



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**1 Ocak- 24 Eylül 2019 Tarihleri Arasında Haydarpaşa Numune
Hastanesi'nde Empagliflozin Başlanan Hastaların Monoosit/HDL ve
Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Tedavi Öncesi Ve Sonrası Mukayese
Edilmesi**

Dr. Ahmet Eren KURBAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

1 Ocak- 24 Eylül 2019 Tarihleri Arasında Haydarpaşa Numune
Hastanesi'nde Empagliflozin Başlanan Hastaların Monoosit/HDL ve
Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Tedavi Öncesi Ve Sonrası Mukayese
Edilmesi

Dr. Ahmet Eren KURBAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresi içerisinde bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bizlere yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e,

Bilgi birikimini bizimle paylaşan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ, Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ ve yandal kliniklerinde eğitim alma fırsatı bulduğum sayın hocalarıma,

Asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığım Haydarpaşa Dahiliye B kliniğindeki çalışma arkadaşlarıma, servis hemşirelerine

Haydarpaşa Numune EAH'de birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum servis sekreterlerimiz Hatica CANPOLAT'a, Sultan ÖZCAN'a, Zülbiye YÜCE'ye ve tüm personellerimize,

Hayatım boyunca beni hiçbir konuda yalnız bırakmayan benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan canım annem, canım babam, çok sevdiğim kardeşime,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi asistanlığım ve tez sürecinde desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Rumeysa Dilara KURBAN'a ve biricik oğlum Osman Kerem'e

Sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Ahmet Eren KURBAN

İçindekiler Tablosu

| | |
|--------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜR | 4 |
| İÇİNDEKİLER | 5 |
| KISALTMALAR | 6 |
| TABLO VE GRAFİK LİSTESİ | 8 |
| ÖZET | 9 |
| ABSTRACT | 11 |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 13 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 15 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 28 |
| 4. BULGULAR | 31 |
| 5. TARTIŞMA | 43 |
| 6. SONUÇ | 48 |
| Kaynakça | 49 |

KISALTMALAR

| | |
|--------------------------------|--|
| DM | :Diabetes Mellitus |
| IDF | :International Diabetes Federation – Uluslar arası Diyabet Federasyonu |
| CRP | :C reaktif protein |
| IL-1 | :İnterlökin-1 |
| IL-6 | :İnterlökin-6 |
| TNF-α | :Tümör nekroz faktör- α |
| Tip1DM | :Tip 1 Diabetes Mellitus |
| Tip2DM | :Tip 2 Diabetes Mellitus |
| GDM | :Gestasyonel Diabetes Mellitus |
| TURDEP | :Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans |
| WHO | :World Health Organization – Dünya Sağlık Örgütü |
| ADA | :American Diabetes Association |
| TEMED | :Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği |
| KB | :Kan basıncı |
| PKOS | :Polikistik over sendromu |
| HbA1c | :Hemoglobin A1c |
| APG | :Açlık Plazma Glukozu |
| OGTT | :Oral Glukoz Tolerans Testi |
| BAG | :Bozulmuş Açlık Glukozu |
| BGT | :Bozulmuş Glukoz Toleransı |
| YRG | :HbA1c'ye göre yüksek risk grubunda bireyler |
| TPG | :Tokluk Plazma Glukozu |
| OAD | :Oral Antidiyabetik İlaçlar |

| | |
|-----------------|--|
| SGLT2-i | :Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri |
| GLP-1A | :Glukagona benzer peptid-1 agonistleri |
| DPP4-i | :Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri |
| NPH | :Nötral protamin Hagedom |
| Reg | :Regüler |
| NPA | :Nötral protamin aspart |
| Asp | :Aspart |
| NPL | :Nötral protamin lispro |
| Lis | :Lispro |
| Deg | :Degludec |
| GFR | :Glomerül filtrasyon hızı |
| LDL | :Low density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein) |
| HDL | :High density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein) |
| nonHDL-K | :HDL olmayan kolesterol |
| LDL-K | :Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol |
| HDL-K | :Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol |
| TG | :Trigliserid |
| Mho | : Monosit hdl oranı |
| NLO | :Nötrofil lenfosit oranı |

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

- Tablo-1** : Diyabetes Mellitus tanı kriterleri
- Tablo-2** : Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması
- Tablo-3** : TİP1DM ve TİP2DM ayırıcı tanısı(24)
- Tablo-4** : Glisemik Kontrol Hedefleri (ADA)
- Tablo-5** : OAD ve İnsülinomimetik İlaçlar
- Tablo-6** : İnsülin Tipleri Ve Etki Profilleri
- Tablo-7** : Empagliflozin Öncesi TİP2DM Hastalarının Demografik Özellikleri
- Tablo-8** : Empagliflozin Öncesi TİP2DM Hastalarının Komorbid Durumları
- Tablo-9** : Empagliflozin Öncesi TİP2DM Hastalarının Biyokimyasal Parametreleri
- Tablo-10** : Empagliflozin Öncesi TİP2DM Hastalarının Cinsiyete Göre Demografik Özellik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması
- Tablo-11** : Empagliflozin öncesi TİP2DM tanılı insülin kullanan ve kullanmayan hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo-12** : Empagliflozin Öncesi TİP2DM Tanılı Statin Kullanan Ve Kullanmayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması
- Tablo-13** : TİP2DM hastalarının Empagliflozin öncesi ve Empagliflozin sonrası biyokimyasal ve hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Diyabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu ve aktivitesinde bozukluk sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır⁽¹⁾. Diyabetes mellitus gelişiminde, seyirinde ve komplikasyonlarda kronik inflamasyon önemli rol oynar. Nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı (nötrofil lenfosit oranı) ve monosit/HDL oranlarının sistemik inflamasyonun göstergesi sayılabileceğine dair yayınlar mevcuttur. SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozin kullanımının nötrofil/lenfosit oranına ve monosit/HDL oranına etkisini saptamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerinde 1 Ocak- 24 Eylül 2019 tarihleri arasında 10 mg empagliflozin başlanıp en az 4 hafta kullanmış 128 Tip2DM tanılı hasta alındı. Hastalar ile ilgili veriler hastanemizin otomasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 18-75 yaş arasında olup kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, enfeksiyonu, inflamatuvar hastalığı olmayanlar ile kemik iliğini etkileyen ilaç kullanmayanlar dahil edildi. Veri analizi ve istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 54,49±8,98 yıldır. Hastaların %42,2'si (n=54) kadın, % 57,8'i (n=74) erkektir. Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların HbA1c (%) ortalaması 9,14±1,90mg/dl, empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların HbA1c (%)ortalaması 8,07±1,61mg/dl olup değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,05)

Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Nötrofil lenfosit oranı ortalaması 1,92±0,75 empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Nötrofil lenfosit oranı ortalaması 1,99±0,68 olup değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05). Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Monosit HDL oranı ortalaması 0,01268±0,00497 empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Monosit HDL oranı ortalaması 0,01317±0,01374 olup değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,05) fakat monosit/HDL oranı beklediğimiz tersine artmış olarak tespit edildi.

Sonuç: Literatürde MHO düşüşü ile inflamasyonun azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Bizim çalışmamızda ise literatürlerdeki çalışmalardan farklı bir durum ortaya çıktı. empagliflozin ile glukoz ve HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmış olmasına rağmen MHO ortalama değerinde artış tespit edildi. Bu artış monosit HDL-K oranı ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlıydı. NLO değerinde ise anlamlı bir düşüş tespit

edilemedi. Bu durum bize empagliflozin kullanan hastalarda HbA1c ve glukoz düşüşüne rağmen inflmasyonun değerlendirilmesi için MHO ve NLO düzeyinin kullanılmaması gerektiği düşündürmektedir. Bu konuda yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Empagliflozin, monosit/HDL oranı (MHO), nötrofil/lenfosit oranı, Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip2DM)



ABSTRACT

Aim: Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by hyperglycemia, which results from insulin secretion and activity disorder⁽¹⁾. Chronic inflammation plays an important role in the development, course and complications of diabetes mellitus. There are publications that states the ratio of neutrophil count to lymphocyte count (neutrophil lymphocyte ratio) and monocyte / HDL ratios can be considered as indicators of systemic inflammation. We aimed to determine the effect of empagliflozin, which is an inhibitor of SGLT-2, on neutrophil / lymphocyte ratio and monocyte / HDL ratio.

Materials and Methods: In this study, 128 patients diagnosed with Type2DM who were started on 10 mg empagliflozin and used it for at least 4 weeks in the outpatient clinics of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between January 1 and September 24, 2019 were included. The data related to the patients were retrospectively scanned from the automation system of our hospital. The study included 18-75 years old patients who doesn't have chronic liver disease, chronic renal failure, infection, inflammatory disease and those who did not use drugs affecting bone marrow. IBM SPSS Statistics 22 Data analysis and statistical analysis (SPSS IBM, Turkey) programs were used.

Results: The average age of the patients participating in the study was 54.49 ± 8.98 years. 42.2% (n = 54) of the patients were women and 57.8% (n = 74) were men. Average HbA1c percentages of Tip2DM patients before empagliflozin was 9.14 ± 1.90 mg/dl, average HbA1c percentages Tip2DM patients after empagliflozin was 8.02 ± 1.61 mg/dl and there was a statistically significant difference in the values. (p <0.05)

Average Neutrophile lymphocyte ratio (NLR) of Tip2DM patients before empagliflozin was $1,92 \pm 0,75$, average Neutrophile lymphocyte ratio Tip2DM patients after empagliflozin was $1,99 \pm 0,68$ and there was no statistically significant difference in the values. (p>0,05). Average Monocyte HDL ratio of Tip2DM patients before empagliflozin was $0,01268 \pm 0,00497$, average Monocyte HDL ratio Tip2DM patients after empagliflozin was $0,01317 \pm 0,01374$ and there was statistically significant difference in the values. (p>0,05) however, the monocyte / HDL ratio was found to be increased contrary to what we expected.

Conclusion: There are studies in the literature that show decrease in MHR which leads to decline in inflammation. In our study, a different situation emerged from the studies in the

literature. Although there was a significant decrease in glucose and HbA1c levels with the use of empagliflozin, the mean value of MHR increased. This increase was statistically significant in the mean values of monocytes/HDL-K. No significant decrease in NLR value was detected. This suggests that MHR and NLR levels should not be used to assess inflammation HbA1c and glucose decline in patients taking empagliflozin. Additional studies are needed on this subject.

Key words: Empagliflozin, monocyte/HDL ratio (MHR), Neutrophile lymphocyte ratio (NLR), Type 2 Diabetes Mellitus (Type2DM)



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu ve aktivitesinde bozukluk sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır⁽¹⁾.

Diyabet, tüm dünyada endişe verici bir oranda artmakta olan büyük bir halk sağlığı sorunudur. 2017 IDF tahminlerine göre 20-79 yaş arası yetişkinlerin yaklaşık 425 milyonunda diyabet varken, 2045 yılına kadar diyabetli yetişkin sayısının 629 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir⁽²⁾.

DM, yüksek morbidite ve mortalitenin görüldüğü kronik bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda genellikle makrovasküler ve mikrovasküler hastalıkları içeren farklı kronik vasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir⁽³⁾. Bu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında ise glisemik kontrolün yetersiz olması önemli bir faktördür⁽⁴⁾.

Diyabetes mellitus gelişiminde, seyrinde ve komplikasyonlarda kronik inflamasyon önemli rol oynar. Yapılan bazı çalışmalar, diyabetli hastalarda CRP, IL-1, IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde artış olduğunu göstermektedir^(5,6).

Nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı (nötrofil lenfosit oranı) sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. NLO diyabette ve diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler gibi komplikasyonlarında inflamasyon belirteci olarak kabul edilmektedir^(7,8).

Ayrıca yapılan çalışmalarda NLO ile diyabetik hastaların glisemik kontrolü arasında ilişkilerde tarif edilmektedir. Glisemik kontrolün kötü olduğu hastalarda NLO ortalama değerlerinin glisemik kontrolün iyi olduğu hastalara göre yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır⁽⁹⁾.

Monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol oranı (MHO) yeni ortaya çıkan bir inflamasyon ve oksidatif stres göstergesidir⁽¹⁰⁾. Yapılan çalışmalarda MHO aterosklerotik kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı vs. inflamasyonun göstergesi olarak anlamlı bulunmuştur. Diyabetik hastalarda da özellikle nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde MHO biyobelirteç olarak anlamlı saptanmıştır⁽¹¹⁾.

Empagliflozin Tip2DM hastalarının tedavisinde kullanılan bir SGLT2-i'dür. SGLT2-İ, renal proksimal tubulusda SGLT2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu

azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır. İnsülden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler⁽¹²⁾.

Biz de çalışmamızda Tip2DM tanılı hastalarda başlanan empagliflozinin inflamasyon ve glisemik kontrol belirteci olarak kullanılan NLO ve MHO üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabetes mellitus, hiperglisemik durumla karakterize kronik metabolik hastalıktır. Hiperglisemi, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisinin fizyolojik kusurlarından kaynaklı karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozuklara yol açar. Diyabetteki kronik hiperglisemi, uzun süreli hasarlar, disfonksiyon ve çeşitli organların, özellikle göz (diyabetik retinopati), böbrekler (diyabetik nefropati), sinirler (diyabetik nöropati), kalp ve kan damarlarının yetersizliği ile ilişkilidir^(13, 14).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ülkemizde ve tüm dünyada DM'li hasta sayısının beklenenden daha hızlı artış gösterdiği ve IDF verilerine göre 2045 yılında DM'li hasta sayısının tüm dünyada 629 milyona ulaşacağı öngörülmektedir⁽²⁾.

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre; tip 2 diyabet prevalansı %7,2 iken 2010 yılında yapılmış TURDEP-II çalışmasında 20 yaş ve üzeri nüfusta diyabet sıklığı % 13,7 saptanmıştır⁽¹⁵⁾.

Ayrıca 2017 yılı IDF (International Diabetes Federation) verilerine göre ülkemizde diyabetes mellitus görülme sıklığı %12,8 olarak belirtilmiştir⁽²⁾.

Diyabet prevalansındaki ve dünya nüfustaki artış dikkate alındığında diyabetli birey sayısı her geçen gün dünya genelinde hızla yükselmektedir. Dünyanın farklı coğrafik bölgelerinde ve farklı etnik topluluklarda görülme sıklığı değişkendir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2016 yılında yayımladığı Küresel Diyabet Raporu (Global Diabetes Report) adlı çalışmada küresel bazda DM görülme sıklığı 18 yaş üstü erişkin nüfusta 1980 yılında %4,7 oranla 108 milyon kişi iken 2014 yılında %8,5 oranla 422 milyon kişiye yükseldiği belirtilmiştir⁽¹⁶⁾.

2.1.3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Sınıflaması

DM tanı kriterleri, 1997 yılında ADA tarafından düzenlenmiştir. Daha sonra 2003 ve 2011 yıllarında yeniden revize edilmiştir^(17,18,19)(Tablo-1).

Tablo-1: Diyabetes Mellitus tanı kriterleri

1. APG ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) 8 saatlik açlık sonrası
2. 75 gram OGTT sonrası 2. Saat plazma glikozu ≥ 200 mg/dl
3. Klasik diyabet semptomları olan ve rastgele plazma glikozu ≥ 200 mg/dl
4. HbA1c \geq % 6,5

TEMED tarafından 2019 yılından yayımlanan Diyabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda tüm yetişkinlerin -demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- TİP2DM risk faktörleri açısından değerlendirilmesini önermektedir⁽²⁰⁾. Diyabet riski yüksek bireyler aşağıda verilmiştir:

Diyabet riski yüksek bireyler:

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
2. VKİ ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.
 - Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
 - Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
 - Makrozomik (doğum tartısı 4,5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
 - Hipertansif bireyler (KB $\geq 140/90$ mmHg)

- Dislipidemikler (HDL-kolesterol <35 mg/dL veya trigliserid \geq 250 mg/dL)
 - PKOS olan kadınlar
 - İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
 - Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
 - Düşük doğum tartılı doğan kişiler
 - Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
 - Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
 - Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
 - Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
 - Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar
3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.
4. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır. Tip 2 diyabet riski yüksek (özellikle obez veya kilolu ve ilave risk faktörleri olan) çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren iki yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

Diyabetin etiyolojik sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır(Tablo-2). Bunlardan tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM primer; spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formlarıdır^(18,20).

Tablo-2: Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 Diyabetes Mellitus

* İmmün Aracılı

* İdiyopatik

II. Tip 2 Diyabetes Mellitus

III. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

* β hücresi fonksiyonu genetik defektleri

* İnsülin etkisindeki genetik defektler

* Pankreasın ekzokrin hastalıkları

* Endokrinopatiler

* İlaç ve kimyasalların indüklediği

* Enfeksiyonlar

* İmmün-aracılı diyabetin nadir formları

*Bazen diyabetle birlikte görülen genetik sendromlar

2.2. Diyabetes Mellitus Fیزیopatolojisi

2.2.1. Tip 1 DM

Tip1DM, doğumda normal β hücre kitlesine sahip genetik yatkınlığı olan kişilerde zamanla gelişen β hücre kaybı ile izlenen bir durumdur. Bu DM tipinde hastaların % 90'ında otoimmün (Tip1A), % 10'u kadarında ise otoimmün olmayan (Tip1B) β hücre yıkımı vardır⁽¹⁴⁾. Sonuç olarak, hastalarda mutlak insülin eksikliği gelişir. Etyolojisinde yaş, cinsiyet, etnik köken, çevresel etmenler ve genetik özellikler rol oynar⁽²¹⁾.

2.2.2. Tip 2 DM

Tip2DM, günümüzde sıklığı giderek artan ve tüm diyabetik hasta popülasyonunun % 90'ından fazlasını oluşturan bir hastalıktır⁽²²⁾. Sıklıkla orta ve ileri yaşlarda görülen Tip2DM'nin günümüzde giderek genç popülasyondaki görülme insidansı artmaktadır⁽²³⁾. Tip2DM, obezite ile yakın ilişkilidir; hastaların %85'i fazla kilolu ya da obezdir⁽²⁴⁾.

Patofizyoloji: Tip2DM insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve hepatik glukoz üretiminde artışı kapsayan üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir⁽²⁵⁾. İnsülin direnci, ekzojen ve endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. İnsülinin primer etkisi karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılamak, glikozun kas ve yağ dokusuna alınmasını ve burada enerji kaynağı olarak kullanılmasını sağlamaktır. İnsülin direnci geliştiğinde bu mekanizmaların sağlıklı işlememesi sonucu kas ve yağ dokusuna alınamayan glikoz (periferik insülin direnci) ve hepatik glikoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) ile hiperglisemi ortaya çıkar. Hiperglisemiyi kontrol etmek için β hücreleri daha fazla insülin salgılar. Zamanla β hücresi de fonksiyonunu kaybetmeye başlayınca aşikar DM ortaya çıkar⁽²⁶⁾.

Tablo-3: TİP1DM ve TİP2DM ayırıcı tanısı(24)

| Klinik özellikler | TİP1DM | TİP2DM |
|--------------------|--|---------------------------|
| Görülme Yaşı | Çoğunlukla çocuklar, gençler ve genç yetişkinler | Çoğunlukla orta ve yaşlı |
| Başlangıç şekli | Genellikle akut, subakut | Genellikle kademeli |
| Semptom | Sıklıkla poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik | Belirti yok |
| Vücut ağırlığı | Genellikle normal | Genellikle kilolu/obez |
| Ketozis yatkınlık | Belirgin | Yok ya da hafif |
| İnsülin sekresyonu | Azalmış veya hiç | Normalden yüksek/bozulmuş |

| | | |
|--|--------------------|---|
| İnsülin direnci | Yok/düşük | Var |
| Ailede diyabet öyküsü | Genellikle negatif | Pozitif |
| Tek yumurta ikizleri ile uyum | %30-50 | %50 |
| C-peptid | Düşük | Normal/Yüksek/Düşük |
| İnsan lökosit antijen sistemi ile ilişki | Var | Yok |
| Otoantikör (ICA, AntiGAD, ICSA, IAA) | Genellikle pozitif | Negatif |
| Metabolizma | Stabil değil | Stabil |
| İnsülin sekresyonuna uyarıcı antidiyabetlere cevap | Genellikle yok | Genellikle ilk başta iyi |
| İnsülin tedavisi | Gerekli | İnsülin sekresyonu azalınca kadar gerekli değildir. |

Kısaltmalar: ICA: Adacık Sitoplazmik Antikoru, AntiGAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları, IAA: İnsülin Otoantikörleri

Diyabetes Mellitusta Tedavi

Diyabet tedavisinde, kan şekerini düzenleyerek, komplikasyonların gelişimini önlemek, gelişmiş komplikasyonların seyrini yavaşlatmak, yaşam kalitesini ve süresini arttırmak amaçtır. Hastalığın tedavisinde diyabetik beslenme, egzersiz, diyabet eğitimi ve medikal tedavi yer almaktadır⁽²⁷⁾.

Diyabetik Beslenme Tedavisi

Kan şekeri kontrolü sağlanırken hastaya yaşam tarzına, kalori ihtiyacına ve yaşına uygun olarak ayarlanmış beslenme tedavisinin verilmesi önemlidir. Diyabetli kişilerle sağlıklı kişilerin besinlere olan gereksinimi aynı olup % 44-46 karbonhidrat, % 20-35 yağ ve % 15-20 proteinden oluşan diyet önerilmektedir^(28, 29).

Egzersiz Tedavisi

Düzenli olarak yapılan egzersiz visceral yağ kitlesini ve kiloyu azaltarak insülin direncini azaltmaktadır. Bu durum kan şekeri, kan lipit düzeyleri ve kan basıncında düşmeye neden olarak kardiyovasküler hastalık riskini azaltır⁽³⁰⁾.

DM tedavisinde diyabetik beslenme ve egzersiz tedavileri ile beraber sıklıkla medikal tedavi gereksinimi duyulmaktadır. Tedavide amaç glisemik kontrolü sağlayarak APG, TPG ve HbA1c'yi istenen düzeylerde indirmektir. Glisemik kontrol hedefleri Tablo-4'te gösterilmiştir⁽³¹⁾.

Tablo-4: Glisemik Kontrol Hedefleri (ADA)

| | |
|-------|--------------|
| APG | 80-130 mg/dl |
| TPG | <180 mg/dl |
| HbA1c | % <7 |

Diyabetes Mellitusta Medikal Tedavi

Tip 1 DM tedavisinde yalnız insülin tedavisi kullanılırken, Tip 2 DM tedavisinde insülin tedavisine ek olarak OAD de kullanılmaktadır. Ülkemizde başlıca, insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ve insülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörleri ve SGLT2- i olarak beş grup antidiyabetik ilaç bulunmaktadır(Tablo-5)⁽¹²⁾.

Tablo-5: OAD ve İnsülinomimetik İlaçlar

| |
|---|
| <p>1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar</p> <p>A. Sülfonilüre grubu ilaçlar (2. kuşak sülfonilüre grubu ilaçlar): Glipizid, Glibenklamid (gliburid), Glimepirid, Gilklazid</p> <p>B.Glinid grubu (Meglitinidler, kısa etkili sekretogoglar): Repaglinid, Nateglinid</p> |
| <p>2. İnsülin Duyarlılaştırıcı ve insülin direncini azaltmaya yönelik ilaçlar</p> <p>A.Biguanidler: Metformin</p> <p>B.Tiyazolidinedionlar: Rosiglitazon, Pioglitazon</p> |
| <p>3. Alfa-Glikozidaz İnhibitörleri: Akarboz, Miglitol</p> |
| <p>4. İnsülinomimetik ilaçlar</p> <p>A.İnkretinmimetikler (GLP-1A): Eksenatid, Semaglutid, Dulaglutid, Liksisenatid, Albiglutid</p> <p>B. Amilinmimetikler: Pramlintid</p> <p>C.İnkretin arttırıcı (DPP4-i): Saksagliptin, Vildagliptin, Sitagliptin, Linagliptin, Alogliptin</p> |
| <p>5.Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-i): Dapagliflozin, Empagliflozin, Canagliflozin</p> |

TİP2DM tedavisinde, kontraendikasyon yoksa ve β hücre rezervi yeterli ise ilk seçenek metformin olmak üzere OAD tercih edilir. TİP1DM hastalarında, gebelerde ve oral antidiyabetik tedavi ile kan şekeri ayarlaması sağlanamayan, endojen insülin sekresyonu yetersiz TİP2DM hastalarında insülin tedavisi kullanılmaktadır. İnsülin tipleri Tablo-6'da gösterilmektedir^(32, 33).

Tablo-6: İnsülin Tipleri Ve Etki Profilleri

| İNSÜLİN TİPİ | ETKİ BAŞLANGICI | PİK ETKİ | ETKİ SÜRESİ |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------|--------------------|
| | | | |
| KISA/HIZLI ETKİLİ | | | |
| Regüler U100 | 30 – 60 dk | 2 – 4 st | 5 – 8 st |
| Lispro U100 & U200 | < 15 dk | 30 – 90 dk | 3 – 5 st |
| Lispro U200 | < 15 dk | 30 – 90 dk | 3 – 5 st |
| Biyobenzer İnsülin Lispro U100 | < 15 dk | 30 – 90 dk | 3 – 5 st |
| Aspart | < 15 dk | 1 – 3 st | 3 – 5 st |
| Glulisin | 15-30 dk | 30 – 60 dk | 4 st |
| Regüler İnhaler | < 5dk | 20 – 40 dk | 3 st |
| Çok Hızlı Etkili Aspart | 4 dk | 30 – 90 dk | 3 – 5 st |
| | | | |
| ORTA ETKİLİ | | | |

| | | | |
|------------------------------------|------------|-------------------|------------|
| Regüler U500 | 30 dk | 2 – 4 st | <24 st |
| NPH | 1 – 2 st | 4 – 10 st | >14 st |
| | | | |
| UZUN ETKİLİ | | | |
| Detemir | 3 – 4 st | 6-8 st(piksiz) | 20 – 24 st |
| Glargin U100 | 90 dk | Piksiz | 24 st |
| Biyobenzer İnsülin Glargin U100 | 90 dk | Piksiz | 24 st |
| Glargin U300 | 90 dk | Piksiz | 26 st |
| Degludec U100 & U200 | 30 – 60 dk | Piksiz | >30 st |
| | | | |
| KARIŞIM | | | |
| NPH/Reg 70/30 | 30 dk | 2 – 4 st | 14 – 24 st |
| NPA/Asp 70/30 | 6 – 12 dk | 1 – 4 st | 18 – 24 st |
| NPL/Lis 75/25 | 15 – 30 dk | 30 – 150 dk | 14 – 24 st |

| | | | |
|---------------------------------|------------|--------------|------------|
| NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50 | 15 – 30 dk | 30 – 180 dk | 14 – 24 dk |
| NPA/Asp 30/70 | 10 – 20 dk | 1,6 – 3,2 st | 14 – 24 st |
| Deg/Asp 70/30 | 14 – 72 dk | 2 – 3 st | >24 st |

i. Sodyum GlukozKo-Transporter 2inhibitörleri

SGLT2-i, böbrek proksimal tübülünde SGLT2'yi inhibe ederek böbrekten glukoz reabsorbsiyonunu azaltır ve üriner glukoz atılımını artırır. İnsülden bağımsız olarak etkilerini gösterdiklerinden dolayı diyabetin bütün aşamalarında kullanılabilir. Hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo kaybı sağlaması, kan basıncını, ürik asit seviyesini ve albüminüriyi düşürme gibi etkileri vardır. Canagliflozin, empagliflozin ve dapagliflozin SGL2-i grubunda onay alan ilaçlardır. Bu üç ilacın HbA1c'yi düşürme etkileri birbirine benzerdir. SGLT2-i'nin dezavantajları; genitoüriner enfeksiyon riskini artırması, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, LDL-K ve serum kreatinin değerlerinde bir miktar yükselme yapmasıdır. Ayrıca canagliflozin ve empagliflozin GFR<45ml/dk, dapagliflozinin ise eGFR<60 ml/dk olan TİP2DM hastalarında kullanılmamalıdır⁽¹²⁾.

Nötrofil Lenfosit Oranı

Vücudumuzun bağışıklık sisteminde yer alan lökositler; granülosit ve lenfosit (agranulosit) olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik kanda granülositlerin çoğunu nötrofiller oluşturmakta olup, lökositlerin %50-60' ını yine nötrofiller oluşturur⁽³⁴⁾. Beyaz küre, nötrofil, lenfosit sayısı ve NLO sistemik inflamasyonun birer belirteçlerdir. Günümüzde NLO hem akut inflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir⁽³⁵⁾. Birçok çalışmada; hipertansiyon, diabetes mellitus, metabolik sendrom, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, akut koroner sendrom, kalp kapak hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, renal ve hepatik disfonksiyon, malignite, lokal veya sistemik enfeksiyon, 3 ay öncesine kadar geçirilmiş

enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar varlığında inflamatuvar bir belirteç olarak NLO'nun yükseldiği gösterilmiştir⁽³⁶⁾.

a. Monosit

Monosit ve makrofajlar profesyonel fagositik hücreler olup doğal immünyetede önemli rol oynarlar, antikor ile kaplı bakteri ve tümör hücrelerinin yıkımı ve parçalanması gibi efektör görevleri vardır⁽³⁴⁾.

Monosit- makrofajlar dokularda çeşitli hidrolitik enzimler, oksidatif metabolizma ürünleri ve kemoatraktan çeşitli sitokin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15 gibi) ve kemokinler aracılığı ile proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar görevlerde bulunurlar. Makrofajlar sitokin üretimi ile hem doğal, hem de edinsel immünyetede önemli görev yaparlar. Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1,IL-6, IL-8,TNF) üretimi ile inflamasyonda, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler aracılığıyla T ve B hücrelerin antijene bağlı aktivasyonunda temel rol alırlar⁽³⁴⁾.

b. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein(HDL)

Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL)'ün endoteli, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL)'ün zararlı etkilerinden korunmasını sağladığı ve aynı zamanda LDL kolesterolün oksidasyonunu engellediği gösterilmiştir^(38, 39).

Ateroskleroz gelişiminde aksi yönde hareket ederek faydalı bir rol sağlayan HDL'nin son zamanlarda yapılan çalışmalarda monosit aktivasyonu, adezyonu ve inflamasyon üzerinde etkin rol oynadığı ayrıca monosite farklılaşan progenitör hücrelerin proliferasyonunun kontrolünde de rol aldığı gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾.

c. Monosit/HDLOranı

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) artmış plazma düzeyinin kardiyovasküler mortalite ve morbiditede azalma ile ilişkili olduğu literatürde birçok çalışmada belirtilmiştir⁽⁴¹⁾.

HDL'nin monosit aktivasyonu inhibe ettiği öne sürülmüştür⁽⁴²⁾. Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada HDL düzeyi ile sitokinler ve CRP gibi birçok proinflamatuvar ajanların plazma düzeyi ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir⁽⁴³⁾.

Monosit/HDL oranı da son zamanlarda birçok çalışmada kendine yer bulan kullanımı kolay, düşük maliyetli, tedavi yönetimi ve prognoz açısından faydalı belirteçlerden biridir. Düşük HDL değeri ve yüksek monosit hücre sayımı inflamasyonun dolaylı bir göstergesi gibi görünmektedir. Bu iki parametrenin birbirine oranı ise bize mevcut inflamasyon konusunda daha değerli bir bilgi sağlamaktadır. Ayrıca Monosit HDL-K oranı kardiyovasküler hastalık için prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir⁽⁴⁴⁾.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya, SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerinde 10 mg empagliflozin başlanmış ve en az 4 hafta kullanmış 128 Tip2DM tanılı hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, ilaç kullanım bilgileri, metabolik verileri hastanemiz otomasyon sistemi olan HIS (HealthInformationalSystem)'den retrospektif olarak kayıt altına alındı.

Hastalardan kan örnekleri, 10-12 saatlik açlık sonrası alındı. HbA1c, HDL-K, LDL-K, trigliserid, hemogram, biyokimya parametreleri analiz edilmiştir. Alınan kan örnekleri Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. HbA1c ve lipid parametreleri ARCHITECT c16000 model cihaz ile çalışılmıştır. HbA1c immüno türbidimetrik yöntemlerle çalışılmıştır. Lipid düzeyleri kolorimetrik enzim testi yöntemiyle çalışılmıştır.

Hastaların hemogram tetkikleri kan alındıktan sonra 6 saat içinde Mindray BC-6800 cihazı ile çalışmıştır.

Çalışmada kullanılan dahil edilme kriterleri:

- Tip2DM tanısı olan
- En az 12 hafta 10 mg empagliflozin kullanımı olanlar,
- 18 yaşın üstünde olan,
- 75 yaş altında olan
- eGFR>45 ml/dak/1.73 m2 olan hastalar (6 değişkenli MDRD eGFR)
- Kronik karaciğer hastalığı bulunmayan ve/veya transaminaz değerleri 5 katın altında olanlar,
- Hematolojik hastalığı olmayanlar,
- Kemik iliğini etkileyen ilaç kullanımı olmayanlar,
- Hipersplenizm öyküsü olmayanlar, dalak ile ilgili hastalığı olmayanlar,

- Antihiperlipidemi tedavisi 1 ay içinde başlanmamış olanlar,
- Antihiperlipidemi tedavisi kullananlar ise mevcut tedavisine devam edenler,
- Kemik iliğini etkileyen ilaç kullanımı olmayanlar,
- Tiroid hastalığı olmayanlar,
- Gebeliği olmayanlar,
- Emzirmeyenler,
- Akut enfeksiyon tablosu olmayanlar,
- Akut ve kronik inflamatuvar hastalık ve malignensi öyküsü olmayan kişiler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada belirlenen dışlama kriterleri:

- Tip1DM tanısı olanlar
- 12 haftadan kısa süredir empagliflozin kullanımı olanlar
- 18 yaşın altında olan,
- 75 yaş üstünde olan,
- Kronik böbrek yetmezliği olanlar (eGFR<45 ml/dak/1.73 m², 6 değişkenli MDRD eGFR)
- Kronik karaciğer hastalığı ve/veya transaminaz değerleri 5 katın üstünde olan
- Hipersplenizm, splenomegali öyküsü olanlar,
- Hematolojik hastalığı olanlar,
- Kemik iliğini etkileyen ilaç kullananlar(azatioprin, kortikosteroid vb. ilaçlar)
- Gebe olanlar,

- Emzirenler,
- 1 ay içinde antihiperlipidemi tedavisi başlananlar,
- Antihiperlipidemi tedavisi deęişenler,
- Tiroid hastalığı olanlar,
- Empagliflozin kullanırken ürinerenfeksiyon geçiren hastalar,
- Akut enfeksiyon tablosu olanlar,
- Akut inflamatuvar hastalık ve malignensi öyküsü olan kişiler çalışma dışında tutulmuştur.

İstatistiksel Veri Analizi

Veri analizi, istatistiksel analizleri için IBM SPSS 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, oran) yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student T test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Ayrıca, WilcoxonSignedRank test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya TİP2DM tanılı 54'ü kadın,74'ü erkek olmak üzere 128 hasta dahil edildi. Empagliflozin öncesi TİP2DM hastalarının demografik özellikleri Tablo-7'de görülmektedir.

| Tablo-7: Empagliflozin Öncesi TİP2DM Hastalarının Demografik Özellikleri | |
|---|--|
| | Empagliflozin öncesi TİP2DM (n=128) |
| Yaş (yıl) | 54,49±8,98(38-80) |
| Cinsiyetn,% | |
| Kadın | 54 (%42,2) |
| Erkek | 74(%57,8) |
| Diyabet Süresi (yıl) | 6,42±3,83 (0-25) |

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 54,49±8,98 yıldır. Hastaların %42,2'si (n=54) kadın, % 57,8'i (n=74) erkektir

Empagliflozin öncesi TİP2DM hastalarının komorbid durumları Tablo-8'de görülmektedir.

Tablo-8: Empagliflozin Öncesi TİP2DM Hastalarının Komorbid Durumları

| | n=128 | % |
|---------------|--------------|----------|
| Retinopati | 14 | 10,9 |
| Nöropati | 31 | 24,2 |
| Nefropati | 7 | 5,5 |
| Hipertansiyon | 79 | 61,6 |

| | | |
|-----------------------|----|------|
| Hiperlipidemi | 81 | 63,3 |
| Koronerarterhastalığı | 42 | 32,8 |
| Serebrovasküler Olay | 5 | 3,9 |

Empagliflozin başlanan hastaların komorbid durumlarına bakıldığı zaman hastaların 14'ünde (%10,9) retinopati, 31'inde (%24,2) nöropati, 7'sinde (%5,5) nefropati, 79'unda(%61,6) hipertansiyon, 81'inde (%63,3) hiperlipidemi, 42'sinde (%32,8) koroner arter hastalığı, 5'inde (%3,9) Serebrovasküler olay bulunmaktadır.

Tablo-9: Empagliflozin Öncesi TİP2DM Hastalarının Tedavilere Göre Dağılımı

| | | n=128 | % |
|---------------|-------------------------|-------|------|
| Tedavi | İlaç Kullanmıyor | 4 | 3,1 |
| | İnsülin | 1 | 0,8 |
| | OAD | 69 | 53,9 |
| | İnsülin ve OAD | 54 | 42,2 |
| | Statin | 65 | 50,8 |

Tablo-9'da Empagliflozin öncesi TİP2DM hastalarının tedavilere göre dağılımı görülmektedir. Empagliflozin öncesi TİP2DM hastalarının 54'ü (%42,2) OAD ve insülin, 69'u (%53,9) sadece OAD, 1'i (%0,8) sadece insülin kullanmaktaydı. Hastaların 4'ü (%3,1) antidiyabetik tedavi almamaktaydı. Empagliflozin öncesi TİP2DM hastalarının 65'i (%50,8) statin kullanmaktaydı.

Empagliflozin öncesi TİP2DM hastalarının biyokimyasal parametreleri Tablo-10’da görülmektedir.

Tablo-10: Empagliflozin Öncesi TİP2DM Hastalarının Biyokimyasal Parametreleri

| | Empagliflozin öncesi | | Empagliflozin öncesi |
|--|-----------------------------|--|-----------------------------|
| Glukoz (mg/dl) | 193,02±74,80 | HbA1c (%) | 9,14±1,90 |
| ALT (IU/L) | 26,29±15,05 | AST (IU/L) | 20,85±11,38 |
| HDL-K (mg/dl) | 42,42±10,83 | LDL-K (mg/dl) | 117,81±38,37 |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 199,66±53,81 | Trigliserid (mg/dl) | 218,41±274,78 |
| BUN (mg/dl) | 13,68±4,03 | Kreatinin (mg/dl) | 0,84±0,13 |
| Lökosit (10³ /mm³) | 7,97±1,59 | Nötrofil (10³ /mm³) | 4,63±1,25 |
| Lenfosit (10³ /mm³) | 2,58±0,73 | Monosit (10³ /mm³) | 0,50±0,14 |
| Monosit HDL oranı | 0,01268±0,0049 7 | Eritrosit (10⁶ /mm³) | 4,78±0,44 |
| Hemoglobin (g/dl) | 13,98±4,12 | Hematokrit (%) | 40,75±4,35 |
| Trombosit (10³ /mm³) | 277,87±75,54 | TSH (mIU / L) | 1,62±0,92 |
| Nötrofil lenfosit oranı | 1,92±0,75 | BUN/KRE ORANI | 17,29±4,52 |

- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların glukoz değerleri, ortalama 193,02±74,80 mg/dl’dir.
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların HbA1c değerleri ortalama % 9,14 ±1,90’dir.
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların BUN değerleri ortalama 13,68±4,03 mg/dl’dir.
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların kreatinin değerleri, ortalama 0,84±0,13mg/dl’dir.

- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların ALT değerleri ortalama $26,29 \pm 15,05$ IU/L'dir
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların LDL-K değerleri, ortalama $117,81 \pm 38,37$ mg/dl'dir
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların TG değerleri ortalama $218,41 \pm 274,78$ mg/dl'dir.
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların total kolesterol değerleri $199,66 \pm 53,81$ mg/dl'dir
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların HDL-K değerleri ortalama $42,42 \pm 10,83$ mg/dl'dir
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların lökosit değerleri ortalama $2,58 \pm 0,73 \cdot 10^3$ /mm³'tür
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların nötrofildeğerleri ortalama $0,50 \pm 0,14 \cdot 10^3$ /mm³'tür.
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların lenfosit değerleri ortalama $2,58 \pm 0,73 \cdot 10^3$ /mm³'tür
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların hemoglobin değerleri ortalama $13,98 \pm 4,12$ g/dl'dir
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların trombosit değerleri ortalama $277,87 \pm 75,54 \cdot 10^3$ /mm³'tür.
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların monosit HDL oranı değerleri ortalama $0,01268 \pm 0,00497$ 'dir
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Nötrofil lenfosit oranı oranı değerleri ortalama $1,92 \pm 0,75$ 'dir

Tablo-11: Empagliflozin Öncesi TİP2DM Hastalarının Cinsiyete Göre Demografik Özellik Ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

| | KADIN (54) | ERKEK (74) | P |
|-----------------------|--------------------|--------------------|----------|
| YAŞ | $55,93 \pm 9,62$ | $56,91 \pm 8,53$ | 0,385 |
| Glukoz (mg/dL) | $188,55 \pm 75,05$ | $196,23 \pm 74,97$ | 0,435 |

| | | | |
|---|------------------------|------------------------|------------------|
| HbA1c (%) | 9,27±1,96 | 9,04±1,86 | 0,417 |
| ALT (IU/L) | 22,12±12,61 | 29,08±15,96 | 0,003 |
| AST (IU/L) | 18,93±7,30 | 22,22±13,46 | 0,160 |
| HDL-K (mg/dl) | 45,86±12,03 | 39,87±9,12 | <0,001 |
| LDL-K (mg/dl) | 122,79±40,40 | 114,00±36,60 | 0,320 |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 209,04±52,96 | 192,45±53,72 | 0,079 |
| Trigliserid (mg/dl) | 251,94±371,09 | 193,03±167,94 | 0,347 |
| BUN (mg/dl) | 13,19±3,62 | 14,04±4,30 | 0,208 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,78±0,12 | 0,88±0,12 | <0,001 |
| Lökosit (10 ³ /mm ³) | 8,08±1,65 | 7,89±1,55 | 0,384 |
| Nötrofil (10 ³ /mm ³) | 4,73±1,41 | 4,56±1,12 | 0,461 |
| Lenfosit (10 ³ /mm ³) | 2,64±0,75 | 2,53±0,71 | 0,285 |
| Nötrofil lenfosit oranı | 1,94±0,86 | 1,91±0,66 | 0,958 |
| Monosit (10 ³ /mm ³) | 0,47±0,11 | 0,52±0,15 | 0,046 |
| Monosit HDL oranı | 0,01121±0,00446 | 0,01375±0,00508 | 0,004 |
| Eritrosit (10 ⁶ /mm ³) | 4,64±0,39 | 4,88±0,46 | 0,004 |
| Hemoglobin (g/dl) | 13,36±4,07 | 14,44±4,13 | <0,001 |
| Hematokrit (%) | 39,14±3,43 | 41,95±4,60 | 0,001 |
| Trombosit (10 ³ /mm ³) | 288,24±68,89 | 270,19±79,70 | 0,044 |
| TSH (mIU / L) | 1,63±1,03 | 1,62±0,83 | 0,500 |

- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre glukoz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre HbA1c ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak kadınlarda daha düşüktür.(p<0,05).

- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre HDL-K ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre LDL-K ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre total kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre trigliserid ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı($p>0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre lökosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre nötrofil ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre lenfosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre monosit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre Monosit HDL oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre Eritrosit $106 /\text{mm}^3$ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre Hematokrit% ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre Trombosit ($10^3 /\text{mm}^3$) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p<0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre TSH (mIU / L) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p> 0,05$).

- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların cinsiyete göre Nötrofil lenfosit oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05).

Tablo-12: Empagliflozin öncesi TİP2DM tanılı insülin kullanan ve kullanmayan hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

| | İnsülin kullanan (n=55) | İnsülin kullanmayan (n=73) | P |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| Yaş (yıl) | 57,38±9,08 | 55,82±8,90 | 0,313 |
| Glukoz (mg/dL) | 214,07±83,39 | 177,45±63,99 | 0,006 |
| HbA1c (%) | 9,75±1,99 | 8,66±1,69 | <0,001 |
| ALT (IU/L) | 26,07±15,72 | 26,45±14,62 | 0,607 |
| AST (IU/L) | 20,81±8,74 | 20,87±13,02 | 0,654 |
| HDL-K (mg/dl) | 41,45±10,06 | 43,12±11,37 | 0,670 |
| LDL-K (mg/dl) | 114,80±39,91 | 119,88±37,44 | 0,559 |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 197,37±51,67 | 201,30±55,60 | 0,730 |
| Trigliserid (mg/dl) | 257,69±384,92 | 189,65±147,17 | 0,441 |
| BUN (mg/dl) | 14,64±4,06 | 13,08±3,93 | 0,113 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,85±0,13 | 0,83±0,13 | 0,374 |
| Lökosit (10³ /mm³) | 8,29±1,63 | 7,70±1,51 | 0,056 |
| Nötrofil (10³ /mm³) | 4,95±1,34 | 4,37±1,11 | 0,027 |
| Lenfosit (10³ /mm³) | 2,56±0,65 | 2,59±0,79 | 0,883 |
| Nötrofil lenfosit oranı | 2,02±0,70 | 1,84±0,78 | 0,049 |
| Monosit (10³ /mm³) | 0,51±0,14 | 0,49±0,13 | 0,483 |
| Monosit HDL oranı | 0,01330±0,00551 | 0,01220±0,00449 | 0,453 |
| Eritrosit (10⁶ /mm³) | 4,83±0,43 | 4,74±0,45 | 0,249 |
| Hemoglobin (g/dl) | 14,10±4,05 | 13,89±4,19 | 0,529 |
| Hematokrit (%) | 41,02±4,41 | 40,54±4,33 | 0,515 |
| Trombosit (10³ /mm³) | 272,75±60,46 | 281,78±85,51 | 0,514 |
| TSH (mIU / L) | 1,62±0,94 | 11,62±0,92 | 0,770 |

- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların insülin kullanan ve kullanmayan olarak karşılaştırıldığında ortalama glukoz düzeyleri insülin kullananlarda $214,07 \pm 83,39$ mg/dL insülin kullanmayanlarda $177,45 \pm 63,99$ mg/dL şeklinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. ($p < 0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların insülin kullanan ve kullanmayan olarak karşılaştırıldığında ortalama HbA1c (%) düzeyleri insülin kullananlarda $9,75 \pm 1,99$ mg/dL insülin kullanmayanlarda $8,66 \pm 1,69$ mg/dL şeklinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. ($p < 0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların insülin kullanan ve kullanmayan olarak karşılaştırıldığında ortalama Nötrofil ($10^3 / \text{mm}^3$) düzeyleri insülin kullananlarda $4,95 \pm 1,34$ $10^3 / \text{mm}^3$ insülin kullanmayanlarda $4,37 \pm 1,11$ $10^3 / \text{mm}^3$ şeklinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. ($p < 0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların insülin kullanan ve kullanmayan olarak karşılaştırıldığında Monosit HDL oranı ortalama düzeyleri insülin kullananlarda $0,01330 \pm 0,00551$ insülin kullanmayanlarda $0,01220 \pm 0,00449$ şeklinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark yoktur ($p > 0,05$).
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların insülin kullanan ve kullanmayan olarak karşılaştırıldığında Nötrofil lenfosit oranı ortalama düzeyleri insülin kullananlarda $2,02 \pm 0,70$ insülin kullanmayanlarda $1,84 \pm 0,78$ şeklinde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardır ($p < 0,05$).

Tablo-13: Empagliflozin Öncesi TİP2DM Tanılı Statin Kullanan Ve Kullanmayan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

| | Statin kullanan (n=65) | Statin kullanmayan (n=63) | P |
|----------------|---------------------------|------------------------------|-------|
| Yaş (yıl) | 57,45±9,35 | 55,51±8,55 | 0,179 |
| Glukoz (mg/dL) | 182,22±63,92 | 204,35±83,76 | 0,248 |
| HbA1c (%) | 9,11±1,66 | 9,17±2,13 | 0,395 |
| ALT (IU/L) | 26,33±15,23 | 26,24±14,98 | 0,838 |
| AST (IU/L) | 22,16±14,21 | 19,39±6,93 | 0,552 |
| HDL-K (mg/dl) | 42,79±12,19 | 42,03±9,25 | 0,984 |

| | | | |
|---|-----------------|-----------------|-------|
| LDL-K (mg/dl) | 115,86±43,96 | 119,87±31,71 | 0,363 |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 203,23±64,58 | 195,97±39,99 | 0,794 |
| Trigliserid (mg/dl) | 213,57±189,06 | 223,50±344,26 | 0,417 |
| BUN (mg/dl) | 13,61±3,45 | 13,76±4,61 | 0,815 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,83±0,13 | 0,85±0,13 | 0,389 |
| Lökosit (10 ³ /mm ³) | 8,12±1,46 | 7,82±1,71 | 0,395 |
| Nötrofil (10 ³ /mm ³) | 4,81±1,23 | 4,45±1,25 | 0,135 |
| Lenfosit (10 ³ /mm ³) | 2,55±0,73 | 2,61±0,73 | 0,461 |
| Nötrofil lenfosit oranı | 2,04±0,85 | 1,80±0,62 | 0,188 |
| Monosit (10 ³ /mm ³) | 0,51±0,14 | 0,49±0,14 | 0,487 |
| Monosit HDL oranı | 0,01304±0,00541 | 0,01231±0,00449 | 0,660 |
| Eritrosit (10 ⁶ /mm ³) | 4,77±0,41 | 4,79±0,48 | 0,872 |
| Hemogloblin (g/dl) | 13,38±1,59 | 14,61±5,62 | 0,214 |
| Hematokrit (%) | 40,34±4,21 | 41,17±4,49 | 0,290 |
| Trombosit (10 ³ /mm ³) | 284,23±75,88 | 271,19±75,22 | 0,276 |
| TSH (mIU / L) | 1,76±0,97 | 1,50±0,87 | 0,197 |

Tablo-14: TİP2DM hastalarının Empagliflozin öncesi ve Empagliflozin sonrası biyokimyasal ve hemogram parametrelerinin değerlendirilmesi

| | Empagliflozin öncesi | Empagliflozin sonrası | P |
|--|----------------------|-----------------------|------------------|
| Glukoz (mg/dL) | 193,02±74,80 | 157,69±57,04 | <0,001 |
| HbA1c (%) | 9,14±1,90 | 8,07±1,61 | <0,001 |
| ALT (IU/L) | 26,29±15,05 | 23,32±11,55 | 0,263 |
| AST (IU/L) | 20,85±11,38 | 20,33±8,18 | 0,803 |
| HDL-K (mg/dl) | 42,42±10,83 | 44,64±12,41 | 0,004 |
| LDL-K (mg/dl) | 117,81±38,37 | 115,92±46,11 | 0,210 |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 199,66±53,81 | 192,72±50,10 | 0,071 |
| Trigliserid (mg/dl) | 218,41±274,78 | 153,60±70,11 | 0,003 |
| BUN (mg/dl) | 13,68±4,03 | 15,29±4,15 | 0,002 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,84±0,13 | 0,83±0,16 | 0,673 |
| Lökosit (10 ³ /mm ³) | 7,97±1,59 | 7,82±1,33 | 0,924 |
| Nötrofil (10 ³ /mm ³) | 4,63±1,25 | 4,63±1,04 | 0,333 |

| | | | |
|---|------------------------|------------------------|------------------|
| Lenfosit (10³ /mm³) | 2,58±0,73 | 2,47±0,65 | 0,077 |
| Nötrofil lenfosit oranı | 1,92±0,75 | 1,99±0,68 | 0,165 |
| Monosit (10³ /mm³) | 0,50±0,14 | 0,55±0,60 | 0,603 |
| Monosit HDL oranı | 0,01268±0,00497 | 0,01317±0,01374 | 0,032 |
| Eritrosit (10⁶ /mm³) | 4,78±0,44 | 4,90±0,44 | <0,001 |
| Hemoglobin (g/dl) | 13,98±4,12 | 13,80±1,56 | 0,021 |
| Hematokrit (%) | 40,75±4,35 | 41,84±4,28 | 0,001 |
| Trombosit (10³ /mm³) | 277,87±75,54 | 277,94±70,50 | 0,826 |
| TSH (mIU / L) | 1,62±0,92 | 1,65±1,52 | 0,671 |
| Bun/kre oranı | 17,29±4,52 | 18,21±5,55 | 0,066 |

- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların glukoz ortalaması 193,02±74,80mg/dl, empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların glukoz ortalaması 157,69±57,04 mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların HbA1c (%) ortalaması 9,14±1,90mg/dl, empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların HbA1c (%)ortalaması 8,07±1,61mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların ALT (IU/L)ortalaması 26,29±15,05mg/dl, empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların ALT (IU/L)ortalaması 23,32±11,55mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların AST (IU/L)ortalaması 20,85±11,38 IU/L, empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların AST (IU/L))ortalaması 20,33±8, IU/L olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların HDL-K (mg/dl)ortalaması 42,42±10,83 mg/dl empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların HDL-K (mg/dl)ortalaması 44,64±12,41 mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların LDL-K (mg/dl)ortalaması 117,81±38,37 mg/dl, empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların LDL-K (mg/dl) ortalaması 115,92±46,11 mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05)

- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Total Kolesterol (mg/dl)ortalaması 199,66±53,81mg/dl, empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Total Kolesterol (mg/dl)ortalaması 192,72±50,10mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Trigliserid (mg/dl)ortalaması 218,41±274,78mg/dl empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Trigliserid (mg/dl)ortalaması 153,60±70,11mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların BUN (mg/dl)ortalaması 13,68±4,03/dl empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların BUN (mg/dl)ortalaması 153,60±70,11mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Kreatinin (mg/dl)ortalaması 0,84±0,13 mg/dl empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Kreatinin (mg/dl)ortalaması 0,83±0,16 mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Lökosit ($10^3 /\text{mm}^3$)ortalaması 7,97±1,59 $10^3/\text{mm}^3$ empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Lökosit ($10^3 /\text{mm}^3$)ortalaması 7,82±1,33 $10^3/\text{mm}^3$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)ortalaması 4,63±1,25 $10^3/\text{mm}^3$ empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)ortalaması 4,63±1,04 $10^3/\text{mm}^3$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)ortalaması 2,58±0,73 $10^3 /\text{mm}^3$ empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)ortalaması 2,47±0,65 $10^3 /\text{mm}^3$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Monosit ($10^3/\text{mm}^3$)ortalaması 0,50±0,14 $10^3/\text{mm}^3$ empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Monosit ($10^3/\text{mm}^3$)ortalaması 0,55±0,60 $10^3/\text{mm}^3$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Monosit HDL oranı ortalaması 0,01268±0,00497 empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Monosit HDL oranı ortalaması 0,01317±0,01374 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı(p<0,05)

- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$) ortalaması $4,78 \pm 0,44106/\text{mm}^3$, empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Eritrosit ($10^6/\text{mm}^3$) ortalaması $4,90 \pm 0,44 10^6/\text{mm}^3$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p < 0,05$)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Hemoglobin (g/dl) ortalaması $13,98 \pm 4,12$ g/dl empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Hemoglobin (g/dl) ortalaması $13,80 \pm 1,56$ g/dl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p < 0,05$)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Hematokrit (%) ortalaması $40,75 \pm 4,35\%$ empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Hematokrit (%) ortalaması $41,84 \pm 4,28\%$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı($p < 0,05$)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Trombosit ($10^3 /\text{mm}^3$) ortalaması $277,87 \pm 75,54 10^3 /\text{mm}^3$ empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Trombosit ($10^3 /\text{mm}^3$) ortalaması $277,94 \pm 70,50 10^3 /\text{mm}^3$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p > 0,05$)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların TSH (mIU / L) ortalaması $1,62 \pm 0$, mIU / L empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların TSH (mIU / L) ortalaması $1,65 \pm 1,52$ mIU / L olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p > 0,05$)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Bun/kre oranı ortalaması $17,29 \pm 4,52$ empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Bun/kre oranı ortalaması $18,21 \pm 5,55$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p > 0,05$)
- Empagliflozin öncesi Tip2DM hastaların Nötrofil lenfosit oranı ortalaması $1,92 \pm 0,75$ empagliflozin sonrası Tip2DM hastaların Nötrofil lenfosit oranı ortalaması $1,99 \pm 0,68$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p > 0,05$)

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, görülme sıklığındaki artış ve komplikasyonlarının yol açtığı morbiditeler sebebiyle çok önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır^(1,15).

Tip2DM sıklıkla orta ve ileri yaşlarda görülmektedir⁽²³⁾. Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı 54,49±8,98 yıl olarak saptandı. Radaideh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 50,8±9,8 saptanmış olup bizim çalışmamız ile benzerdi⁽⁴⁵⁾.

2016 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre kadınlarda diyabet sıklığı daha fazlaydı⁽⁴⁶⁾. Abdughani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %62,8'i kadın, %37,2'si erkek bulunmuş⁽⁴⁷⁾. Ancak Khalaf ve arkadaşlarının diyabetik hastalarla yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastaların %41'i kadın, %59'u erkek olarak saptanmış⁽⁴⁸⁾. Bizim çalışmamıza alınan hastaların %42,2'si kadın, %57,8'i erkek olup Khalaf ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumluydu.

Huang ve ark çalışmasında diyabet yaşı ortalaması 7,4±6,4 saptanmış⁽⁴⁹⁾. Bizim çalışmamızda da hastaların diyabet yaşı 6,42±3,83 yıl olarak saptandı. Bu süre tip 2 diyabetes mellitusun komplikasyonlarının gelişmesi için yeterli süredir.

Diyabetes mellitusta tedavi hastaya göre değişmekle birlikte komorbid hastalığı olmayanlarda HbA1c %7'nin altından tutulmalıdır. Yapılan çalışmalar diyabetik hastalarda glisemik kontrolün kötü olduğunu göstermektedir. Valle ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif bir çalışmada Finlandiya'daki diyabetik hastaların HbA1c ortalaması %8,5±1,9 saptanmış⁽⁵⁰⁾. Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Türkiye'deki tedavi altındaki diyabetik hastaların HbA1c ortalaması %8±2 olarak saptanmış⁽⁵¹⁾. Bizim çalışmamıza katılan hastaların HbA1c ortalaması %9,14±1,90 olup HbA1c ortalaması daha yüksek saptandı. Bunda sglt2-i yeni kullanıma girmiş olması ve doktorların daha çok tedavisinde yeni düzenlemeye gitme ihtiyacı hissettiği hastalara reçetelendirmesinin etkisi olabilir. Yine de bu hipotezin çalışmalarıyla desteklenmesi gerektiği aşıkardır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbid hastalıkları %63,3'ünde hiperlipidemi, %61,6'sında hipertansiyon, %32,8'inde koroner arter hastalığı, % 24,2'sinde diyabetik nöropati, % 10,9'unda diyabetik retinopati, % 5,5'inde diyabetik nefropati ve % 3,9'unda serebrovasküler olaylar saptandı. Iğlay ve arkadaşları tarafından yapılan diyabetik hastalardaki

komorbid hastalıkların prevalansı çalışmasında hipertansiyon %82,1, hiperlipidemi %77,2, kardiyovasküler hastalıklar ise %21, saptanmıştır⁽⁵²⁾. Khawaja ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ürdün halkında nöropati %39,5, retinopati %19,5 ve nefropati ise %9,4 bulunmuş⁽⁵³⁾. Huang ve arkadaşlarının çalışmasında diyabet yaşı ortalaması 7,4±6,4 saptanmış ve 5-15 yıllık TİP2DM tanılı hastalarda diyabetik nöropati oranı %55,6, diyabetik retinopati oranı ise %45,6, diyabetik nefropati %26,4 saptanmıştır⁽⁴⁹⁾. Hastalarımızın HbA1c değerleri hedefte olmamasına rağmen mikrovasküler komplikasyon oranları düşük saptanmıştır. Bu veri literatür ile çelişmektedir. Bu sonuç çalışmamızın retrospektif olmasına bağlı olabilir.

DM sadece metabolik bir hastalık olmadığı günümüzde inflamasyonun DM ve diyabetle ilgili komplikasyonların gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁴⁾. NLO, inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır⁽⁵⁵⁾.

Moursy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile NLO arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır⁽⁵⁶⁾. Bizim çalışmamızda ise NLO ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

NLO kardiyovasküler hastalık belirleyici olarak kabul edilmektedir. NLO Tip2DM hastalarında daha yüksek olup bağımsız olarak koroner arter hastalığını gösterebilmektedir⁽⁵⁷⁾.

Artmış NLO akut koroner sendrom ve koroner arter hastalığı olanlarda majör kardiyovasküler olayların göstergesidir⁽⁵⁸⁾. Bizim çalışmamızda koroner arter hastalığı olan Tip2DM hastalarında NLO değeri koroner arter hastalığı olmayan Tip2DM hastalarına göre daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı(2,17 vs 1,81, p=0,006).

Onalan ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda yaptığı çalışmada diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında diyabetik hasta grubunda MHO daha yüksek saptanmıştır. Diyabetik nefropatisi olanlar ve diyabetik nefropatisi olmayanlar karşılaştırıldığında; MHO nefropatisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır⁽⁵⁹⁾. Bizim çalışmamızda nefropatisi olan ve olmayan diyabetik hastalarda arasındaki MHO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup literatür ile çelişmektedir.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada diyabetik hastalarda nöropati ile MHO arasında ilişki saptanmamıştır⁽⁶⁰⁾. Biz de literatür ile uyumlu olarak diyabetik nöropati ve MHO arasında ilişki saptamadık.

Yapılan çalışmalarda MHO kardiyovasküler hastalıkta anlamlı olarak yüksek saptanmış olup inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır⁽⁶¹⁾. Bizim çalışmamızda da koroner arter hastalığı olan ve olmayan diyabetik hastalar arasındaki MHO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış (0,01488 vs 0,01163, 0,004) olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Tip2DM hastalarının tedavisinde insülin ve oral antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki hastalar değerlendirildiğinde 4'ü (%3,1) tedavi almıyor, 69'u (%53,9) oral antidiyabetik ilaç tedavi, 54'ü (%42,2) insülin ve oral antidiyabetik ilaç tedavi ve 1'i (%0,8) sadece insülin tedavisi almaktaydı. TURDEP-2 çalışmasında Türkiye'deki diyabet hastalarının %83,3'ünün oral antidiyabetik ilaç, %14,7'sinin insülin tedavisi aldığı saptanmış⁽¹⁵⁾. İnsülin kullanan hastaların HbA1c ortalaması daha yüksek saptanmıştır.

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) dislipidemi kılavuzuna göre diyabetli hastaların çoğu (Tip1DM'li bazı gençler orta- düşük riskli olarak değerlendirilebilir) yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir. Başka risk faktörü ve komorbid durum olmaksızın <40 yaş diyabetik hastalarda LDL-K değeri <100 mg/dL olmalıdır⁽⁶³⁾. Ancak bizim çalışmamızdaki Tip2DM hastaların LDL-K ortalaması 117,81±38,37 mg/dl idi. Çalışmadaki hastaların 65'i (%50,8) statin kullanmaktaydı. Statin kullanan hastaların ortalama LDL-K değeri 115,86±43,96 mg/dl kullanmayan hastaların ise LDL-K ortalaması 119,87±31,71mg/dl saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk sayılan TİP2DM de hastaların yarısından daha azının statin tedavisi almakta ve LDL-K ortalaması hedefte değildir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Tip2DM ve metabolik sendrom ile ilişkilidir. Tip2DM olan kişilerde, karaciğer fonksiyon testi anormallikleri, diyabet olmayanlardan daha yüksektir. Transaminazların hafif kronik yükselmeleri sıklıkla altta yatan insülin direncini yansıtır⁽⁶⁴⁾. Hepatoseatoz erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir⁽⁶⁵⁾. Çalışmamıza katılan kadınların ALT ortalaması 22,12±12,61 IU/L, erkeklerin ALT ortalaması 29,08±15,96 IU/L olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Kreatinin böbreklerden elimine edilen kas kaynaklı bir proteindir. Böbrek hasarı göstergesi olarak kullanılmaktadır. Erkeklerde kas kütlesi kadınlara göre fazla olduğundan dolayı kreatinin yüksek saptanmaktadır⁽⁶⁶⁾. Bizim çalışmamızda da erkek hastaların kreatinin düzeyleri da kadın hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Gupta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadınlarda total kolesterol, LDL-K ve nonHDL-K düzeyinin yüksek olduğunu saptamış⁽⁶⁷⁾. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kore'deki kadınların erkeklerden daha yüksek HDL-K seviyesine sahip olduğunu saptamış⁽⁶⁸⁾. Bizim çalışmamıza katılan hasta grubunda cinsiyet arasındaki HDL-K farkı daha belirgin olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Antihiperlipidemi tedavisinde kullanılan statinler antiinflamatuvar ajanlardır. Bu etkilerini hem LDL-K düzeyini düşürerek hem de lipit düzeyinden bağımsız mekanizmaları ile göstermektedir⁽⁶⁹⁾. Statinler CRP, tromboxan A2, TNF- α gibi inflamatuvar ajanları azaltır⁽⁷⁰⁾. NLO ve MHO bir inflamasyon markeri olmasına rağmen; bizim çalışmamızda statin kullanan ve kullanmayan hastalarda NLO ve MHO'da anlamlı fark saptanmamıştır.

Hemogram parametreleri değerlendirildiğinde erkeklerde hemoglobin ve hematokrit değerlerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir⁽⁷¹⁾. Gwak ve arkadaşlarının mide kanserli hastalar arasında yaptığı bir çalışmada NLO ortalaması kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış⁽⁷²⁾. Bizim çalışmamızda da hemoglobin ve hematokrit beklenildiği gibi erkeklerde daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda MHO erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. NLO değerlerine bakıldığında ise kadın ve erkek cinsiyet arasında farklılık saptanmamıştır.

SGLT-2 inhibitörleri DM medikal tedavisinden kullanılan oral antidiyabetik ajanlardır. 2019 ESC kılavuzunda diyabetik hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmak için SGT2-i önerilmektedir. Ayrıca diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesini azaltmak için SGLT2-i önerilmektedir. Yine aynı kılavuzda ilaç kullanmayan aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya yüksek/çok yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan Tip2DM hastalarında metforminden bile önce ilk tercih olarak SGLT2-i önerilmektedir⁽¹⁾. ADA 2020 diyabet kılavuzunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı ve kronik böbrek hastalığı olanlarda yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisinden sonra ikinci seçenek olarak önerilmektedir⁽⁷³⁾. Empagliflozin de ülkemizde kullanılan SGLT-2 inhibitörlerinden biridir.

Ferrannini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dapagliflozin monoterapisinin plaseboya kıyasla 24 haftalık tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı HbA1c'de %0,66'lık bir düşme sağladığı bulunmuş⁽⁷⁵⁾. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak hastaların HbA1c ortalamaları dapagliflozin öncesi $9,14 \pm 1,90$, dapagliflozin sonrası $8,07 \pm 1,61$ olup istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır ($p < 0.001$)

SGLT2-i, Tip2DM hastalarında karaciğer fonksiyon üzerine olumlu etkileri vardır. Japonyada yapılan retrospektif bir çalışmada alkolik olmayan karaciğer yağlanması olan Tip2DM hastalarında SGLT2-i ve DPP4-i etkilerini karşılaştırmıştır. Her iki grupta da ALT ve AST düzeylerinde anlamlı olarak iyileşme tespit edilmiş olsa da SGLT2-i grubunda DPP4-i grubuna göre daha fazla düşüş saptanmış⁽⁷⁶⁾. Bizim çalışmamızda empagliflozin sonrası hastaların ALT düzeylerinde düşüş saptanmış olsa da bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi.

SGLT2-i'ler sadece glisemik kontrol üzerine etkili olmayıp lipid profili üzerine etkileri gösterilmiştir⁽⁷⁷⁾. Yapılan bazı çalışmalarda SGLT2-i'nin LDL-K seviyesini yükselttiği gösterilmiştir^(78,79). Cha ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DPP4-i ve SGLT2-i karşılaştırıldığında; SGLT2-i'nin LDL-K düzeylerini arttırdığı bulunmuştur⁽⁸⁰⁾. Ayrıca başka çalışmalarda ise SGLT2-i'nin trigliserid düzeylerini düşürdüğü ve HDL-K seviyesini de arttırdığı gösterilmiştir^(81,82). Bizim çalışmamızdaki hastaların lipid profilleri incelendiğinde empagliflozin tedavisi sonrasında HDL-K düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış, trigliserid düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı($p<0,05$).

Bizim hastalarımızda empagliflozin öncesi ve sonrası hemoglobin ve hematokrit değerlerinde minimal yükseliş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş saptandı. List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12 haftalık dapagliflozin kullanımı sonrası anlamlı hematokrit yüksekliği saptanmıştır⁽⁸³⁾. Yoshimoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise dapagliflozinin kreatinin düzeyini değiştirmediği ancak BUN düzeyinde artışa sebep olduğu görülmüştür⁽⁸⁴⁾. Bizim çalışmamızda da empagliflozin sonrasında hastalarda anlamlı düzeyde olan hemoglobin ve hematokrit yüksekliğine BUN yüksekliği de eşlik etmektedir; empagliflozinin bu etkisinin diüretik etkisine bağlı olarak hemokonsantrasyona bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda empagliflozin tedavisi önce ve sonrası inflamasyon belirteci olarak kullanılan NLO ve MHO değerleri karşılaştırıldı. Çalışmamızda 4 haftalık empagliflozin kullanımı sonrasında NLO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış, MHO değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Bu sonuç bize empagliflozin kullanımı olan hastalarda inflamasyon belirteci olarak NLO ve MHO'nun kullanılmaması gerektiği göstermektedir.

6. SONUÇ

DM sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. DM tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlardan biri de SGLT2-i'dir. Empagliflozin ÷lkemizde bulunan SGLT2-i'den biridir. NLO ve MHO inflamasyonu gösteren ucuz ve pratik bir belirteçtir. Bu çalışma empagliflozin başlanan Tıp2DM tanılı hastalarda NLO ve MHO'nun inflamasyon belirteci olduğunu değerlendirmek amacıyla yapılmıştır².

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak empagliflozin kullanan hastalarda glukoz, HbA1c düzeylerinde düşme saptandı. Empagliflozin kullanımı ile birlikte HDL-K düzeyinde yükselme ve trigliserid düzeylerinde ise düşme saptandı. NLO düzeyinde istatistiksel olmayan bir yükselme saptanırken, MHO düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Saptanan bu sonuç, empagliflozin kullanan TİP2DM hastalarında NLO ve MHO'nun inflamasyon ve glisemik kontrolü değerlendirmek için kullanılamayacağını düşündürmektedir. Bu konuda ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

1. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2013;36(Supplement 1):S67-S74.
2. IDF Diabetes Atlas. 8th Edition: International Diabetes Federation: 2017.
3. Ryden L, Standhl E, Bartnik M, Berghe GVD, Betteridge J. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
4. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic Control From 1988 to 2000 Among U.S. Adults Diagnosed With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:17–20
5. .De Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, Nolan JJ, Gabriel F, Bobbioni-Harsch E, et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. *Diabetes Care* 2009;32(7):1295–1301.
6. Garcia C, Fève B, Ferré P, Halimi S, Baizri H, Bordier L, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes Metab* 2010;36(5):327–338.
7. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:524–530. <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0264>. PMID:24455985.
8. Akbas EM, Demirtas L, Ozcicek A, Timuroglu A, Bakirci EM, Hamur H, ve ark. Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:1794–1801. PMID:25126182
9. Hussain M, Babar MZM, Akhtar L, Hussain MS. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Pak J Med Sci.* 2017 Nov-Dec;33(6):1366-1370. doi: 10.12669/pjms.336.12900.

- 10.** Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, Aydın S, Akboga MK, Yayla C, et al. Association of monocyte- to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(5):476-82.
- 11.** Karatas A, Turkmen E, Erdem E, Dugeroğlu H, Kaya Y. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Biomarkers in medicine*. 2018;12(9):953-9.
- 12.** TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019;75-86
- 13.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2004;27 Suppl 1:S5-s10.
- 14.** Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54.
- 15.** Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N ve ark. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2 (TURDEP-2) ön sonuçları. Erişim:(http://cdn.istanbul.edu.tr/statics/istanbultip.istanbul.edu.tr/wp-content/uploads/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf) Erişim tarihi: 28.02.2020
- 16.** Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases*. 2016;1(1):3.
- 17.** American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 (Supl. 1) :62-69.
- 18.** American Diabet Association. Standarts of Medical Care in Diabetes-2011, *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 1):11-61.
- 19.** The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of DiabetesMellitus. *Diabetes Care* 2003;26: 3160-3167

- 20.** TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019;15-32
- 21.** .Yılmaz MT. Tip 1 Diabetes Mellitus. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009;11-36.
- 22.** The Expert Committee on the diagnosis and classification of 16. diabetes mellitus: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1998;21 (Suppl 1): 5-19
- 23.** Alberti C, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M et al. Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic. The International Diabetes Federation Consensus Workshop. Diabetes Care 2004;27 (7):1798-1811.
- 24.** Kabalak T. Tip 2 Diabetes Mellitus. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009;55-72.
- 25.** Powers AC. Diabetes Mellitus. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitap evleri Tic. Ltd. Şti, 2004;2109-2137.
- 26.** Yki-Jaervinen H. Insulin Resistane in Type 2 Diabetes. In: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes, 3rd Ed, Oxford: Blackwell Science, 2003;Ch. 22. p22.1-22.19.
- 27.** Türk Diyabet Vakfı Diyabet Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2018. 2018:25-34.
- 28.** MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2017;117 (10):1637-58
- 29.** Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes care. 2019;42(Suppl 1):S46-s60.

- 30.** De Feo P, Di Loreto C, Ranchelli A, Fatone C, Gambelunghe G, Lucidi P, et al. Exercise and diabetes. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2006;77 Suppl 1:14-7.
- 31.** Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S61-s70.
- 32.** Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2008;31(1):173-5.
- 33.** TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2019:87-94.
- 34.** Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(11): 866-879
- 35.** Jung J, Park SY, Park SJ, Park J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall and disease-free survival in patients with surgically treated esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2015 Dec 12
- 36.** Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting longterm mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;(101): p. 747-752.
- 37.** Greaves DR, Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges. *Journal of lipid research*. 2009;50(Supplement):S282-S6.
- 38.** Li X-P, Zhao S-P, Zhang X-Y, Liu L, Gao M, Zhou Q-C. Protective effect of high density lipoprotein on endothelium-dependent vasodilatation. *International journal of cardiology*. 2000;73(3):231- 6.
- 39.** Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids*

and Lipid Metabolism. 1990;1044(2):275-83.

40. Murphy A, Chin-Dusting J, Sviridov D, Woollard KJ. The anti inflammatory effects of high density lipoproteins. *Current medicinal chemistry*. 2009;16(6):667-75.

41. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *The American journal of medicine*. 1977;62(5):707-14.

42. .Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, Mukhamedova N, Stirzaker RA, McCormick SP, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(11):2071-7.

43. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama*. 2001;285(19):2481-5.

44. Zhang Y, Li S, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography. *Ann Med* 2016; 48:305–312

45. Radaideh A-RM, Mo MKN, Amari FL, Bateiha AE, El-Khateeb MPMS, Naser PAS, et al. diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Med J*. 2004;25(8):1046-50.

46. World Health Organization – Diabetes country profiles, 2016. https://www.who.int/diabetes/country-profiles/tur_en.pdf?ua=1 Erişim Tarihi: 28.02.2020

47. Abdulghani HM, AlRajeh AS, AlSalman BH, Alturki LS, AlNajahi NS, Irshad M et al. Prevalence of diabetic comorbidities and knowledge and practices of foot care among diabetic patients: a cross-sectional study *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2018;11:417-425

48. Khalaf KM, Khudhair MS, Ashor AW. Vitamin B12 status and peripheral

neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association. 2019;69(Suppl 3)(8):S40-s4.

49. Huang JX, Liao YF, Li YM. Clinical Features and Microvascular Complications Risk Factors of Early-onset Type 2 Diabetes Mellitus. Current medical science. 2019;39(5):754-8.

50. Valle T, Koivisto VA, Reunanen A, Kangas T, Rissanen A. Glycemic control in patients with diabetes in Finland. Diabetes Care 1999; 22: 575-579.

51. Oğuz A, Gedik O, Hatemi H, Yılmaz MT, İmamoğlu S, Kemal N ve ark. Glycemic Control of Turkish Adult Diabetic Patients Turk Jem 2008; 12: 50-54

52. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, Moore LM, Rajpathak S. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 2016 Jul;32(7):1243-52. doi: 10.1185/03007995.2016.1168291. Epub 2016 Apr 4.

53. Khawaja N, Abu-Shennar J, Saleh M, Dahbour SS, Khader YS, Ajlouni KM. The prevalence and risk factors of peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus; the case of Jordan Diabetol Metab Syndr. 2018 Feb 21;10:8. doi: 10.1186/s13098-018-0309-6. eCollection 2018.

54. Kahraman C, Kahraman NK, Aras B, Coşgun S, Gülcan E. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. Arch Med Sci 2016; 3: 571-575.

55. Ulu SM, Dogan M, Ahsen A, Altug A, Demir K, Acartürk G, Inan S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy. Diab Technol Ther 2013; 15: 942-947.

56. Moursy EY, Megallaa MH, Mouftah RF, Ahmed SM. Relationship between neutrophil lymphocyte ratio and microvascular complications in Egyptian patients with type 2 diabetes. Am J Intern Med. 2015;3:250–255

57. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Aimaretti G, Marino P, Sinigaglia F,

Suryapranata H. De Luca G. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS) Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes Metab* 2015; 41:304–311.

58. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study. *Angiology*. 2013 Aug; 64(6):456-65.

59. Onalan E. The relationship between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and diabetic nephropathy. *Pakistan journal of medical sciences*. 2019;35(4):1081-6.

60. Gokcay Canpolat A, Emral R, Keskin C, Canlar S, Sahi NM, Corapcioglu D. Association of monocyte-to-high density lipoprotein-cholesterol ratio with peripheral neuropathy in patients with Type II diabetes mellitus. *Biomarkers in medicine*. 2019;13(11):907-15.

61. Sercelik A, Besnili AF. Increased monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with TIMI risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2018;37(3):217-23.

62. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman M, Drexel H. Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2017.

63. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman M, Drexel H. Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2017.

64. Harris EH. Elevated liver function tests in type 2 diabetes. *Clin Diabetes*. 2005;23:115–119.

65. Toprak D. Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı) , *The Journal of Turkish*

- 66.** Türk Nefroloji Derneği, http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/bobrek_yetmezligi.pdf. Erişim Tarihi: 01.03.2020
- 67.** Gupta R, Sharma M, Goyal NK, Bansal P, Lodha S, Sharma KK. Gender differences in 7 years trends in cholesterol lipoproteins and lipids in India: Insights from a hospital database. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 Mar-Apr;20(2):211-8. doi: 10.4103/2230-8210.176362.
- 68.** Kim HJ, Park HA, Cho YG, Kang JH, Kim KW, Kang JH et al. Gender Difference in the Level of HDL Cholesterol in Korean Adults *Korean J Fam Med.* 2011 Mar;32(3):173-181. Published online 2011 Mar 31. doi: 10.4082/kjfm.2011.32.3.173
- 69.** Schönbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation.* 2004;109(21_suppl_1):II-18-II-26.
- 70.** Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends in pharmacological sciences.* 2002;23(10):482-7.
- 71.** . kaya z. tam Kan Sayımı Çıktılarının Yorumlanması. *dicle tıp dergisi.* 2103.
- 72.** Gwak MS, Choi SJ, Kim JA, Ko JS, Kim TH, Lee SM et al. Effects of gender on white blood cell populations and neutrophil-lymphocyte ratio following gastrectomy in patients with stomach cancer. *J Korean Med Sci.* 2007 Sep;22 Suppl:S104-108.
- 73.** *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323
- 74.** *Diabetes Care* 2020 Jan; 43 (Supplement 1)
- 75.** Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2217–2224.

- 76.** Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res.* 2017 Sep;47(10):1072-1078. doi: 10.1111/hepr.12834
- 77.** Dziuba J, Alperin P, Racketta J, Iloeje U, Goswami D, Hardy E, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2014;16(7):628-35.
- 78.** Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, Parikh S, List J. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad Med.* 2013;125:181–189.
- 79.** Hach T, Gerich J, Salsali A, Kim G, Hantel S, Woerle H et al. Empagliflozin improves glycemic parameters and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes (T2DM): pooled data from four pivotal phase III trials. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2014;9:p142.
- 80.** Bays HE, Sartipy P, Xu J, Sjöström CD, Underberg JA. Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels. *Journal of clinical lipidology.* 2017;11(2):450-8. e1.
- 81.** Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12:90–100.
- 82.** Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1335–1380.
- 83.** List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2009;32(4):650-7.
- 84.** Yoshimoto T, Furuki T, Kobori H, Miyakawa M, Imachi H, Murao K, et al. Effects of sodium- glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. *Journal of Investigative Medicine.*

