



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed



Clinical Trial Paper

Long-term observational study on the impact of GLP-1R agonists on lung function in diabetic patients

Paola Rogliani^a, Maria Gabriella Matera^b, Luigino Calzetta^{a,*}, Nicola A. Hanania^c, Clive Page^d, Immacolata Rossi^a, Aikaterini Andreadi^e, Angelica Galli^e, Angelo Coppola^a, Mario Cazzola^a, Davide Lauro^e

^a Respiratory Unit, Department of Experimental Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

^b Department of Experimental Medicine, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy

^c Section of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

^d Sackler Institute of Pulmonary Pharmacology, Institute of Pharmaceutical Science, King's College London, London, UK

^e Department of Systems Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

Diyabetli Hastalarda GLP-1R Agonistlerinin Akciğer Fonksiyonu Üzerindeki Etkisine İlişkin Uzun Süreli Gözlemsel Çalışma

MODERATÖR: PROF. DR. ESRA UZASLAN
HAZIRLAYAN: ARAŞ. GÖR. DR. HATİCE KORU

08.10.2026

Giriş

- Tip 2 Diyabetes Mellitus ve insülin direnci, akciğer fonksiyonunda bozulmayla bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. Akciğer fonksiyonu, açlık kan şekeri seviyelerinin artmasıyla bozulmaktadır. Diyabetli hastalarda 75 g oral glukoz yüklemesinden 2 saat sonraki glukoz seviyeleri, 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) ile ters orantılı bulunmuştur
- Son zamanlarda, **insan izole bronşlarında yapılan bir ex vivo çalışmada, yüksek glukoz konsantrasyonlarının hava yolu hiperduyarlılığına neden olduğu gözlemlenmiştir.** Bu da obezite veya yaşa tamamen atfedilemeyen, glisemik kontrolü zayıf diyabetli bireylerde hava yolu düz kasında ciddi bir değişiklik olduğu gözlemini desteklemektedir
- Diyabeti olmayan yetişkinlerde, zorlu vital kapasite (FVC), yaş, ırk, obezite, sigara ve fiziksel aktiviteden bağımsız olarak insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir
- Ayrıca, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) hastalarında T2DM'nin daha yüksek prevalansı ve insidansı olduğu gösterilmiştir

*Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Lauro D, Novelli L, Page CP, Kanabar V, Matera MG. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway. Am J Respir Cell Mol Biol. 2012 Oct;47(4):509-16. doi: 10.1165/rcmb.2011-0449OC. Epub 2012 May 31. PMID: 22652200.

*Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, Demolles D, Weiss ST. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. Respir Med. 2005 Dec;99(12):1583-90. doi: 10.1016/j.rmed.2005.03.023. Epub 2005 Apr 26. PMID: 16291079.

*Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Lauro D, Page C, Matera MG. Targeting Mechanisms Linking COPD to Type 2 Diabetes Mellitus. Trends Pharmacol Sci. 2017 Oct;38(10):940-951. doi: 10.1016/j.tips.2017.07.003. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28784329.

Giriş

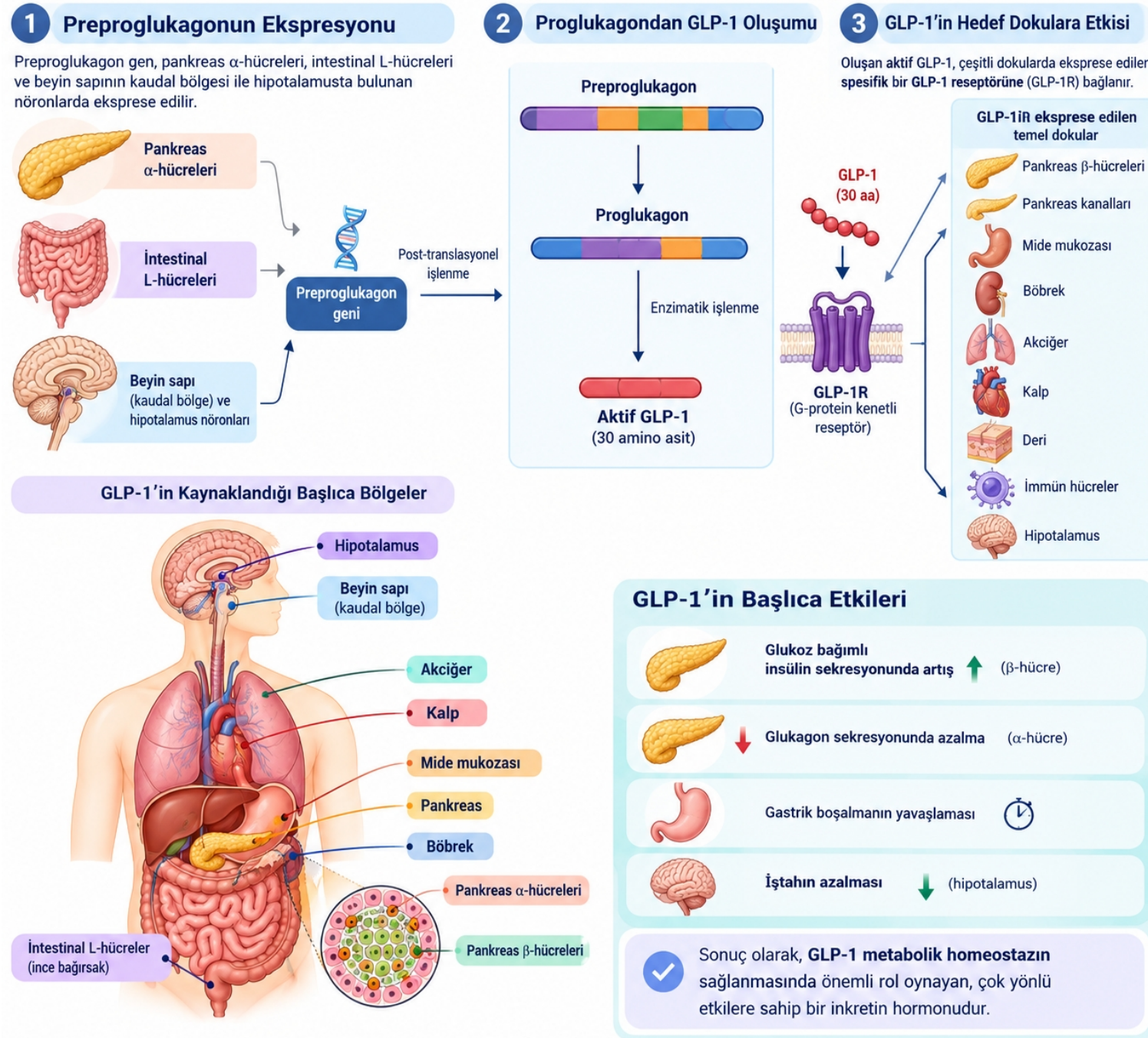
- Oral hipoglisemik ajanlar akciğer fonksiyonunu etkileyebilir. Genellikle birinci basamak hipoglisemik ajan olarak kullanılan bir biguanid olan **metformin** , glikoz kontrolünün yanı sıra oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltabilen farklı pleiotropik özelliklere sahiptir
- Hayvan deneylerinde, metforminin eozinofilik inflamasyonu, hava yolu yeniden şekillenmesini ve peribronşiyal ve parankimal fibrozisi azalttığı gösterilmiştir . KOAH ve T2DM hastalarında metformin tedavisi, özellikle KOAH'ta, KOAH'a özgü acil servis ziyaretlerinde ve hastaneye yatışlarda azalma ile ilişkilendirilmiştir
- Ayrıca, insülin salgılatıcı etkisi olan **Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptörleri (GLP-1R) agonistleri**, akciğer fonksiyonunu modüle edebilir. Richter ve ark. tarafından yapılan çalışmalar fare akciğerinde GLP-1R ekspresyonu bulunmuştur ve daha sonra GLP-1'in hava yolu makromoleküllerinin salgılanmasını artırma ve akciğer arterlerinde vazodilatasyon etkileri bildirilmiştir

*Calixto MC, Lintomen L, André DM, Leiria LO, Ferreira D, Lellis-Santos C, Anhe GF, Bordin S, Landgraf RG, Antunes E. Metformin attenuates the exacerbation of the allergic eosinophilic inflammation in high fat-diet-induced obesity in mice. PLoS One. 2013 Oct 24;8(10):e76786. doi: 10.1371/journal.pone.0076786. PMID: 24204674; PMCID: PMC3811997.

* Richter G, Feddersen O, Wagner U, Barth P, Göke R, Göke B. GLP-1 stimulates secretion of macromolecules from airways and relaxes pulmonary artery. Am J Physiol. 1993 Oct;265(4 Pt 1):L374-81. doi: 10.1152/ajplung.1993.265.4.L374. PMID: 8238371.

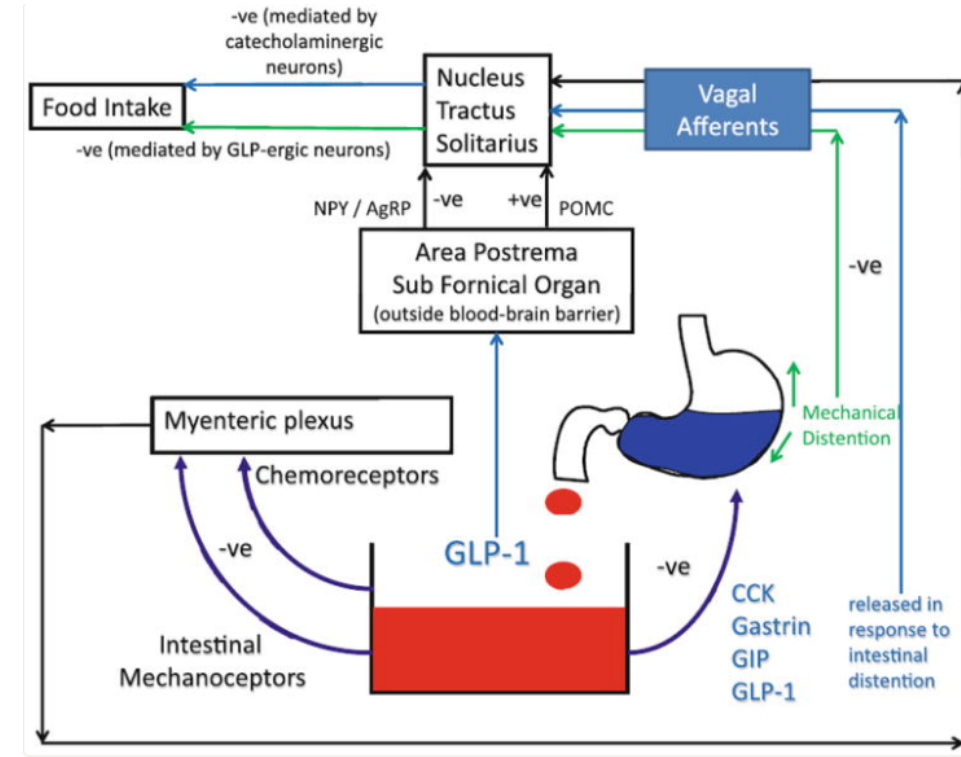
Glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1)

- o Glukagon benzeri peptit 1 , **pankreasın α hücrelerinde, bağırsakların L hücrelerinde , beyin sapının kaudal kısmında ve hipotalamusta** bulunan nöronlarda ifade edilen proglukagon geninin bir parçalanma ürünüdür
- o Proglukagondan işlendikten sonra, aktif 30 amino asitli polipeptit GLP-1, **pankreas beta hücreleri, pankreas kanalları, mide mukozası, böbrek, akciğer, kalp, deri, bağışıklık hücreleri ve hipotalamus dahil olmak üzere çeşitli dokularda** ifade edilen spesifik bir GLP-1 reseptörüne bağlanır



GLP-1'in Başlıca Etkileri

- GLP-1, pankreas adacıklarından glikoza bağımlı insülin salınımını uyarır
- Mide boşalmasını yavaşlatır, yemek sonrası uygunsuz glukagon salınımını engeller ve gıda alımını azaltır



1 Pankreas β -hücrelerinde insülin salınımını artırır

İnsülin $\uparrow$

GLP-1, glikoza bağımlı olarak pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını uyarır.

2 Mide boşalmasını yavaşlatır

Gastrik boşalma hızını azaltarak postprandiyal glikemik yanıtı dengeler.

3 Yemek sonrası uygunsuz glukagon salınımını engeller

Glukagon $\downarrow$

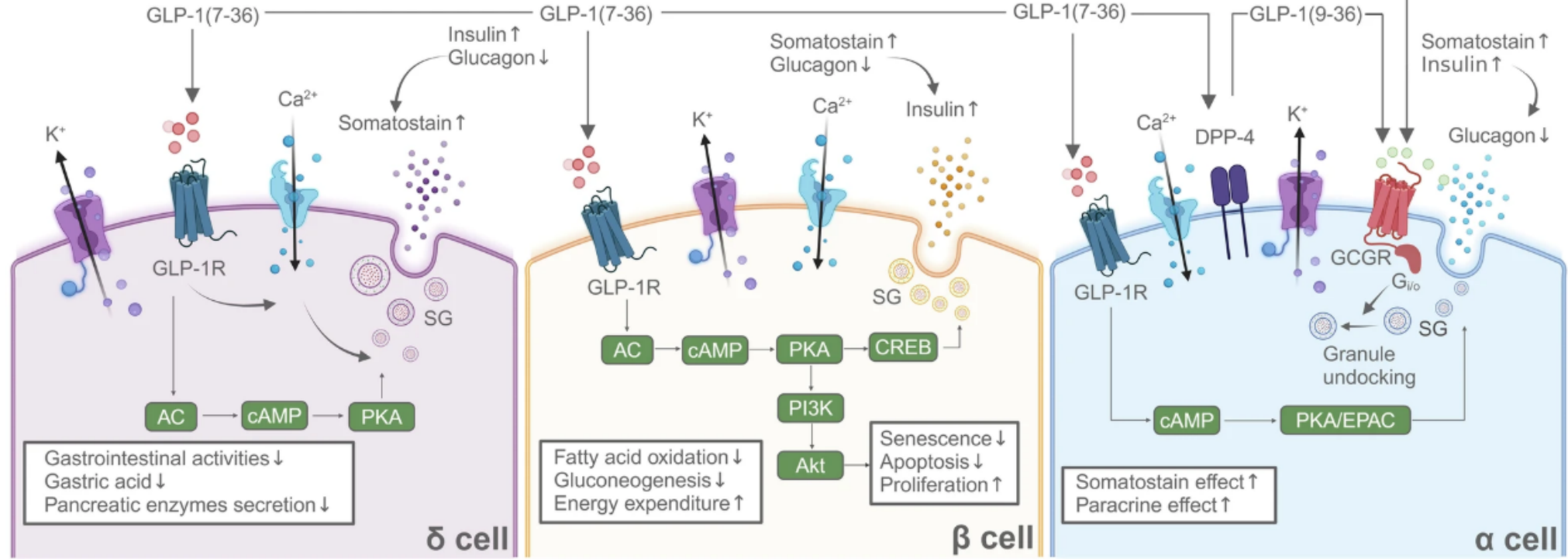
Postprandiyal dönemde α -hücrelerinden glukagon salınımını baskılar.

4 Gıda alımını azaltır

İştah $\downarrow$

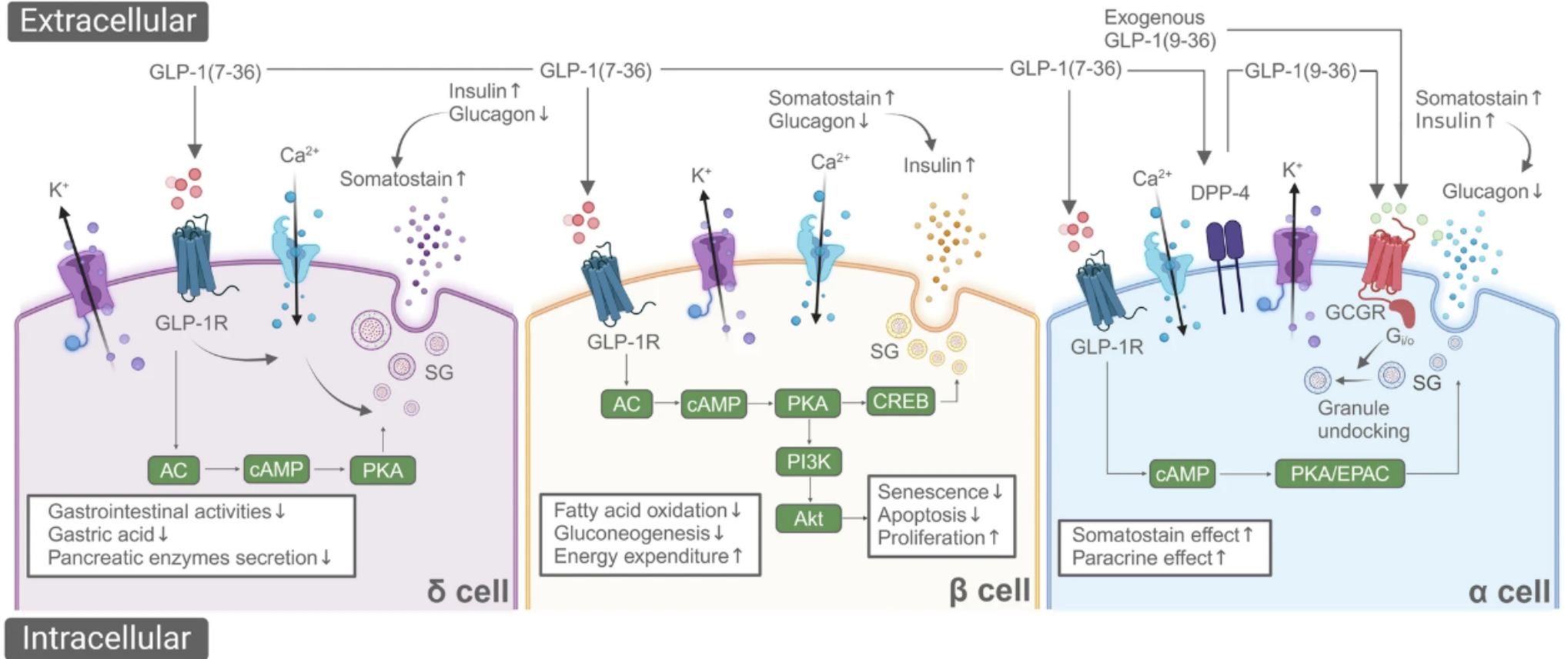
Beyin (hipotalamus) üzerinden etki ederek tokluk hissini artırır ve gıda alımını azaltır.

Extracellular

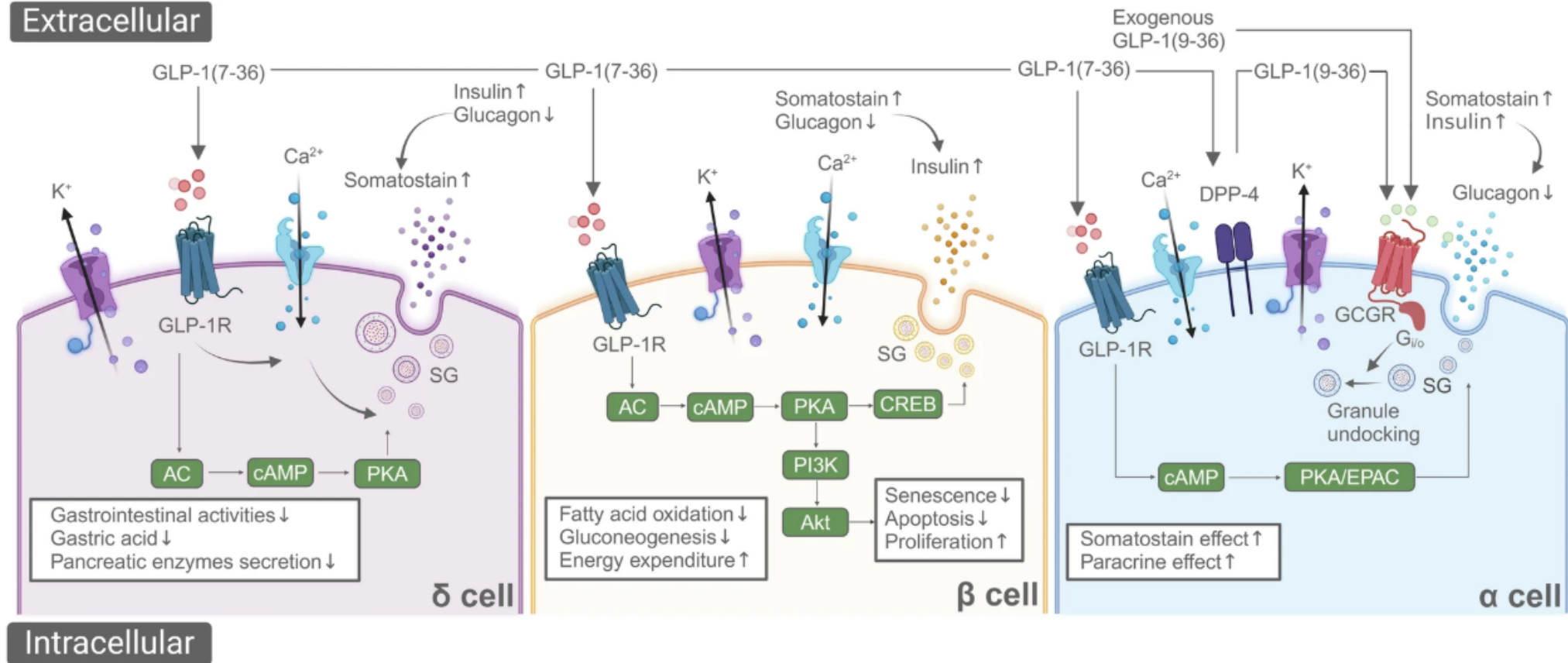


Intracellular

β hücrelerinde, GLP-1, cAMP seviyelerini artıran GLP-1R'yi aktive eder ve ardından PKA ve CREB'i aktive ederek insülin salgılanmasını teşvik eder. PI3K/Akt yolu, β hücrelerinde glikoz duyarlılığını artırarak insülin salgılanmasını teşvik eder. Bu yol aynı zamanda β hücrelerinin hayatta kalmasını ve çoğalmasını destekleyerek normal insülin salgılanmasını sürdürmek için yeterli β hücre kütlesi sağlar.



α hücrelerinde GLP-1R ekspresyonu β ve δ hücrelerine kıyasla daha düşüktür, β hücreleri aracılığıyla parakrin etkiler yoluyla GLP-1, insülin salgısını artırır ve bu da α hücrelerinden **glukagon salgısını inhibe eder**



GLP-1, δ hücrelerinden somatostatin salgısını teşvik eder ve bu da α hücrelerinden glukagon salgısını inhibe eder. δ hücreleri öncelikle somatostatin salgılar. Somatostatin gastrointestinal aktiviteleri inhibe ederek pankreas enzimleri ve mide asidi salgılanmasını azaltabilir ve böylece dolaylı olarak glukagon ihtiyacını düşürebilir

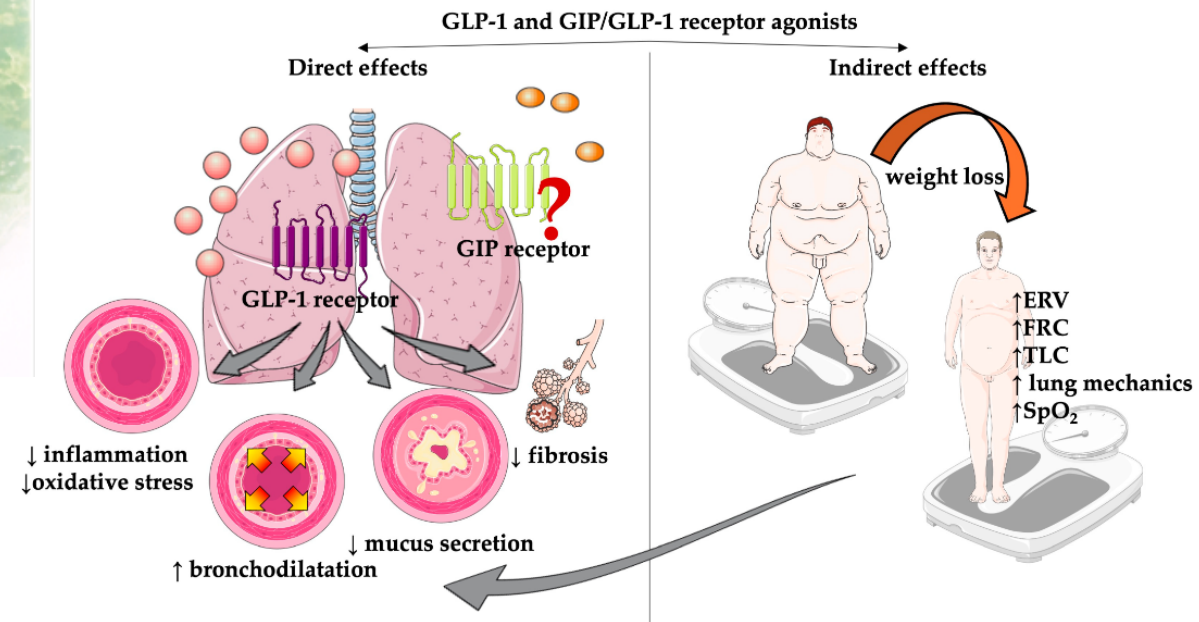
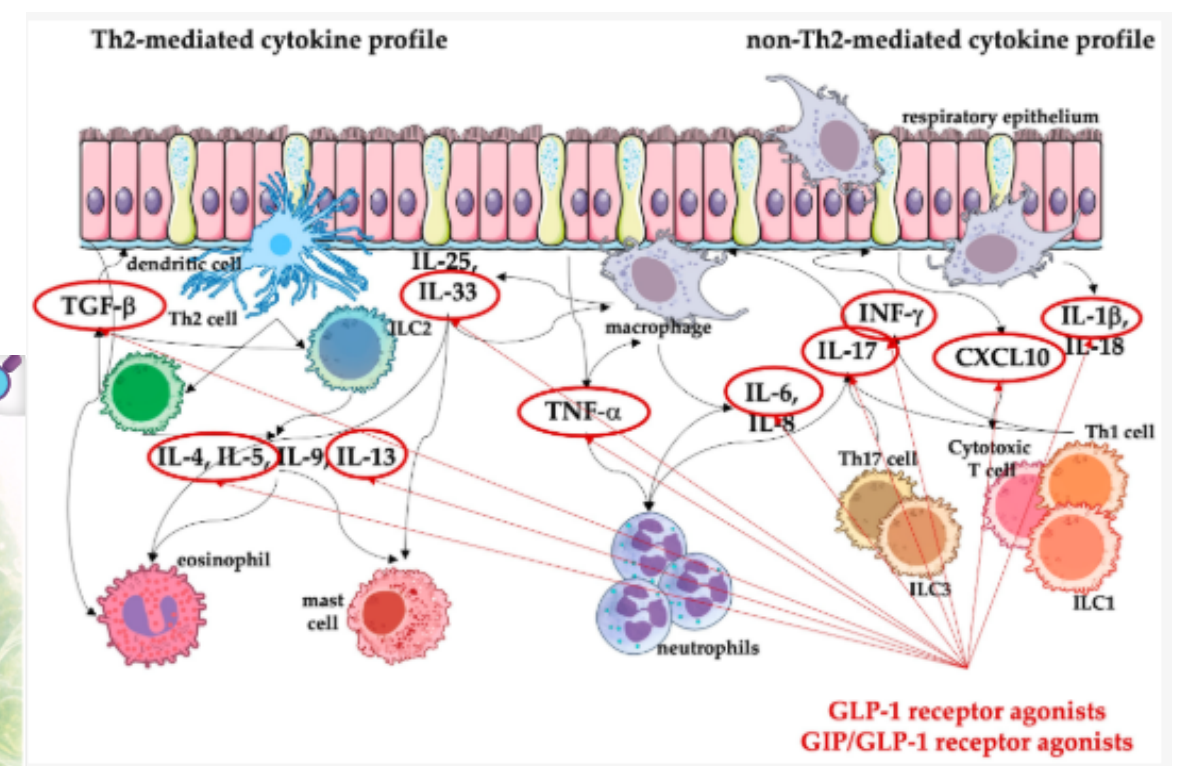
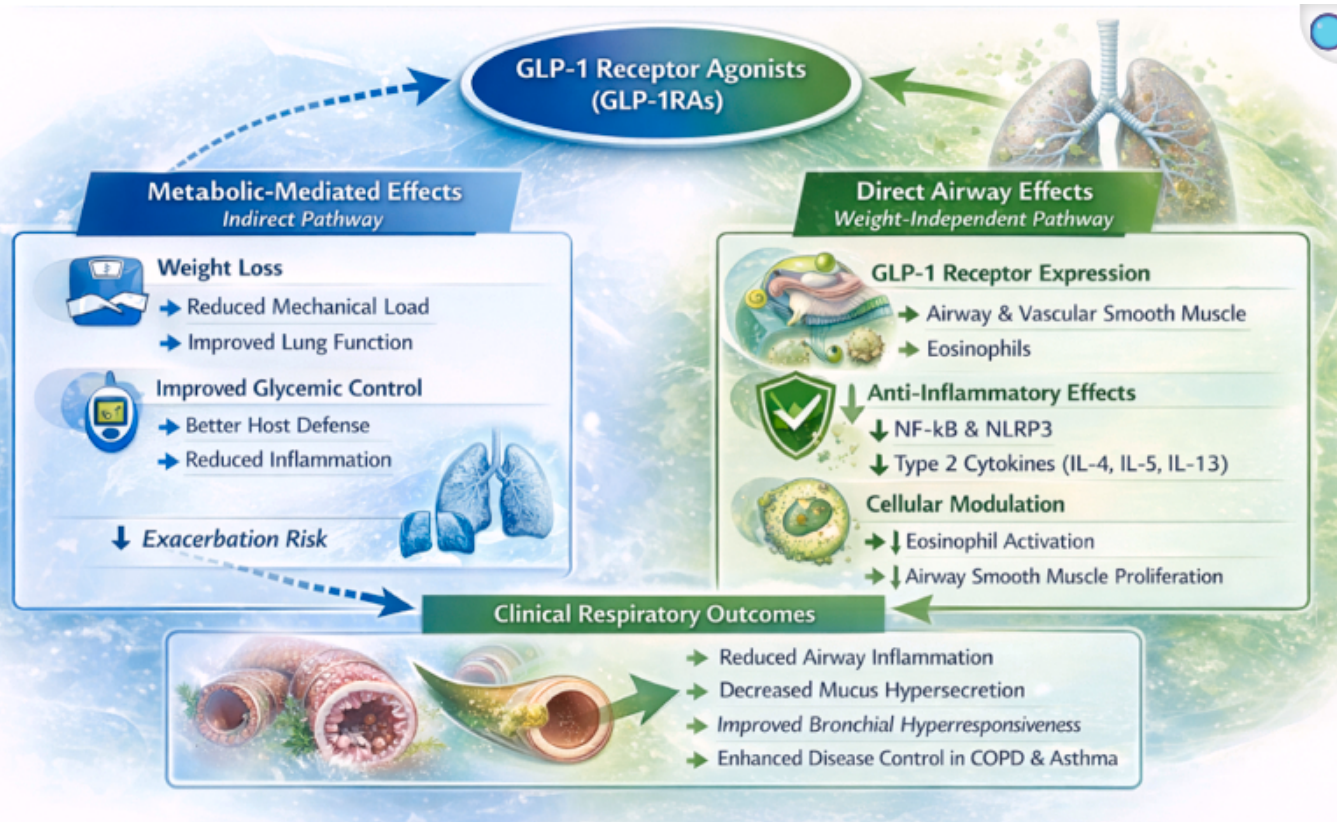
GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ

- Tip 2 diyabetli hastalarda, GLP-1'e karşı insülin yanıtı bozulmuştur
- GLP-1RA'lar, endojen GLP-1'in etkisini taklit ederek GLP-1R'yi aktive eder, böylece insülin salgısını artırır, glukagon salınımını inhibe eder, mide boşalmasını geciktirir ve merkezi iştah baskılaması yoluyla besin alımını azaltır

	GLP-1 Agonistleri	Klinik Dozlama	Farmakokinetik		Özel hususlar
			Yarı ömür	Eliminasyon	
1. Nesil	Exanetide (Byetta®, Bydureon®)	SC, günde 2 kez (IR), haftada 1 kez (ER), doz artırılarak	3 saat	Renal	İmmün aracılı trombositopeni ile ilişkili
	Lixisenatide (Adlyxin®)	SC, günlük, doz artırılarak	3 saat	Renal	Amerika Birleşik Devletleri'nde artık mevcut değil
2. Nesil	Semaglutide (Wegovy®, Ozempic®)	SC, haftada 1 kez, doz artırılarak Oral, günlük, doz artırılarak	7 gün	Renal	Kilo kaybı için onaylı (yalnızca SC formülasyonu)
	Liraglutide (Saxenda®, Victoza®)	SC, günlük, doz artırılarak	12,5 saat	Renal	Kilo kaybı için onaylı
	Dulaglutide (Trulicity®)	SC, haftada 1 kez, doz artırılarak	4,5 gün	Renal	
	GLP-1/GIP Agonisti				
	Tirzepatide (Mounjaro®)	SC, haftada 1 kez	5 gün	Renal	Kilo kaybı için onaylı

SC = Subkutan.

GLP-1 Agonistlerin Solunum Sistemine Etkileri



AMAÇ

- Mevcut kanıtlar GLP-1 ve GLP-1R agonistlerinin GLP-1R hücre sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla hava yolu düz kası tonusunun düzenlenmesinde potansiyel bir rol oynadığını öne sürdüğünden GLP-1R agonistleri ile tedavinin, hava yolu aşırı duyarlılığını artıracak veya hava yolu düz kas tonusunu artıracak altta yatan herhangi bir rahatsızlığı **olmayan** diyabetli hastaların akciğer fonksiyonunu modüle edebileceğini varsayılmıştır
- Bu nedenle, bu **prospektif kohort** çalışmanın amacı, **kronik obstrüktif solunum bozukluklarından etkilenmeyen bir T2DM popülasyonunda GLP-1R agonistlerinin akciğer fonksiyonu değişiklikleri üzerindeki etkisinin araştırılması**

YÖNTEM

- Çalışma tasarımı

Bu, **metformin** monoterapisine (kontrol grubu), **metformin artı GLP-1R agonistlerine** (GLP-1R agonistleri grubu) ve **metformin artı insüline** (insülin grubu) maruz kalan tip 2 diyabetli popülasyonun akciğer fonksiyonunu zaman içinde takip etmeyi sağlayan **prospektif bir kohort çalışması**

- **HbA1c aralığı ve Tip ₂ diyabet tanısı**

HbA1c nin normal aralığı %4 (20 mmol/mol) ile %5,6 (38 mmol/mol) arasındadır ve bozulmuş glukoz toleransı durumunda %5,7 (39 mmol/mol) ile %6,4 (46 mmol/mol) arasında artar

Tip 2 diyabet tanısı için **HbA1c seviyelerinin $\geq$ %6,5** (48 mmol/mol) olması gerekir

KATILIMCILAR

- Bu çalışma, Ocak 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında Roma'daki "Tor Vergata" Üniversite Hastanesi Fondazione Policlinico Tor Vergata Endokrinoloji ve Diyabet Birimi'ne başvuran **18 yaş ve üzeri erkek ve kadın tip 2 diyabet hastalarını** kapsamıştır
- Takip muayeneleri ve testleri **1 ay, 3 ay, 6 ay, 12 ay ve 24 ay** sonra yapılmıştır
- **Kontrol, GLP-1R agonistleri ve insülin grupları** sırasıyla
 - A metformin monoterapisi ile yeterli glisemik kontrolü olan hastaları
(**günlük doz 1.000 mg ila 3.000 mg**)
 - B metformin monoterapisi ile kontrol altına alınamayan ve GLP-1R agonistleri ile tedaviye başlamaya uygun T2DM hastalarını (**liraglutid, dulaglutid, exenatid; haftalık doz 1,50 mg ila 2,5 mg**)
 - C 2019 kılavuzlarına uygun olarak bazal insülin tedavisi alan hastaları içermektedir
(**insülin degludec veya glargine; günlük doz aralığı 10 ünite ile 14 ünite arasında**)

Dışlama kriterleri

- Solunum yolu hastalığı olan ve/veya
- inhalasyon yoluyla bronkodilatör ilaçlarla tedavi edilen ve/veya
- inhalasyon yoluyla veya ağızdan kortikosteroid tedavisi gören ve/veya akciğer fonksiyon testlerini doğru şekilde yapamayan tüm hastalar çalışma gruplarından çıkarıldı

Değişkenler

- Bu çalışmada incelenen **birincil sonuç**, kontrol ve insülin gruplarıyla karşılaştırıldığında, GLP-1R agonistleri grubunda **FEV1'deki başlangıç değerine göre değişimdir**
- **İkincil sonuçlar** ise, kontrol ve insülin gruplarıyla karşılaştırıldığında, GLP-1R agonistleri grubunda **FVC'deki, FVC'nin %25, %50 ve %75'indeki maksimum ekspiratuvar akımdaki (MEF 25-50-75) başlangıç değerine göre değişimdir**
- Sonuçlar başlangıçta ve 1 ay, 3 ay, 6 ay, 12 ay ve 24 ay sonra kaydedilmiştir

BIAS

- **İnsülin**, hava yolu düz kasının kasılmasını indükler ve kasılma fenotipik belirteçlerinin transkripsiyonunu ve protein ekspresyonunu artırır .Bu nedenle, **kronik insülin tedavisinin akciğer fonksiyonu üzerindeki potansiyel olumsuz etkisine** bağlı herhangi bir önyargıyı önlemek için, bu çalışmaya insülin veya GLP-1R agonistleri ile tedavi edilmeyen deneklerden oluşan bir kontrol grubu da dahil edilmiştir
- **Kan şekerinin** potansiyel bir etki değiştirici olarak kabul edilmesi nedeniyle, çalışmanın aynı zaman noktalarında HbA1c kan düzeyi de belirlendi ve veriler istatistiksel analize dahil edilmiştir

Çalışma boyutu

- Bu çalışma, GLP-1R agonistlerinin diyabetli hastalarda akciğer fonksiyonu üzerindeki etkisinin daha önce hiç araştırılmamış olduğu bir pilot çalışma
- Bu nedenle, GLP-1R agonistleri ile negatif kontrol arasında FEV1'de anlamlı ($p < 0,05$) bir farkı tespit etmek için %80 güç sağlayacak örneklem büyüklüğünü hesaplanamamıştır

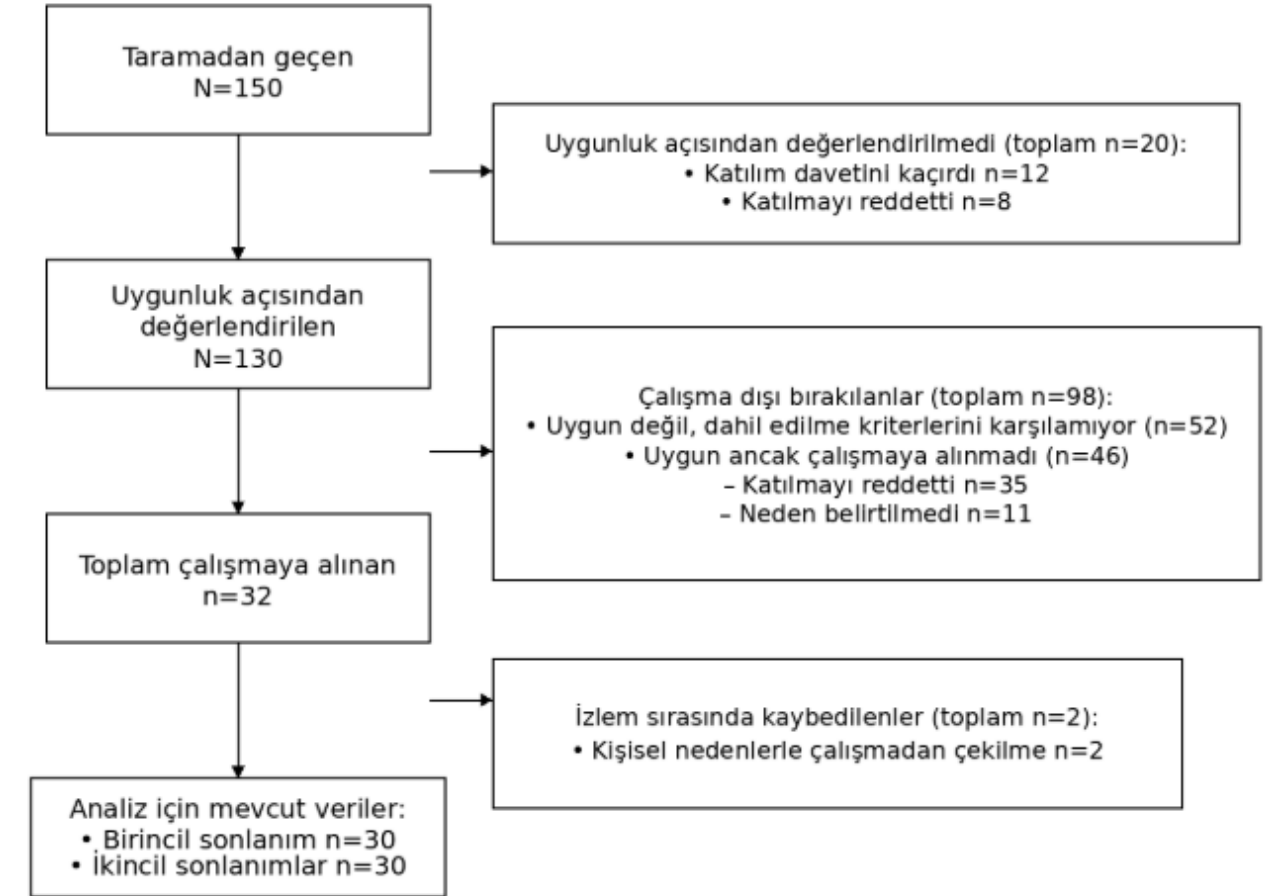
İstatistiksel analiz

- İncelenen tüm değişkenler, Bonferroni post-testi ile varyans analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirilmiştir ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak tanımlanmıştır
- Veriler ortalama ve %95 Güven Aralığı (GA) olarak rapor edilmiştir
- HbA1c'nin potansiyel etki değiştirici rolü, meta _ regresyon analizi yoluyla araştırılmıştır

Sonuç

Katılımcılar ve tanımlayıcı veriler

- 32 hasta gözlemlendi ve 30 hasta çalışmayı tamamladı (iki hasta klinik olmayan nedenlerle çalışmadan çekildi)
- GLP-1R agonistleri grubunda 11 hasta
- Kontrol grubunda 10 hasta
- İnsülin grubunda 9 hasta



Demografik Özellikler

- Genel olarak, üç grubun temel demografik özellikleri ve akciğer fonksiyonlarında anlamlı ($p > 0,05$) farklılıklar gözlenmedi; **ancak vücut kitle indeksi (VKİ) GLP-1R agonistleri grubunda** kontrol ve insülin gruplarına göre anlamlı ($p < 0,05$) derecede **daha yüksek** ve **HbA1c kan seviyeleri kontrol grubunda** GLP-1R agonistleri ve insülin gruplarına göre anlamlı derecede **daha düşüktü**

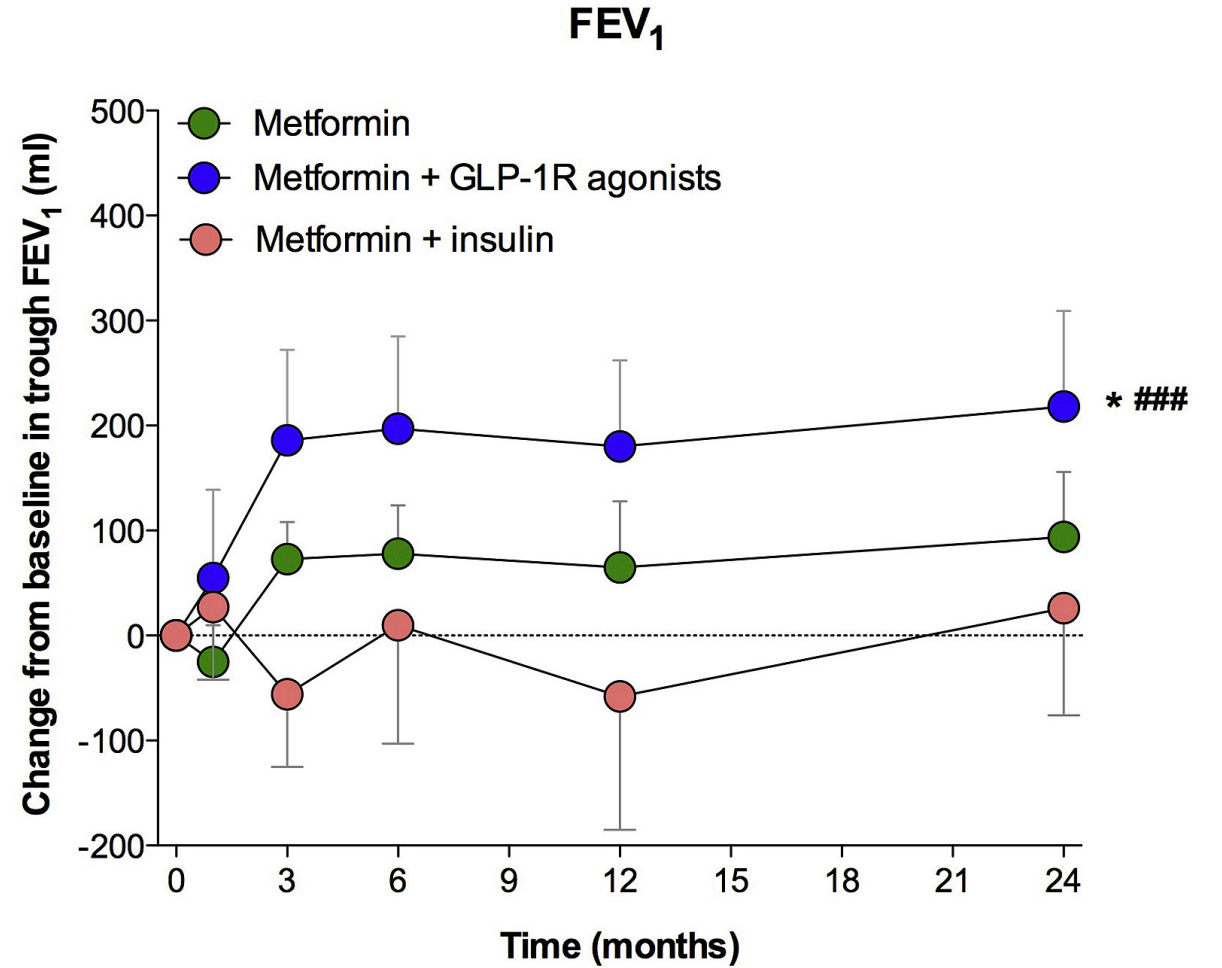
Tablo 1. Nüfusun demografik ve temel özellikleri

	GLP-1R agonistleri kohortu	Kontrol grubu	İnsülin kohortu
Toplam Nüfus (toplam, erkek/kadın)	12, 8/4	10, 7/3	10, 6/4
Yaş (yıl)	56.1 (50.4 – 61.9)	61.00 (56.4 – 65.6)	58.60 (50.2–67-0)
Vücut Kitle İndeksi (Kg/m ²) ²	35.29 (31.71 – 38.87)	28.47 (25.49–31.45)*	28.88 (26.5 31.22)**
Bronkodilatör öncesi FEV ₁ (L/s)	3,26 (2,80 – 3,72)	3.02 (2.18 – 3.86)	3,28 (2,78 – 3,78)
FEV ₁ (% tahmini)	115,8 (100,8 – 130,8)	121.8 (108.0 134.74)	119.7 (104.1 – 135.3)
Bronkodilatör sonrası FEV ₁ (L)	3,30 (2,82 – 3,78)	3.06 (2.22 – 3.90)	3.32(2.84 – 3.80)
FEV ₁ /FVC	0,82 (0,78 – 0,86)	0,82 (0,76 – 0,88)	0,81 (0,77 – 0,85)

	GLP-1R agonistleri kohortu	Kontrol grubu	İnsülin kohortu
FVC (L)	3,97 (3,39 – 4,45)	3,73(2,73 – 4,73)	4.08 (3.52 – 4.64)
MEF ₇₅ (% tahmini)	123,9 (104,8 – 142,8)	116,9 (103,0 – 130,6)	113.3 (83.7 – 142.9)
MEF ₅₀ (% tahmini)	115,6 (95,0 – 136,2)	119,8 (95,0 – 144,6)	111.7 (91.4 – 143.9)
MEF ₂₅ (% tahmini)	86,0 (55,0 – 117,0)	86.6 (56.8–116-4)	88,5 (60,7 – 116,3)
Sigara içmeyenler (n, %)	2 (16.67)	2 (20.00)	3 (30.00)
Eski sigara içenler	6 (50.00)	4 (40.00)	4 (40.00)
Mevcut sigara içenler	4 (33.33)	4 (40.00)	3 (30.00)
Paket/Y	28.35 (14.09 – 42.61)	32.25 (19.13 – 45.37)	29,75 (12,25 – 47,25)
HbA1c (%)	8.81 (8.23 – 9.39)	6.32 (5.96–6.68)***	9,94 (8,86 – 11,20)
Metformin tedavisine başlama süresi (yıl)	10.38 (5.94 – 14.81)	8,50 (6,11 – 10,98)	11.33 (6.62–16-05)

Birincil sonuçlar

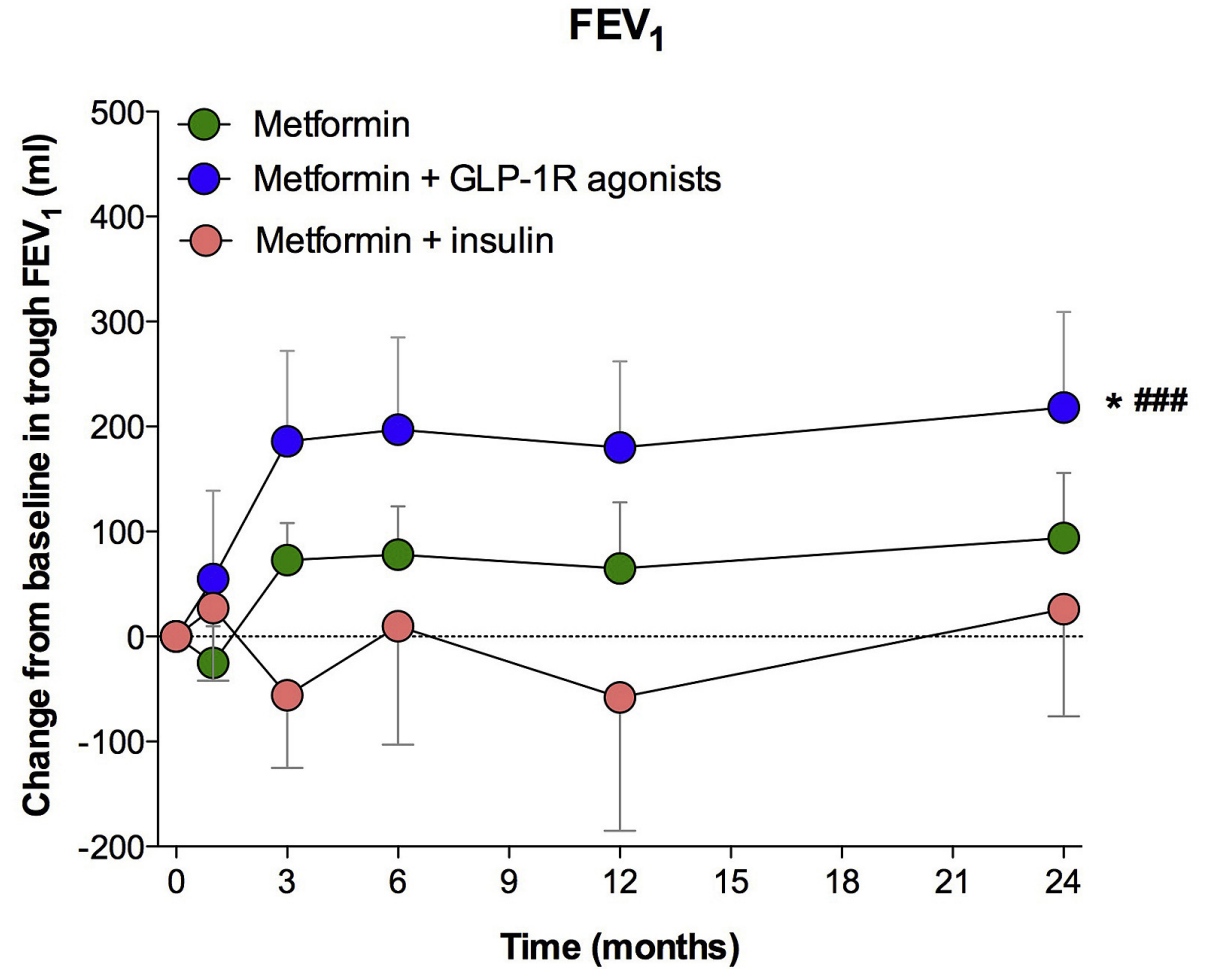
- GLP-1R agonistleri grubunda, 3 aylık tedaviden sonra FEV₁ , başlangıç değerine kıyasla anlamlı derecede artmıştır (186 ml) ve FEV₁'deki iyileşme 24 aylık gözlem süresi boyunca sabit kalmıştır (ortalama FEV₁ artışı (195 ml) başlangıç değerine göre $p < 0,05$)
- 24 aylık tedaviden sonra FEV₁'deki maksimum artış 218 ml olmuştur



Şekil 2. Birincil sonuç: Metforminin tek başına ve GLP-1R agonistleri veya insülin ile kombinasyonunun T2DM hastalarında FEV₁ üzerindeki etkisi. * $P < 0,05$ metformine kıyasla, ### $P < 0,001$ metformin artışı insüline kıyasla. FEV₁ : 1 saniyede zorlu ekspiratuvar hacim; GLP-1R: Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptörleri; Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM).

Birincil sonuçlar

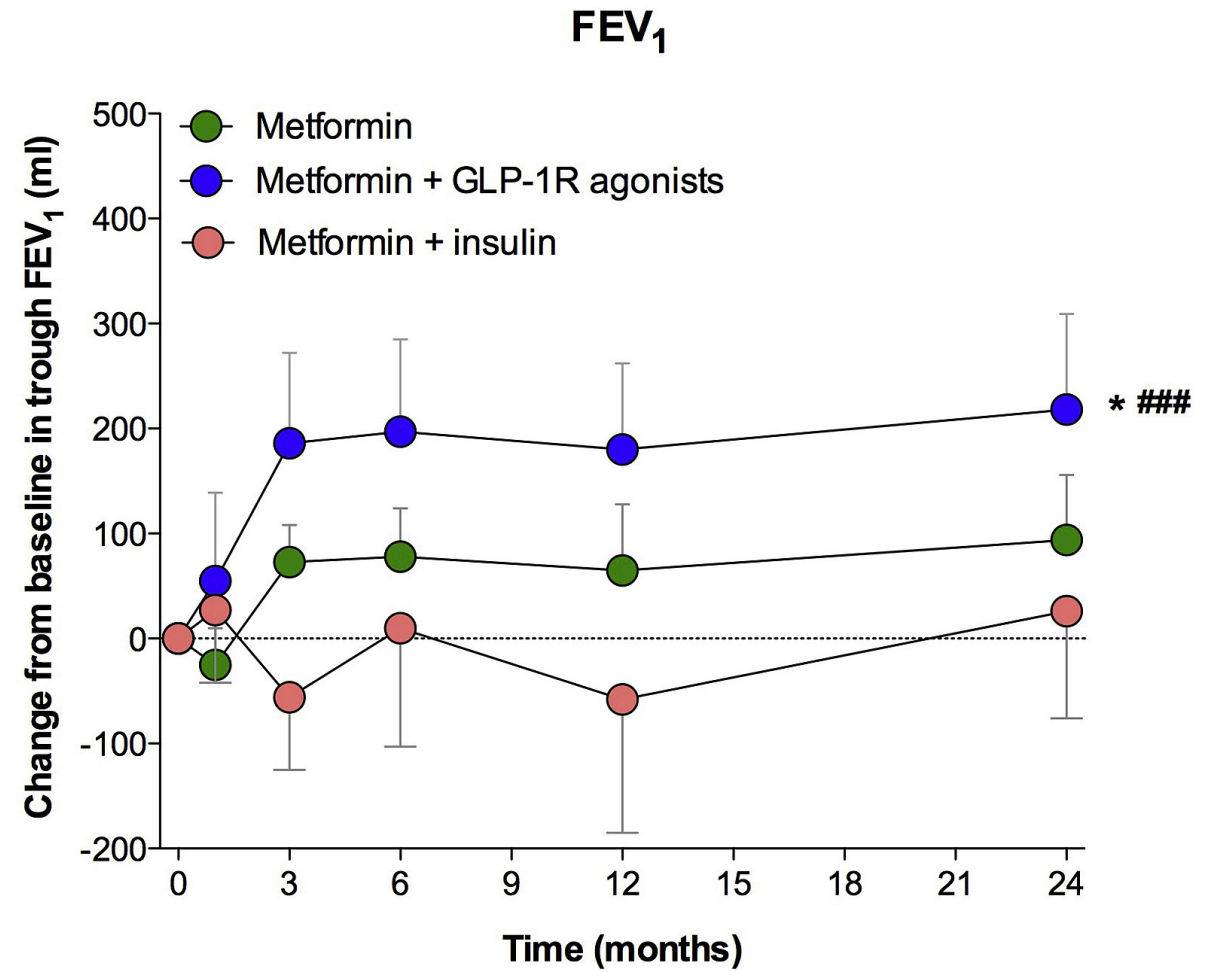
- Hem kontrol hem de insülin gruplarında, 24 aylık tedavi sonrasında FEV₁'de başlangıç değerine kıyasla anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir
- Çalışma süresi boyunca ortalama FEV₁ artışı kontrol grubunda 78 ml ve insülin grubunda -20 ml bulunmuş olup bu değerler başlangıç değerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p > 0,05$)



Şekil 2. Birincil sonuç: Metforminin tek başına ve GLP-1R agonistleri veya insülin ile kombinasyonunun T2DM hastalarında FEV₁ üzerindeki etkisi. * $P < 0,05$ metformine kıyasla, ### $P < 0,001$ metformin artı insüline kıyasla. FEV₁ : 1 saniyede zorlu ekspiratuvar hacim; GLP-1R: Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptörleri; Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM).

Birincil sonuçlar

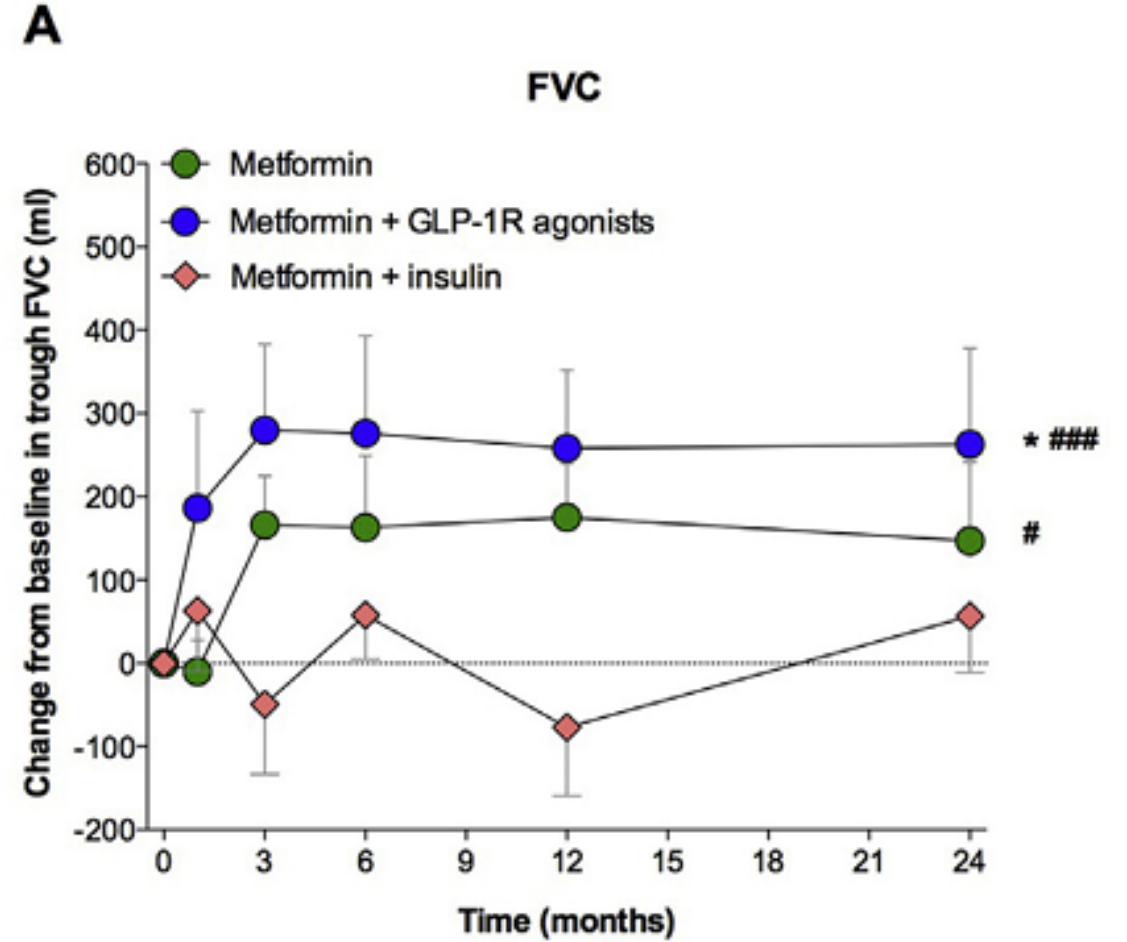
- GLP-1R agonistleri grubunda 24 aylık gözlem süresi boyunca saptanan ortalama FEV₁ iyileşmesi, kontrol grubunda gözlemlenenlerden anlamlı derecede daha fazla (**ortalama FEV₁ farkı :110 ml p < 0,05**)
- 24 aylık gözlem süresi boyunca ortalama FEV₁ iyileşmesinin boyutu, GLP-1R agonistleri grubu ile insülin grubu karşılaştırıldığında daha da fazla (**ortalama FEV₁ farkı : 177 ml p < 0,001**)
- **İnsülin grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı**



Şekil 2. Birincil sonuç: Metforminin tek başına ve GLP-1R agonistleri veya insülin ile kombinasyonunun T2DM hastalarında FEV₁ üzerindeki etkisi. *P < 0,05 metformine kıyasla, ###^P < 0,001 metformin artı insüline kıyasla. FEV₁ : 1 saniyede zorlu ekspiratuvar hacim; GLP-1R: Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptörleri; Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM).

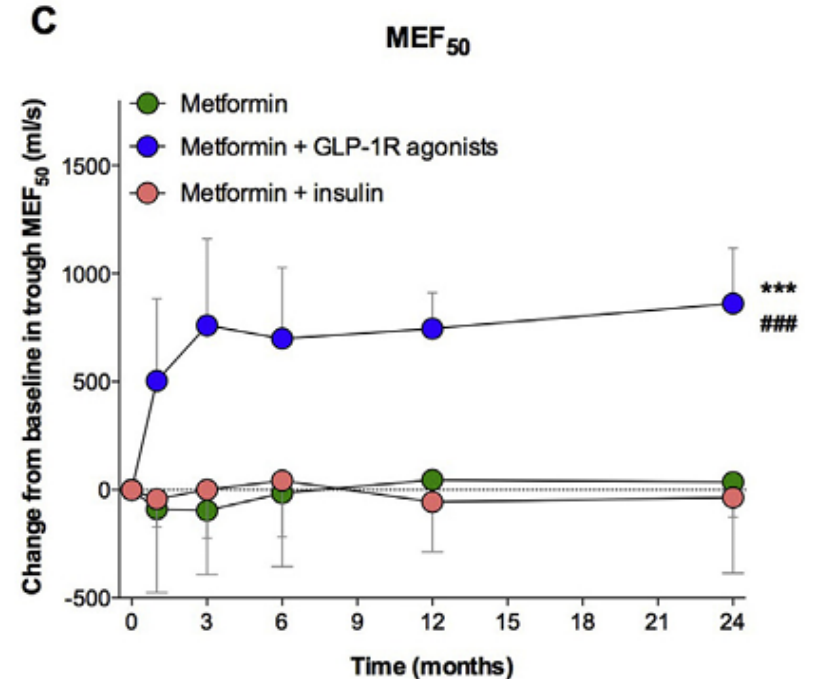
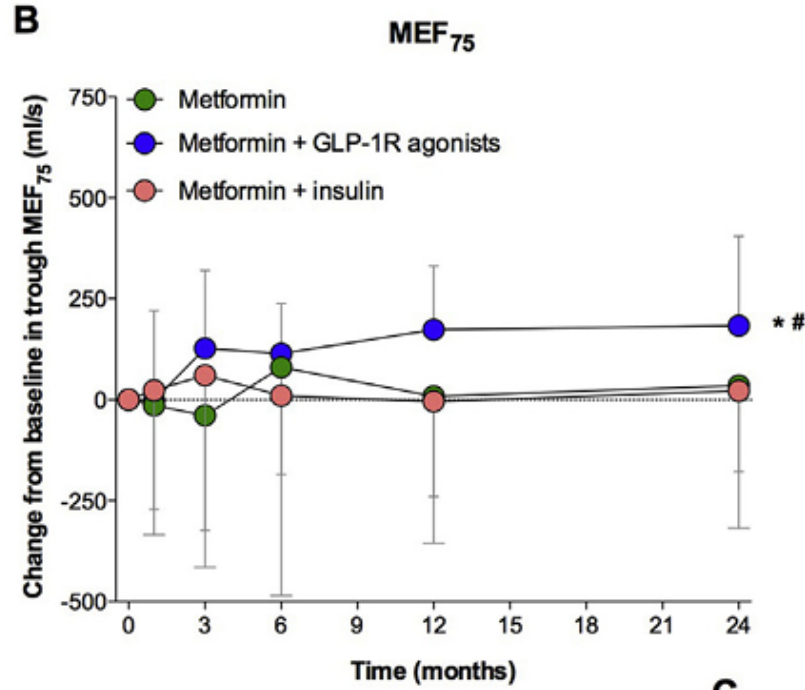
İkincil sonuçlar

- 3 aylık tedaviden sonra, GLP-1R agonistleri grubunda FVC'deki başlangıç değerine göre değişim 280 ml, kontrol grubunda ise 166 ml idi ve FVC değerleri 24 aylık gözlem süresi boyunca sabit kaldı (ortalama FVC artışı sırasıyla 253 ml ve 128 ml $p < 0,05$)
- GLP-1R agonistleri grubunda saptanan FVC'deki iyileşme, kontrol grubunda (ortalama FVC farkı: 124 ml, $P < 0,05$) ve insülin grubunda (ortalama FVC farkı: 242 ml $p < 0,001$) gözlemlenenden anlamlı derecede daha büyüktü.
- Kontrol grubunda FVC'deki artış, insülin grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazlaydı (ortalama FVC farkı: 118 ml $p < 0,05$)

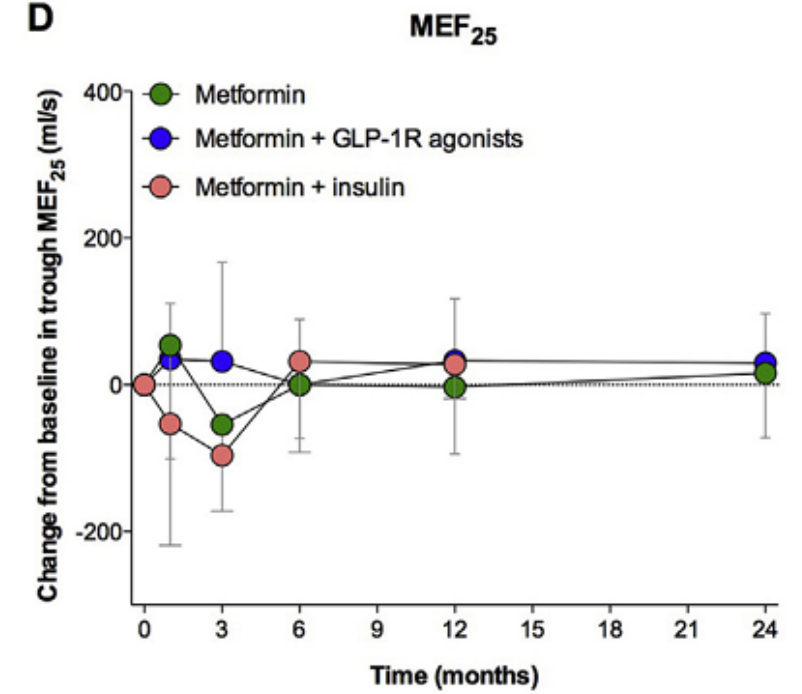
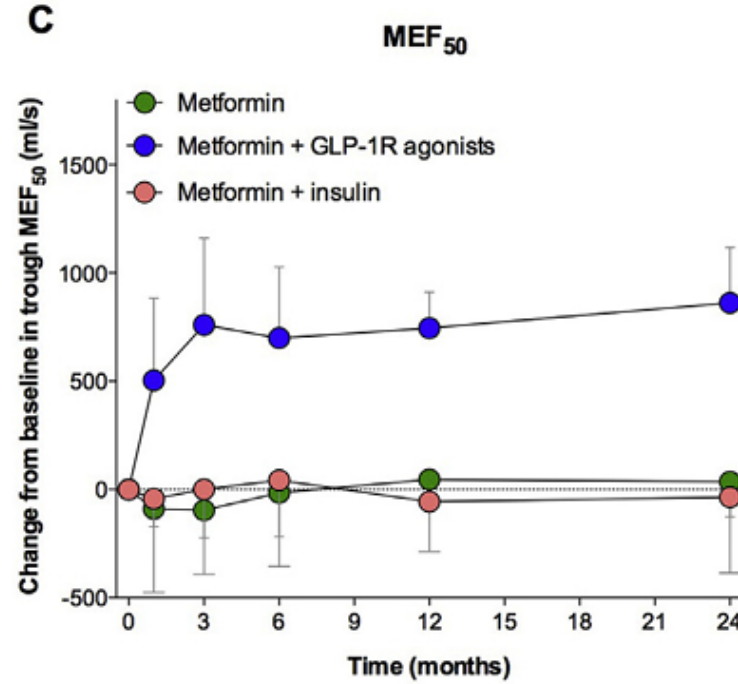
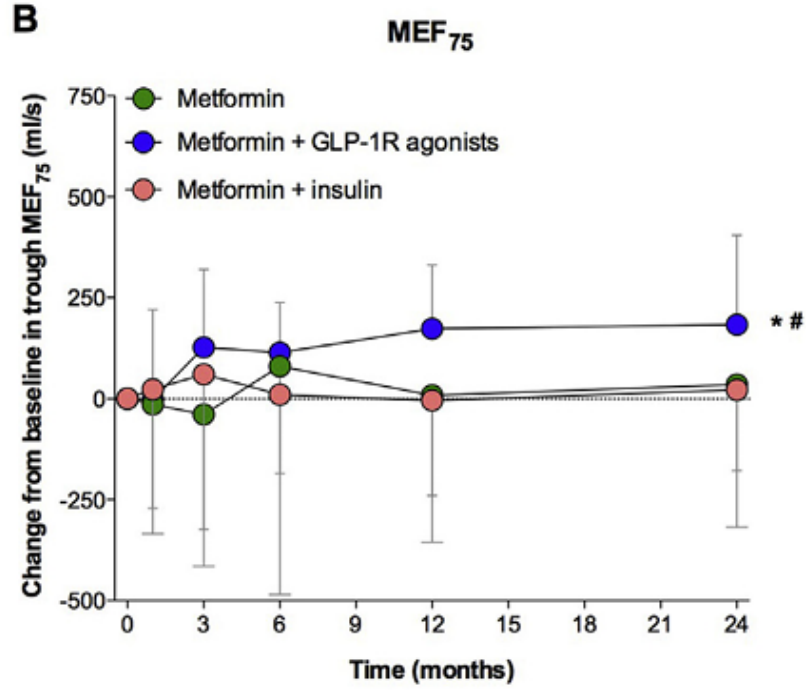


İkincil sonuçlar

- GLP-1R agonistleri grubunda MEF 75'teki değişim , hem kontrol grubunda (ortalama MEF 75 farkı: 105 ml/s) hem de insülin grubunda (ortalama MEF 75 farkı : 97 ml/s) tespit edilenden **anlamli derecede daha büyüktü**
- 24 aylık gözlem süresi boyunca, MEF 50'deki iyileşme, GLP -1R agonistleri grubunda hem kontrol grubuna (ortalama MEF 50 farkı: 738 ml/s) hem de insülin grubuna (ortalama MEF 50 farkı: 732 ml/s) göre **anlamli derecede daha fazlaydı**



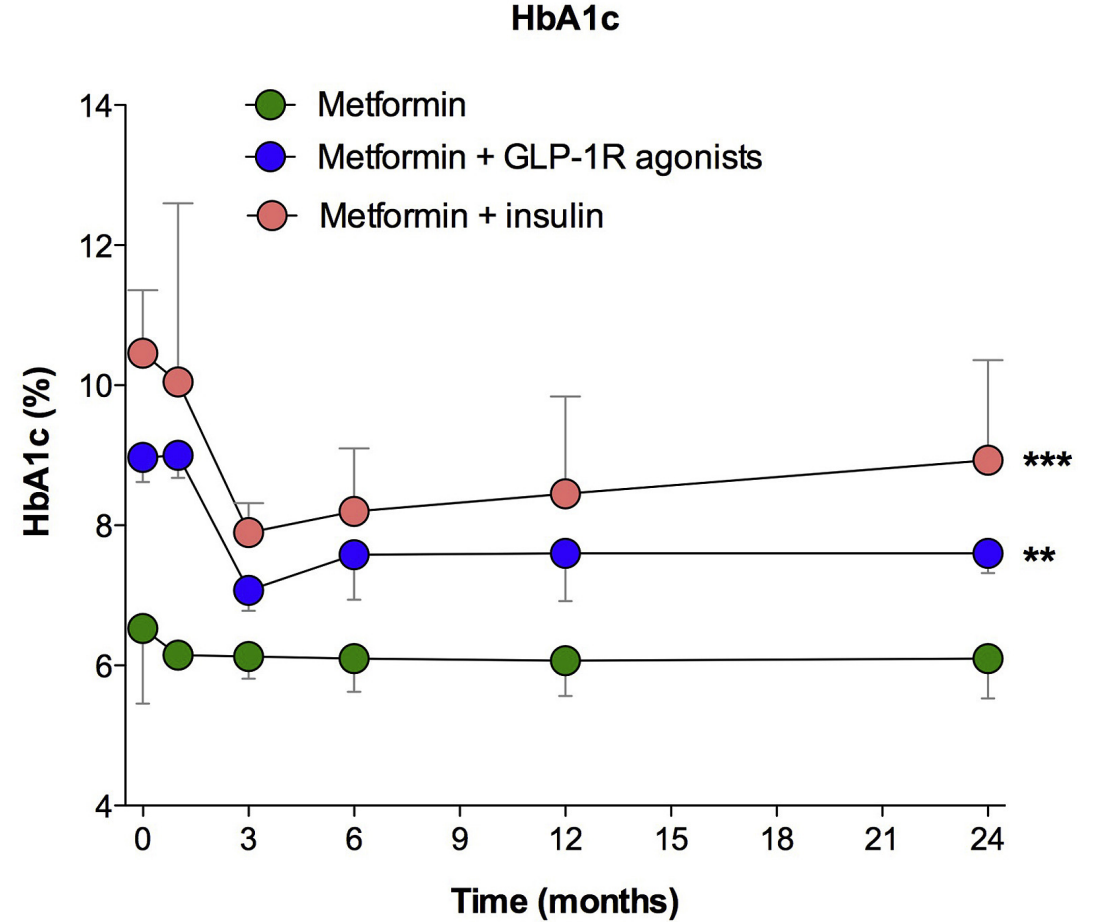
İkincil sonuçlar



- Hem MEF 75 hem de MEF 50 için insülin ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır
- Ayrıca, MEF 25 açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş

Yanlılık değerlendirmesi

- Kontrol grubunda, çalışmanın başlangıcında HbA1c kan düzeyi normal aralıktadır ve 24 aylık gözlem süresi boyunca anlamlı bir değişiklik göstermemiş ($p > 0,05$)
- Buna karşılık, hem GLP-1R agonistleri hem de insülin gruplarında HbA1c kan düzeyleri normal aralığın dışında ve 3 aylık tedaviden sonra anlamlı derecede ($P < 0,05$) azalma göstermiştir. Daha sonra 3-24 aylık gözlem süresi boyunca sabit kalmıştır
- Genel olarak HbA1c kan düzeyleri, birincil ve ikincil sonuçlar açısından incelenen kohortlar genelinde anlamlı bir etki değiştirici faktör oluşturmamıştır



Güvenlik

- 24 aylık gözlem süresi boyunca ciddi yan etki veya ölüm bildirilmemiştir
- GLP-1R agonistleri grubunda, kontrol ve insülin gruplarında (sırasıyla 0,05 ve 0,06) tespit edilmeyen, BMI'da sayısal bir azalma (0,21) gözlemlenmiştir

Tartışma

- Bu pilot çalışmanın sonuçları, **GLP-1R agonistleri ile tedavinin, altta yatan obstrüktif akciğer hastalığı olmayan T2DM hastalarında kan şekeri seviyelerinden bağımsız olarak hava yolu fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermektedir**
- GLP-1R agonistleri grubunda FEV1, tedavinin ilk üç ayında yaklaşık 200 ml'ye kadar doğrusal olarak artmış ve FEV1'deki iyileşme 24 aylık tedavi boyunca sabit kalmıştır Akciğer fonksiyonundaki değişim, gözlem süresi boyunca HbA1c'deki değişimle ilişkili saptanmamıştır
- Kontrol grubunda FEV1'de sayısal bir artış görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır

TARTIŞMA

- GLP-1R agonistleri ile yapılan tedavi, **FVC, MEF 75 ve MEF 50'yi önemli ölçüde iyileştirdiği için ikincil sonuçlar üzerinde de etkili olmuştur**
- Kontrol grubunda, sadece metformin ile yapılan tedavi, FEV1'de sayısal bir iyileşme sağlamakla kalmayıp , aynı zamanda FVC'yi de önemli ölçüde değiştirmiştir

TARTIŞMA

- İnsülin grubuna dahil edilen T2DM hastalarında, bu hastalara metformin de uygulanmasına rağmen, akciğer fonksiyonlarında herhangi bir değişiklik bulunmadı. Bu kanıt, metforminin hava yolu düz kasının gevşemesine yol açan pleiotropik etkileri ile insülinin neden olduğu artmış kasılma bronş düz kas tonusu arasındaki potansiyel antagonistik etkileşimin sonucu olabilir

TARTIŞMA

- GLP-1R agonistlerinin ve metforminin, hücre içi etkileşime girebilecek farklı reseptörler ve enzimler üzerinde etki ederek bronşun kasılmasını azalttığı göz önüne alındığında , **GLP-1R agonistlerinin metformin ile birlikte uygulanmasının etkileyici etkisi, bu ilaçların sinerjik etkileşiminin sonucu olabilir**
- Sağlıklı bireylerde GLP-1 konsantrasyonları, seruma kıyasla bronkoalveolar sıvılarda daha yüksektir; bu da GLP-1'in glukoz homeostazındaki rolünün ötesinde, akciğer fizyolojisinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir
- GLP-1R agonistleri, ovalbumin kaynaklı astımın fare modelinde bronkoalveolar lavaj sıvısında hava yolu iltihabını ve mukus salgısını azalttığı ve yüksek glikoz seviyeleri ve pasif duyarlılık gibi farklı uyaranlara yanıt olarak insan havayolu hiperreaktivitesini engellediği gösterilmiştir

TARTIŞMA

- Son olarak, kilo kaybından kaynaklanan olası bir yanlılığı göz ardı edemeyiz ve bu soruyu yanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır; bu çalışmanın sonuçlarını daha büyük popülasyonlarda doğrulamak için yeterli güce sahip randomize kontrollü bir çalışma zorunludur
- Sonuç olarak, bu araştırmanın sağladığı kanıtlar, akciğere yönelik bir GLP-1 eylemi hipotezini desteklemekte ve GLP-1R agonistleri ile solunum yolu bozukluklarını tedavi etmek için potansiyel yeni terapötik perspektifler açmaktadır



*Vatanımı en çok seven,
görevini en iyi yapandır.*

K. Atatürk