmada kardiyovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar, yaşam kalitesi ve ilaç tasarrufu üzerindeki uzun vadeli fayda gösterilmiştir (50). Bariatrik cerrahi, obez hastalarda diyabetin erken evrelerinde bir seçenek olabilir.



**Şekil 9 Tedaviye göre metabolik sendromun çözülmesi.**

**Sütunların içindeki veya üzerindeki sayılar, işlem sonrası yüzde çözünürlüğünü temsil eder; parantez içindeki sütunların altındaki sayılar çalışma sayısını göstermektedir (3).**

#### 4. Özet

Metabolik sendromda ilaç tedavisi, MS'un tüm bileşenlerini ele almalıdır. İlaçların etkinliği, pleiotropik etkileri, güvenliği ve maliyet etkinliği, doğru tedaviyi doğru hastaya uyarlamada ve altta yatan patofizyolojiyi anlamada kritik öneme sahiptir. MS için ana risk faktörü olan obezite, dünya çapındaki salgın büyüklüğü göz önünde bulundurularak hem tıp camiası hem de toplumun geneli tarafından ele alınmalıdır. Yaşam tarzı müdahalesi ve ilaç tedavisinin yanı sıra cerrahi tedavi seçeneği, obezite ve obezitenin metabolik komplikasyonlarında dikkate alınması gereken ek bir araçtır.

#### 5. Kaynakça

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement Underlying Risk Factors and Metabolic Syndrome. 2005; <http://www.circulationaha.org>. 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.
2. Grundy SM. Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1093–100.10.1016/j.jacc.2005.11.046.
3. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? 1-3. 2008. <https://academic.oup.com/ajcn/article/87/1/8/4633364>.
4. My Boussageon R, Ne Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. <http://ims.10.1371/journal.pmed.1001204>.
5. Verma S, McMurray JJ v. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>. 10.1007/s00125-018-4670-7.
6. Bajaj HS, Al-Jabri B, Verma S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular protection in type 2 diabetes: A pathophysiology-based review of clinical implications. *Current Opinion in Cardiology* 2018;33(6):665–75. 10.1097/HCO.0000000000000562.
7. Tarazi MS, Li T, Tchang BG, Shukla AP. Combined Medical Strategies for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity in Adults. <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ieop20>. 10.1080/14656566.2021.1942841.
8. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Molecular Metabolism*. 2021;46. Accessed Jun 25, 2021. <https://nidp.tau.ac.il/nidp/saml2/sso?id=10&sid=0&option=credential&sid=0>.

9. Duprez D, Ferdinand K, Purkayastha D, Samuel R, Wright R. Vascular Health and Risk Management Dovepress Ambulatory blood pressure response to triple therapy with an angiotensin-receptor blocker (ARB), calcium-channel blocker (ccB), and HcTZ versus dual therapy with an ARB and HcTZ. *Vascular Health and Risk Management* 2011;7– 701. <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S25743>. 10.2147/VHRM.S25743.
10. Bailey CJ, Day C. Fixed-dose single tablet antidiabetic combinations. 10.1111/j.1463-1326.2008.00993.x.
11. Mody R, Yu M, Nepal B, Konig M, Grabner M. Adherence and persistence among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with semaglutide and exenatide BCise: 6-month follow-up from US real-world data dulaglutide, exenatide, GLP-1, type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:106–15. 10.1111/dom.14195.
12. Matza LS, Boye KS, Stewart KD, et al. Assessing patient PREFERence between the dulaglutide pen and the semaglutide pen: A crossover study (PREFER). 2019; 10.1111/dom.13902.
13. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L, Sjöstr S, Sjöström S. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. 2004.
14. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, et al. The ORlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 Diabetes (ORliCARDIA) study. *CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION®* 2004;20(9):1393–401. <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=icmo20>. 10.1185/030079904125004466.
15. Garvey T, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study 1-3. <https://academic.oup.com/ajcn/article/95/2/297/4576717>. 10.3945/ajcn.111.024927.
16. Lei X-G, Ruan J-Q, Lai C, Sun Z, Yang X. Efficacy and Safety of Phentermine/Topiramate in Adults with Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis Study Importance. 2021;29(6). <https://cran.r-project.org/.10.1002/oby.23152>.
17. Halpern B, Mancini MC. Expert Opinion on Drug Safety Safety assessment of combination therapies in the treatment of obesity: focus on naltrexone/ bupropion extended release and phentermine-topiramate extended release Safety assessment of combination therapies in the treatment o. 2016; <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ieds20>. 10.1080/14740338.2017.1247807.
18. Lin C-H, Shao L, Zhang Y-M, et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity DRUG EVALUATION An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* ISSN: 2020;21(3):275–85. <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ieop20>. 10.1080/14656566.2019.1695779.
19. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity | VOLUME* 2020;28(6). [www.obesityjournal.org](http://www.obesityjournal.org). 10.1002/oby.22794.
20. John P.H. Wilding, D.M., Rachel L. Batterham, M.B., B.S., Ph.D., Salvatore Calanna, Ph.D., Melanie Davies, M.D., Luc F. Van Gaal, M.D., Ph.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Barbara M. McGowan, M.D. PhD, Julio Rosenstock, M.D., Marie T.D. Tran,

- M.D., Ph.D., Thomas A. Wadden, Ph.D., Sean Wharton, M.D., Pharm.D., Koutaro Yokote, M.D., Ph.D., Niels Zeuthen, M.Sc., and Robert F. Kushner, M.D. for the S 1 SG. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021;384(11):989–1002. 10.1056/NEJMoa2032183.
21. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. 2017; <https://player.10.1111/dom.12932>.
  22. Grundy SM, Stone NJ, Chair V, et al. WRITING COMMITTEE MEMBERS CHOLESTEROLCLINICAL PRACTICE GUIDELINES 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol Circulation. *Circulation* 139:1082–143. <http://ahajournals.org.10.1161/CIR.0000000000000625>.
  23. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/ APhA/ASPC/NLA/PCNA \* Guidelines on the Management of Blood Cholesterol in Diabetes. 2020; <https://doi.org/10.2337/dci19-0036>. 10.2337/dci19-0036.
  24. Singh M, Mcevoy JW, Khan SU, et al. Comparison of Transatlantic Approaches to LipidManagement: The AHA/ACC/ Multisociety Guidelines vs the ESC/EAS Guidelines. *mayoclin proc* 2020;95(5):998–1014. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.011>. 10.1016/j.mayocp.2020.01.011.
  25. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2012;97(9):2959–89. <https://academic.oup.com/jcem/article/97/9/2969/2536709>. 10.1210/jc.2011-3213.
  26. Phung OJ, Baker WL, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Oral Antidiabetic Drugs and Regression from Prediabetes to Normoglycemia: A Meta-Analysis.
  27. Aakko J, Uomilehto T, Aana J, et al. The New England Journal of Medicine PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS BY CHANGES IN LIFESTYLE AMONG SUBJECTS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE. 2001. [www.nejm.org](http://www.nejm.org).
  28. Group DPPR. The New England Journal of Medicine REDUCTION IN THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES WITH LIFESTYLE INTERVENTION OR METFORMIN A BSTRACT Background Type 2 diabetes affects approximate. 2002. [www.nejm.org](http://www.nejm.org).
  29. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The Effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial Background: The metabolic syndrome is a high-risk state for. 2005 Accessed Jul 3, 2021. . [www.annals.org](http://www.annals.org).
  30. Horowitz M, Flint A, Jones KL, et al. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type2 diabetes. [www.elsevier.com/locate/diabres](http://www.elsevier.com/locate/diabres). 10.1016/j.diabres.2012.02.016.
  31. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, et al. Guideline recommendations and the positioning of fewer drugs in type 2 diabetes care. [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology) 2020;9. [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology). 10.1016/S2213-8587(20)30343-0.
  32. Goldner MG, Knatterud GL PTE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. *JAMA* 1971;218(9):1400–10.
  33. Schwartz S, Kohl BA. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy Dovepress Type 2 diabetes mellitus and the cardiometabolic syndrome: impact of incretin-based therapies. 2010. <https://www.dovepress.com/>.



34. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. 2021;44(s1):S111–24. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>. 10.2337/dc21-S009.
35. Mosenson O, Prato S del, Schechter M, et al. From glucose lowering agents to disease/ diabetes modifying drugs: a “SIMPLE” approach for the treatment of type 2 diabetes Open Access. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. TheCreativeCommonsPublicDomainDed icationwaiver. 10.1186/s12933-021-01281-y.
36. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2012; 10.1007/s00125-012-2534-0.
37. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. 2009; <http://diabetes.diabetesjournals.org/>. 10.2337/db09-9028.
38. Dennis Msc JM, William |, Henley E, et al. Time trends in prescribing of type 2 diabetes drugs, glycaemic response and risk factors: A retrospective analysis of primary care data. 2010; <https://publons.com/publon/>. 10.1111/dom.13687.
39. Dave CV, Schneeweiss S, WExler D J, Brill G PE. Trends in Clinical Characteristics and Prescribing Preferences for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists, 2013– 2018. *Diabetes Care* 2020;43:921–4. <https://doi.org/10.2337/dc19-1943>. 10.2337/dc19-1943.
40. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, RoquéI Figuls M, Richter B MD. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.
41. Wolf AM, Finer N, Allshouse AA, et al. PROCEED: Prospective Obesity Cohort of Economic Evaluation and Determinants: baseline health and healthcare utilization of the US sample\*. 1248 *J Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10:1248–60. 10.1111/j.1463-1326.2008.00895.x.
42. Lindgren P, Lindström J, Lindström L, et al. Lifestyle intervention to prevent diabetes in men and women with impaired glucose tolerance is cost-effective Ulf de Faire The DPS Study Group. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2021;23(2):177–83. 10.1017/S0266462307070286.
43. Eddy DM, Schlessinger; Leonard, Kahn R. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Strategies for Managing People at High Risk for Diabetes Background: Lifestyle modification can forestall diabetes in. 2005 Accessed Jul 3, 2021. [www.annals.org](http://www.annals.org).
44. Comment IDF’s view of bariatric surgery in type 2 diabetes. <http://www.rcseng>. 10.1016/S0140.
45. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *n engl j med* 2012;17:1567–76. 10.1056/NEJMoa1200225.
46. Mingrone G, Panunzi S, de Gaetano A, et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes A bs t r ac t. *N Engl J Med* 2012;366:1577–85. 10.1056/NEJMoa1200111.
47. Zimmet P, George Alberti KM. Surgery or Medical Therapy for Obese Patients with Type2 Diabetes? *n engl j med* 2012;366. 10.1056/NEJMe1202443.
48. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery From the Departments of Body Composi- tion and Metabolism (L. 2004. [www.nejm.org](http://www.nejm.org).

49. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric Surgery and Long-term Cardiovascular Events. 2012. <https://jamanetwork.com/>.
50. Mingrone G, Panunzi S, de Gaetano A, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. 2021 Accessed Mar 29, 2021. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com).

