



T. C.  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR  
HASTANESİ DİYABET-OBEZİTE POLİKLİNİĞİNDE  
TAKİP EDİLEN TİP2 DİYABETLİLERDE  
TEDAVİYE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN  
ÜRİK ASİT DÜZEYİNE ETKİSİ**

**Dr. Sema Hava ÖZTÜRK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Haziran 2025  
İSTANBUL**



T. C.  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR  
HASTANESİ DİYABET-OBEZİTE POLİKLİNİĞİNDE  
TAKİP EDİLEN TİP2 DİYABETLİLERDE  
TEDAVİYE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN  
ÜRİK ASİT DÜZEYİNE ETKİSİ**

**Dr. Sema Hava ÖZTÜRK**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mehmet SARGIN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Haziran 2025  
İSTANBUL**

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Sema Hava ÖZTÜRK'ün hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ DİYABET-OBEZİTE POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN TİP2 DİYABETLİLERDE TEDAVİYE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN ÜRİK ASİT DÜZEYİNE ETKİSİ" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

### İMZA

#### **Tez Danışmanı**

Prof. Dr. Mehmet SARGIN  
(Aile Hekimliği Anabilim Dalı)  
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza) .....

#### **Üyeler**

Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU  
(Aile Hekimliği Anabilim Dalı)  
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza) .....

Doç. Dr. Kağan GÜNGÖR  
(Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı)  
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza) .....

Tarih: 16/06/2025

## YAZAR BİLDİRİMİ

“GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ DİYABET-OBEZİTE POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN TİP2 DİYABETLİLERDE TEDAVİYE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN ÜRİK ASİT DÜZEYİNE ETKİSİ” isimli uzmanlık tezimde;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran, 2025

## BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar atışması yoktur.

Dr. Sema Hava ÖZTÜRK



## TEŞEKKÜR

Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda eğitimim süresince katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma;

Asistanlık dönemimde klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam ve tez danışmanım İstanbul Medeniyet Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a;

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, değerli hocam Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU'ya;

Asistanlık sürecimin verimli ve keyifli geçmesini sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde en büyük ve yegane payı olan, güven ve desteklerini her zaman gösteren, yanımda olan kıymetli annem Gönül ÖZTÜRK ve kıymetli babam Cengizhan ÖZTÜRK'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sema Hava ÖZTÜRK

# İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| YAZAR BİLDİRİMİ .....   | iii  |
| BİLGİLENDİRME .....   | iv   |
| TEŞEKKÜR .....  | v    |
| İÇİNDEKİLER .....   | vi   |
| KISALTMALAR.....  | viii |
| TABLO LİSTESİ.....  | ix   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....  | x    |
| ÖZET .....  | xi   |
| ABSTRACT .....  | xiii |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....  | 3    |
| 2.1. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS.....  | 3    |
| 2.1.1. Tip 2 diyabetes mellitus tanımı.....                               | 3    |
| 2.1.2. Tip 2 diyabetes mellitus epidemiyolojisi .....                     | 3    |
| 2.1.3. Tip 2 diyabetes mellitus patofizyolojisi.....                      | 4    |
| 2.1.4. Tip 2 diyabetes mellitus tanı kriterleri ve tedavi hedefleri ..... | 5    |
| 2.1.5. Tip 2 diyabetes mellitus tedavisi .....                            | 5    |
| 2.2. ÜRİK ASİT .....  | 7    |
| 2.2.1. Ürik asit metabolizması .....                                      | 7    |
| 2.2.2. Serum ürik asit düzeyi .....                                       | 8    |
| 2.2.3. Hiperürisemi ve ilişkili hastalıklar.....                          | 9    |
| 2.3. SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ .....   | 10   |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....  | 12   |
| 3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI .....  | 12   |
| 3.2. ÇALIŞMA PLANI VE KATILIMCILAR.....                                   | 12   |
| 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....   | 13   |
| 4. BULGULAR.....  | 15   |
| 5. TARTIŞMA .....   | 32   |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....  | 37   |
| KAYNAKLAR .....   | 38   |

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| EKLER .....                        | 43 |
| EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU ..... | 43 |
| EK 2: İNTİHAL RAPORU .....         | 45 |



## KISALTMALAR

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>ABCG-2</b>    | : ATP bağlayıcı kaset süper ailesi G-2           |
| <b>ACEİ</b>      | : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü      |
| <b>AMPK</b>      | : AMP ile aktive olan protein kinaz              |
| <b>APG</b>       | : Açlık Plazma Glukozu                           |
| <b>ARB</b>       | : Anjiyotensin II reseptör blokerleri            |
| <b>ASA</b>       | : Asetilsalisilik asit                           |
| <b>DM</b>        | : Diyabetes Mellitus                             |
| <b>DPP-4İ</b>    | : Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri            |
| <b>DSÖ</b>       | : Dünya Sağlık Örgütü                            |
| <b>FFA</b>       | : Serbest yağ asitleri                           |
| <b>GDM</b>       | : Gestasyonel Diyabet Mellitus                   |
| <b>GLP-1A</b>    | : Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri |
| <b>HbA1c</b>     | : Glikolize Hemoglobin                           |
| <b>HT</b>        | : Hipertansiyon                                  |
| <b>IDF</b>       | : Uluslararası Diyabet Federasyonu               |
| <b>KAH</b>       | : Koroner arter hastalığı                        |
| <b>KBH</b>       | : Kronik böbrek hastalığı                        |
| <b>KKB</b>       | : Kalsiyum kanal blokerleri                      |
| <b>KOAH</b>      | : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı            |
| <b>NO</b>        | : Nitrik Oksit                                   |
| <b>NSAİİ</b>     | : Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar         |
| <b>OGTT</b>      | : Oral Glukoz Tolerans Testi                     |
| <b>RAS</b>       | : Renin-Anjiyotensin Sistemi                     |
| <b>SGLT-2</b>    | : Sodyum-glukoz kotransporter 2                  |
| <b>SSRI</b>      | : Seçici serotonin geri alım inhibitörleri       |
| <b>SÜ</b>        | : Sülfonilüre                                    |
| <b>TEMĐ</b>      | : Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği        |
| <b>TURDEP-I</b>  | : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-I      |
| <b>TURDEP-II</b> | : Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-II     |
| <b>ÜA</b>        | : Ürik asit                                      |
| <b>VA</b>        | : Vücut ağırlığı                                 |
| <b>VKİ</b>       | : Vücut kitle indeksi                            |

## TABLO LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> DM tanı kriterleri .....  | 5  |
| <b>Tablo 2.2.</b> Tip 2 DM tedavi hedefleri. ....   | 5  |
| <b>Tablo 2.3.</b> Oral antidiyabetik ilaçlar. ....  | 6  |
| <b>Tablo 2.4.</b> Ürik asit renal atılım basamakları ve taşıyıcılar. ....   | 7  |
| <b>Tablo 4.1.</b> Bireylerin demografik ve klinik özellikleri. ....   | 15 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Bireylerin 0. ay, 3. ay, 6. ay ürik asit değerlerinin karşılaştırılması.....  | 17 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Ürik asit değerlerinin zaman etkisinin ikili karşılaştırma sonuçları.....   | 17 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Bireylerin ürik asit sınıflaması karşılaştırılması.....   | 18 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Tiyazid-furosemid kullanma durumuna göre ürik asit değerlerinin karşılaştırılması.....                                    | 19 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Ürik asit değerlerinin tiyazid-furosemid kullanan ve kullanmayanlarda zaman etkisinin ikili karşılaştırma sonuçları. .... | 20 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Bireylerin 0. ay, 3. ay, 6. ay diyabet ilişkili değerlerinin karşılaştırılması.....                                       | 21 |
| <b>Tablo 4.8.</b> HbA1c, APG, insülin, c-peptit değerlerinin zaman etkisinin ikili karşılaştırma sonuçları.....                             | 21 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Bireylerin 0. ay, 3. ay, 6. ay VA ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması. ....   | 24 |
| <b>Tablo 4.10.</b> VA, VKİ değerlerinin zaman etkisinin ikili karşılaştırma sonuçları. ....   | 24 |
| <b>Tablo 4.11.</b> Bireylerin 0. ay, 3. ay, 6. ay laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması. ....  | 26 |
| <b>Tablo 4.12.</b> Üre ve fosfor değerlerinin zaman etkisinin ikili karşılaştırma sonuçları. ....   | 27 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                   |   |    |
|-------------------|---|----|
| <b>Şekil 4.1.</b> | 0. ay, 3. ay, 6. ay ürik asit değeri dağılımı.....                                    | 18 |
| <b>Şekil 4.2.</b> | Tiyazid-furosemid kullanma durumuna göre 0. ay, 3. ay, 6. ay ürik asit dağılımı. .... | 20 |
| <b>Şekil 4.3.</b> | 0. ay, 3. ay, 6. ay diyabet ilişkili değerlerin dağılımı.....                         | 22 |
| <b>Şekil 4.4.</b> | 0. ay, 3. ay, 6. ay VA ve VKİ değerleri dağılımı. ....                                | 25 |
| <b>Şekil 4.5.</b> | 0. ay, 3. ay, 6. ay laboratuvar değeri dağılımı.....                                  | 28 |



## ÖZET

### **GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ DİYABET- OBEZİTE POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN TİP2 DİYABETLİLERDE TEDAVİYE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ EKLENMESİNİN ÜRİK ASİT DÜZEYİNE ETKİSİ**

Tip 2 Diyabetes Mellitus tedavisinde kullanılan nispeten yeni oral antidiyabetik ajanlar olan SGLT-2 inhibitörlerinin temel etki mekanizması üriner glukoz atılımını arttırmaktır. Bununla birlikte ürik asit atılımını da arttırarak diüretik etki gösterdiği bilinmektedir. Fakat klasik diüretiklerden farklı olarak kandaki elektrolit dengesini bozmamaktadır. Çalışmanın amacı SGLT-2 inhibitörü tedavisinin Tip 2 diyabet hastalarında ürik asit düzeyi üzerine etkilerini inceleyerek tedavinin etkinliğini değerlendirmektir.

Çalışmaya 1 Haziran 2016- 1 Ocak 2025 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite-Diyabet Polikliniğinde takip edilen Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı ve tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenen 196 hasta dahil edilmiştir. Hastaların bilgileri hastane bilgi sistemi ve hasta dosyaları taranarak elde edilmiştir. Hastaların vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, ürik asit, üre, GFR, kreatinin, HbA1c, açlık plazma glukozu, insülin, C-peptid, sodyum, potasyum, düzeltilmiş kalsiyum ve fosfor değerleri kaydedilerek başlangıç, 3. ay ve 6. ay değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastalar SGLT-2 inhibitörü başlanmadan önceki ürik asit düzeyine göre kadınlarda 2-6 mg/dL, erkeklerde 2-7 mg/dL normal aralığının; altında ve fenofibrat kullanan hastalar, bu aralıkta olan hastalar, üstünde olan hastalar olarak üç gruba ayrılmıştır. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay ürik asit değerleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Çalışma hastaları tiyazid grubu ve loop diüretikleri(furosemid) kullananlar ile kullanmayanlar olarak gruplandırılmıştır. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay ürik asit değerleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin %69,7'si (n=136) kadın, %30,3'ü (n=59) erkektir. Bireylerin yaş ortalamasının 55,28±9,69 yıl olduğu belirlenmiştir. Ürik asit değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=104,796$ ,  $p<0,001$ ). Zamana göre bireylerin ürik asit değeri ortalaması azalmaktadır. Bireylerin ürik asit sınıflaması oranlarının zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=46,941$ ,  $p<0,001$ ). Tiyazid-Furosemid kullananlarda ve kullanmayanlarda ürik asit değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Her iki grupta da ürik asit değeri ortalaması azalmaktadır. HbA1c, açlık plazma glukozu, insülin, C-Peptit, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Bu parametrelerin zamana göre ortalaması azalmaktadır. Üre ve fosfor değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Zamana göre bireylerin üre ve fosfor değerleri ortalaması artmaktadır. GFR, kreatinin, sodyum, potasyum ve kalsiyum değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik parametreler ve kilo kontrolü üzerinde iyileştirici etkisi gösterilmiştir. Aynı zamanda bu ajanların elektrolit dengesini bozmadan ürik asit düzeyinde azalma sağladığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar bize SGLT-2 inhibitörlerinin ürikozürik etkisinin tedavide kullanılabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ürik asit, SGLT-2 inhibitörü, Tip 2 diyabet

## ABSTRACT

### **THE EFFECT OF ADDING SGLT-2 INHIBITOR TO THE TREATMENT ON URIC ACID LEVELS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS FOLLOWED UP IN THE DIABETES-OBESITY POLYCLINIC OF GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN CITY HOSPITAL**

The primary mechanism of action of SGLT-2 inhibitors, which are relatively new oral antidiabetic agents used in the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, is to increase urinary glucose excretion. Additionally, they are known to exert a diuretic effect by increasing uric acid excretion. However, unlike classical diuretics, they do not disrupt the electrolyte balance in the blood. The aim of this study is to evaluate the effects of SGLT-2 inhibitor treatment on uric acid levels in patients with Type 2 diabetes and to assess the efficacy of the treatment.

The study included 196 patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus who were followed at the Endocrinology and Metabolism Diseases Obesity-Diabetes Clinic of Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital between June 1, 2016, and January 1, 2025, and whose treatment was supplemented with an SGLT-2 inhibitor. Patient data were obtained by reviewing hospital information systems and patient files. Body weight, body mass index, uric acid, urea, GFR, creatinine, HbA1c, fasting plasma glucose, insulin, C-peptide, sodium, potassium, corrected calcium, and phosphorus levels were recorded and baseline, 3rd month, and 6th month values were compared. Additionally, patients were divided into three groups according to their uric acid levels before starting SGLT-2 inhibitor treatment: below normal range (2-6 mg/dL for females, 2-7 mg/dL for males) including those using fenofibrate; within the normal range; and above the normal range. The uric acid levels at baseline, 3rd month, and 6th month were compared among these groups. Patients were also grouped based on the use of thiazide and loop diuretics (furosemide) and non-users. Uric acid levels at baseline, 3rd month, and 6th month were compared between these groups as well.

Of the participants, 69.7% (n=136) were female and 30.3% (n=59) were male. The mean age of the participants was determined to be  $55.28 \pm 9.69$  years. A statistically significant difference was found among the three time-point measurements of uric acid levels (baseline, 3rd month, 6th month) ( $\chi^2=104.796$ ,  $p<0.001$ ). The average uric acid level of individuals decreased over time. A statistically significant difference was also found in the distribution of uric acid classification ratios over the three time measurements ( $\chi^2=46.941$ ,  $p<0.001$ ). Statistically significant differences were observed in uric acid levels over time in both thiazide-furosemide users and non-users ( $p<0.001$ ), with mean uric acid levels decreasing in both groups. Statistically significant differences were also found over time in HbA1c, fasting plasma glucose, insulin, C-peptide, body weight, and body mass index values ( $p<0.05$ ), with averages decreasing over time. Urea and phosphorus levels showed statistically significant increases over the three time measurements ( $p<0.05$ ). No statistically significant differences were found over time in GFR, creatinine, sodium, potassium, and calcium levels ( $p>0.05$ ).

Our study demonstrated the beneficial effects of SGLT-2 inhibitors on glycemic parameters and weight control. Additionally, these agents were found to reduce uric acid levels without disturbing electrolyte balance. These results suggest that the uricosuric effect of SGLT-2 inhibitors may be useful in treatment.

**Keywords:** Uric acid, SGLT-2 inhibitor, Type 2 diabetes

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin hormonunun yetersiz salgılanması, hücrelerin insüline karşı duyarsız hale gelmesi veya her iki mekanizmanın bir arada bozulması sonucu gelişen, hiperglisemi ile seyreden, kompleks ve kronik bir metabolik hastalıktır (1). 2000'lerden itibaren vakalardaki artış dünya genelinde büyük bir halk sağlığı sorunu haline geldiği için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından diyabet, "epidemik" hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu durum, son yıllarda "diyabet pandemisi" kavramının da kullanılmasına neden olmuştur (2). Özellikle Tip 2 DM, insülin direnci ve pankreas beta hücre fonksiyonlarındaki ilerleyici bozulma sonucu gelişen, hiperglisemi ile karakterize en yaygın görülen alt tiptir. Obezite, fiziksel inaktivite, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Hastalığın sadece glukoz metabolizması üzerindeki etkileri değil; aynı zamanda lipid profili, böbrek fonksiyonları, kan basıncı ve ürik asit düzeyleri gibi çeşitli fizyolojik sistemlerde yarattığı bozulmalar da önemlidir (3).

Tip 2 DM'ye eşlik eden metabolik bozukluklardan biri olan hiperürisemi, pürin metabolizmasının bir sonucu olarak serum ürik asit(ÜA) düzeylerinde yükselme ile karakterizedir. Yapılan çalışmalar, hiperüriseminin yalnızca gut hastalığı ile sınırlı kalmayıp, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci ve Tip 2 DM gelişimi ile de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Diyabetik bireylerde hiperürisemi sıklıkla görülmekte olup, bu durum kardiyovasküler hastalıklar ve nefropati gibi ek hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle, Tip 2 DM'li bireylerde serum ürik asit düzeyinin kontrol altına alınması klinik öneme sahiptir (4).

Son yıllarda Tip 2 DM tedavisinde kullanılmaya başlanan ve giderek daha yaygın hale gelen Sodyum-Glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, böbreklerin proksimal tübüllerinde glukozun geri emilimini engelleyerek glukozüri yoluyla kan şekeri düzeylerinin düşürülmesini sağlar. Bu ilaçlar sadece glisemik kontrol sağlamakla kalmamakta, aynı zamanda vücut ağırlığı(VA) ve kan basıncında azalma, kardiyovasküler olayların riskinde düşüş ve böbrek fonksiyonlarının korunması gibi çok yönlü metabolik yararlar da sunmaktadır. SGLT-2 inhibitörlerinin glukozürik etkisi ÜA düzeylerini de etkilemektedir. Mevcut literatür, SGLT-2 inhibitörlerinin serum ÜA düzeylerini anlamlı

şekilde düşürdüğünü ve bu etkinin hem ürik asit taşıyıcıları üzerinden hem de insülin direncinde düzelme ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (5, 6).

Bu bağlamda, Tip 2 DM tanısı almış bireylerde SGLT-2 inhibitörlerinin serum ürik asit düzeyine olan etkisinin değerlendirilmesi, hem metabolik kontrolün sağlanması hem de diyabet ve ek hastalıkların önlenmesi açısından önemli bilimsel veriler sunabilir. Bu çalışmada amacımız, hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilen tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenen hastaların serum ürik asit düzeyi üzerine etkisini değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

#### 2.1.1. Tip 2 diyabetes mellitus tanımı

Diyabetes mellitus terimi, kökeni antik dillere dayanan bir ifadedir. DM ise kökeni M.Ö. 1500'lü yıllara kadar uzanan kadim bir hastalıktır(7).

DM, insülin hormonunun yetersiz salgılanması, hücrelerin insüline karşı duyarsız hale gelmesi veya her iki mekanizmanın bir arada bozulması sonucu gelişen, temel özelliği kan şekeri düzeylerinin sürekli yüksek seyretmesi olan, kompleks ve kronik bir metabolik hastalıktır(1). Diyabetes mellitusun en sık karşılaşılan formu olan tip 2 diyabet, insülin direnci ile karakterizedir. Hastalığın gelişiminde genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörler de rol oynamaktadır (8, 9).

#### 2.1.2. Tip 2 diyabetes mellitus epidemiyolojisi

Diyabet türleri arasında en yaygın olanı tip 2 diyabetir ve bu form, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır (10). "Diyabet epidemiyolojisi" kavramı ilk kez 20. yüzyılın son çeyreğinde dikkat çekmeye başlamıştır. Diyabet, bulaşıcı olmasa da yayılma hızı nedeniyle bir "epidemi" olarak değerlendirilmiş ve 2000'lerden itibaren DSÖ tarafından "epidemik" hastalık olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda ise "diyabet pandemisi" kavramı da kullanılmaya başlanmıştır. Bu gelişmeler doğrultusunda DSÖ ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) gibi kuruluşlar, diyabet konusunda farkındalık yaratmaya yönelik çalışmalara ağırlık vermekte ve düzenli olarak dünya genelindeki diyabet yaygınlığına dair istatistiksel veriler yayınlamaktadır (2). IDF 2021 yılında yayımladığı Diyabet Atlası'nda, Türkiye'nin son on yılda %6,4'lük bir prevalans artışı ile Avrupa ülkeleri arasında diyabetin en yaygın olduğu ülke konumuna geldiği belirtilmiştir. Buna karşın, ülkemizde uzun süre boyunca IDF ölçeğinde kapsamlı bir araştırma bulunmamaktaydı. Bu alandaki en önemli çalışmalar, 1997-1998 yılları arasında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-I (TURDEP-I) ve 2010 yılında daha geniş bir örnekleme (26.499 birey) yürütülen Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-II (TURDEP-II) olmuştur. TURDEP-II sonuçlarına göre, Türkiye'de erişkin yaş

grubunda diyabet prevalansı %13,7'ye ulaşmıştır (11, 12). IDF 2021 tarihli Diyabet Atlası verilerine göre Türkiye'de diyabetli birey sayısının 2045 yılı itibarıyla 13,4 milyona ulaşacağı ve Türkiye'nin küresel ölçekte diyabetin en yaygın görüldüğü ilk on ülke arasına gireceği öngörülmektedir (13).

### **2.1.3. Tip 2 diyabetes mellitus patofizyolojisi**

Tip 2 DM, pankreastan insülin salınımının yetersiz olması, insülinin etkisiz kalması ya da insülin molekülündeki yapısal anomaliler gibi farklı mekanizmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Tip 2 diyabetin gelişiminde hem genetik yatkınlık hem de çevresel faktörler belirleyici rol oynamaktadır (14, 15). Özellikle yüksek kalorili beslenme alışkanlıkları ile fiziksel inaktivite sonucu gelişen obezite, tip 2 diyabetin oluşumunda başlıca risk faktörlerinden biri olarak öne çıkmaktadır.

Tip 2 diyabetin gelişiminde insülin salınımındaki bozulmalar önemli bir rol oynamaktadır. Normalde açlık glikoz düzeyinin yükselmesiyle birlikte insülin salınımı artar; ancak glikoz düzeyi 140 mg/dl'yi aştığında beta hücrelerinin insülin üretme kapasitesi sınırlanmakta ve glikoz düzeyi arttıkça insülin salınımı giderek azalmaktadır. Bu durum, karaciğerin glukoz üretiminin artmasına ve hipergliseminin derinleşmesine yol açmaktadır (15). Normalde insülin, 5-15 dakikalık aralıklarla pulsatil şekilde salınım göstererek insülin reseptörlerinin duyarlılığını korumaktadır. Tip 2 diyabet ve obezite gibi durumlarda bu düzen bozulmakta; insülin sürekli ve düzensiz şekilde salgılanarak insülin direncini artırmaktadır. Bu bozukluklar, kilo kaybı ve metabolik kontrol ile kısmen düzelebilir, ancak tam iyileşme genellikle mümkün olmamaktadır (16). Tip 2 diyabet gelişimindeki diğer önemli faktör ise insülin direncidir. İnsülin direnci, normal insülin düzeylerine rağmen hedef dokularda yetersiz yanıt oluşmasıdır. Bu durumu telafi etmek için pankreas beta hücreleri daha fazla insülin salgılamaktadır (17).

Açlık durumunda karaciğer, insülin direncinin en belirgin olduğu organdır. Bu direnç, karaciğerin glukoz üretimini baskılayamamasına neden olmakta ve bu da açlık kan şekerinin yükselmesine yol açmaktadır. Özellikle ağır hiperglisemili hastalarda, karaciğerin glukoz salınımı artar; fakat bu glukoz, periferik dokular tarafından yeterince kullanılamaz, çünkü bu dokular da insüline dirençlidir (18). Yağ dokusunda, insülin normalde hormon duyarlı lipazı baskılayarak yağ yıkımını sınırlamaktadır. Ancak insülin direnci geliştiğinde bu enzimin aktivitesi artar, bu da serbest yağ asitlerinin (FFA) kana salınmasını artırmaktadır. Artan FFA, hem insülin direncini derinleştirmekte hem de hipergliseminin şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır (19).

## 2.1.4. Tip 2 diyabetes mellitus tanı kriterleri ve tedavi hedefleri

**Tablo 2.1. DM tanı kriterleri (20).**

| Tanı Kriteri                                     | Eşik Değer                   | Açıklama  |
|--|------------------------------|---|
| Açlık Plazma Glukozu (APG)                       | ≥ 126 mg/dL<br>(7.0 mmol/L)  | En az 8 saatlik açlık sonrası venöz kanda ölçülmelidir.                   |
| OGTT – 2. Saat Plazma Glukozu                    | ≥ 200 mg/dL<br>(11.1 mmol/L) | 75 gram oral glukoz alımından 2 saat sonra ölçülmelidir.                  |
| Rastgele Plazma Glukozu +<br>Diyabet Semptomları | > 200 mg/dL                  | Diyabet belirtileri varsa (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı). |
| HbA1c (Glikolize Hemoglobin)                     | ≥ %6.5                       | HPLC yöntemi ile ölçülmelidir.  |

Diyabet semptomları olmayan bireylerde, tanı koydurucu değerde ilk test sonucu elde edilse bile, tanının doğrulanması için aynı testin farklı bir zamanda tekrarı ya da alternatif bir tanı yöntemi ile desteklenmesi gerekmektedir (20).

Uzun yıllardır diyabetli bireylerde glisemik kontrolün değerlendirilmesinde HbA1c düzeyleri temel ölçüt olarak kullanılmaktadır (21). İzlemede HbA1c düzeyinin, kan şekeri değerleri hedef aralıkta seyreden hastalarda altı ayda bir değerlendirilmesi yeterlidir. Ancak glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda, izlem sıklığı hastanın klinik durumu ve tedavi yanıtı doğrultusunda bireysel olarak belirlenmelidir (22). Özellikle ileri yaşta, sık hipoglisemi atakları yaşayanlarda, tedaviye uyumu düşük hastalarda ya da eşlik eden ciddi hastalıkları (morbiditeleri) ve çoklu komplikasyonları bulunan kişilerde daha esnek HbA1c hedefleri belirlenmesi uygun olabilir. Bu gibi durumlarda HbA1c hedefi %8,5'e kadar yükseltilebilir, böylece aşırı tedaviye bağlı hipoglisemi riski en aza indirilmiş olur (23).

**Tablo 2.2. Tip 2 DM tedavi hedefleri (22).**

|                       | Tedavi Hedefi | Gebelikte                       |
|-----------------------|---------------|---------------------------------|
| HbA1c                 | ≤%7           | ≤%6.5                           |
| APG ve öğün öncesi PG | 80-130 mg/dL  | 60-100 mg/dL                    |
| 1. saat PPG           |               | <140 mg/dL(tercihen <120 mg/dL) |
| 2. saat PPG           | <160 mg/dL    | ≤120 mg/dL                      |

## 2.1.5. Tip 2 diyabetes mellitus tedavisi

Diyabet tedavisinde temel amaç, günlük glisemik kontrolün sağlanması, akut komplikasyonların önlenmesi ve uzun dönemde mikrovasküler ile makrovasküler komplikasyonların gelişiminin engellenmesidir. Ayrıca tedavi, diyabete eşlik eden diğer sağlık sorunlarının yönetilmesini ve böylece hastanın yaşam kalitesinin artırılmasını hedeflemektedir. Bu süreçte tedavinin temel bileşenlerini; hasta eğitimi, dengeli ve kişiye özel bir beslenme planı, düzenli fiziksel aktivite ve uygun farmakolojik müdahaleler oluşturmaktadır (24). Medikal tedavi bireyin yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), yaşam tarzı, diyabet süresi ve eşlik eden hastalıkları gibi çok yönlü faktörler göz önünde

bulundurularak kişiye özgü olarak planlanmalıdır. Etkin bir tedavi süreci, yalnızca farmakolojik ajanların uygun seçimiyle sınırlı kalmamalı; aynı zamanda tedaviye bağlı olası yan etkilerin izlenmesini ve ortaya çıkan klinik durumlara göre tedavi stratejisinin güncellenmesini de içermelidir (25). Tip 2 DM yönetiminde farmakolojik ajan olarak metformin etkinliği, güvenilirliği ve metabolik faydaları nedeniyle genellikle ilk tercih edilen ilaçtır. Metformin tedavisi, hasta tarafından iyi tolere edildiği sürece ve herhangi bir kontrendikasyon bulunmadığı takdirde sürdürülmeli, gerektiğinde insülin de dahil olmak üzere diğer antidiyabetik ilaçlarla kombine şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı bulunan, yüksek kardiyovasküler risk taşıyan, kronik böbrek hastalığı veya kalp yetmezliği olan bireylerde, HbA1c düzeyinden bağımsız olarak SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 reseptör agonistleri(GLP-1A) önerilmektedir. Bu hasta gruplarında glisemik kontrolün sağlanmasında mümkünse insülin yerine GLP-1A tercih edilmesi, hem metabolik hem kardiyovasküler fayda açısından uygun bir strateji olarak değerlendirilmektedir (26).

**Tablo 2.3. Oral antidiyabetik ilaçlar (23).**

| <b>İlaç Grubu</b>                            | <b>İlaçlar</b>  | <b>Etki Mekanizması</b>  |
|--|---|--|
| Biguanidler                                  | Metformin   | Karaciğerde glukoneogenezi baskılar, glukoz emilimini azaltır. Kas dokusunda glukoz alımını artırır ve insülin direncini azaltır.  |
| Sülfonilüreler(SÜ)                           | Glipizid, Gliklazid, Glimepirid, Glibenklamid                                       | Pankreas b-hücrelerinden insülin salınımını artırır.   |
| Meglitinidler                                | Repaglinid, Nateglinid  | Pankreas b-hücrelerinden insülin salınımını artırır. Etki süreleri kısadır. PPG'yi düşürmekte daha etkindir.   |
| Tiazolidindionlar                            | Pioglitazon   | Periferik dokularda(kas, karaciğer ve yağ dokusunda) glukoz outputunu artırır, hepatik glukoz üretimini azaltarak insülin direncini azaltır.   |
| Alfa glukozidaz inhibitörleri                | Akarboz   | Karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. PPG üzerine daha etkilidir.   |
| GLP-1A                                       | Eksenatid, Liraglutid, Liksisenatid, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid, Tirzepatid | GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas $\beta$ -hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, $\alpha$ -hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. |
| Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP-4İ) | Sitagliptin, Linagliptin, Saksagliptin, Vildagliptin                                | Endojen GLP-1 ve GİP düzeylerini yükseltir, insülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırır ve glukagon sekresyonunu baskılar.  |
| SGLT-2 inhibitörü                            | Empagliflozin, Dapagliflozin  | Böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır.  |

Oral antidiyabetik ilaçlarla glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetlilerde insülin de tedaviye eklenebilmektedir. Bu tedavi genellikle bazal-bolus insülin protokolü (çoklu doz enjeksiyon) ya da sürekli subkutan insülin infüzyonu (insülin pompası) yoluyla

uygulanmaktadır. Bu farmakolojik sınıflandırma, bireyselleştirilmiş tedavi planının oluşturulmasında temel bir unsurdur (24).

## 2.2. ÜRİK ASİT

### 2.2.1. Ürik asit metabolizması

Ürik asit, moleküler ağırlığı 168 dalton, kimyasal formülü  $C_5H_4N_4O_3$  olan zayıf bir organik asittir. Fizyolojik pH'da (yaklaşık 7,4) pKa değeri 5,8 olan ürik asit, bu ortamda büyük oranda iyonize formda bulunmaktadır (27, 28).

Vücudumuzda ÜA üretimi hem ekzojen hem de endojen kaynaklardan köken almaktadır (27). Ekzojen kaynaklar, diyetten elde edilen pürinlerin metabolizmasıyla ilişkilidir. Endojen kaynaklar ise nükleik asitlerin yıkımı sonucu ortaya çıkmaktadır (29). Bu süreçte, hüresel DNA ve RNA'nın katabolizması sonucu pürin nükleotitleri oluşur. Bu nükleotitlerin yıkımı ile açığa çıkan adenozin ve guanozin, çeşitli enzimatik yollarla sırasıyla hipoksantin ve ksantine dönüşür. Son aşamada ise ksantin, ksantin oksidaz enzimi aracılığıyla oksitlenerek ürik asite çevrilmektedir. Bu biyokimyasal yolak, pürin metabolizmasının son basamağını oluşturmaktadır (30-32). ÜA atılımı cinsiyete göre farklılık göstermekte olup vücudumuzda günlük 500-1500 mg arasında ÜA esas olarak bağırsaklar ve böbrekler tarafından atılmaktadır. ÜA atılımının yaklaşık üçte biri sindirim sistemi tarafından kalan üçte ikisi ise renal yoldan sağlanmaktadır (28, 33, 34). ÜA bağırsaklardan atılımında, urat taşıyıcı proteinlerden biri olan ATP bağlayıcı kaset süper ailesi G-2 (ABCG2), bağırsak epitel hücrelerinde yer almakta ve ürik asidin bağırsak lümenine aktif taşınmasını sağlamaktadır. Lümeneye taşınan ÜA, burada bağırsak mikrobiyotası tarafından parçalanarak metabolize edilmektedir (33, 34). ÜA böbrekler yoluyla atılımı dört temel aşamada gerçekleşir ve bu süreç çeşitli taşıyıcı proteinler aracılığıyla düzenlenir:

**Tablo 2.4. Ürik asit renal atılım basamakları ve taşıyıcılar (34-36).**

| Basamak                         | Tanım  | Görev Alan Taşıyıcılar        |
|---------------------------------|--|-------------------------------|
| 1. Glomerüler Filtrasyon        | Barsaktan emilen ve atılmayan ÜA'nın tamamına yakını glomerüller tarafından filtre edilir. | –                             |
| 2. Presekretuar Reabsorbsiyon   | Filtrasyondan geçen ÜA, proksimal tübülde geri emilir.                                     | URAT1, OAT4, OAT10, GLUT9     |
| 3. Sekresyon                    | Proksimal tübülde ÜA'nın aktif olarak tübül lümenine salınması sağlanır.                   | OAT1, OAT3, ABCG2, NPT1, NPT4 |
| 4. Post-sekretuar Reabsorbsiyon | Sekresyon sonrası lümeneye geçen ÜA'nın bir kısmı tekrar geri emilir.                      | –                             |

Bu süreçlerde dengenin bozulması, hiperürisemi ve gut gibi hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır. Özellikle URAT1 ve GLUT9, ÜA dengesinde kritik rol oynayan taşıyıcılardır(34-36).

### 2.2.2. Serum ürik asit düzeyi

Ürik asitin normal serum düzeyleri kadınlarda 2-6 mg/dl, erkeklerde 2-7 mg/dl aralığındadır. Her iki cinsiyette de bu değerin 2 mg/dL altına düşmesi hipoürisemi, kadınlarda 6 mg/dL erkeklerde ise 6,5-7 mg/dL üzerine çıkmasına hiperürisemi olarak tanımlanmaktadır (37).

Karaciğer ve diğer dokularda pürin metabolizmasındaki bozulmalar sonucu ÜA sentezi azalmaktadır. Aşırı düşük proteinli diyetler veya bazı genetik enzim eksiklikleri bu duruma neden olmaktadır. Bunlar ksantin oksidaz enzim eksikliği, pürin nükleozid fosforilaz eksikliği ve fosforibosil pirofosfat sentetaz eksikliğidir. Böbreklerden aşırı ÜA atılımı olabilir, proksimal tübüler taşıyıcılarda işlev bozukluğu sonucunda görülmektedir. Bunlar renal tübüler bozukluklar, ABCG2 aşırı aktivitesi, Fanconi sendromu, Herediter renal hipoürisemi, uygunsuz ADH sendromudur. Barsaklardan artmış atılım olabilir, barsak florasının ÜA yıkımında artış sonucunda görülmektedir (38). Bu mekanizmalar hipoürisemi patogenezinde temel rol oynamaktadır.

Bu mekanizmalar dışında bazı ilaçlar da hipoürisemiye neden olabilmektedir. Allopurinol ve febüksostat ÜA yapımını azaltmaktadır. Peglotikaz ürikolitik etkilidir. Probenesid, sülfipirazon, fenofibrat ve losartan ise ürikozürük etkilidir (39-41).

Hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz eksikliği, fosforibosilpirofosfat sentetaz aşırı aktivitesi, glikoz-6-fosfataz eksikliği gibi kalıtsal enzim bozuklukları pürin aşırı üretimine neden olmaktadır. Bunlar glikojen depo hastalığı tip 3-5-7, miyeloproliferatif hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, psöriazis gibi klinik bozukluklar pürin ve ÜA üretimini arttırmaktadır. alkol kullanımı, fruktozdan zengin beslenme, sodyum içeriği fakir diyet alımı, et ve deniz ürünleri gibi pürinden zengin gıdaların tüketimi de ÜA üretimini arttırmaktadır. Kronik böbrek hastalığı, kurşun nefropatisi, glomerulokistik böbrek hastalığı, ailesel juvenil hiperürisemik nefropati, metabolik asidoz, ciddi volüm kaybı, preeklamsi ve obezite ÜA atılımını azaltan klinik bozukluklardır (39). Bu mekanizmalar hiperürisemi patogenezinde temel rol oynamaktadır.

Bu mekanizmalar dışında bazı ilaçlar da hiperürisemiye neden olmaktadır. Tiyazidler, furosemid, pirazinamid ve etambutol böbrekten ÜA atılımını azaltır.

Siklosporin ve takrolimus renal tübüler ÜA sekresyonunu azaltır. L-Dopa, vincristine ve etoposid hücre yıkımını artırarak ÜA üretimini artırır (39-41).

### 2.2.3. Hiperürisemi ve ilişkili hastalıklar

Gut hastalığı, ÜA düzeyinin çözünürlük sınırının (yaklaşık 6,8 mg/dL) üzerine çıkması sonucu monosodyum urat kristallerinin eklem sıvılarında ve periartiküler dokularda birikmesiyle karakterizedir. Bu kristal birikimi, ağrılı eklem iltihaplarına ve uzun dönemde eklem deformitelerine neden olmaktadır (42, 43). Klinik seyri üç evrede incelenmektedir: asemptomatik hiperürisemi, akut gut atağı ve kronik gut dönemi (44). Hastalığın tedavisinde nonfarmakolojik ve farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır. Nonfarmakolojik tedavi yöntemi olarak bireylerin diyetinde yüksek pürin içeren gıdaların kısıtlanması önerilmektedir (45). Farmakolojik tedavi de ise akut gut ataklarının yönetiminde, ilk basamak tedavi olarak kolşisin ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı önerilmektedir (42). Atak dönemi sona erdikten sonra allopürinol, probenesid veya peglotikaz gibi ajanlar eklenerek kombine farmakoterapiye geçilmesi uygun görülmektedir (46).

Hiperürisemi nedeniyle monosodyum urat kristallerinin böbrek tübüllerinde ve renal interstisyumda çökmesi sonucunda akut urat nefropatisi gelişmekte; bu durum genellikle oligüri veya anüri ile seyreden akut böbrek yetmezliği tablosuna neden olmaktadır (47, 48). Ayrıca, üreterlerde ve tübüler lümenlerde kristal birikimi, obstrüktif nefropati gelişimine yol açmaktadır. Hiperürisemi, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aracılığıyla vasküler dengenin bozulmasına yol açar. Sonuç olarak, kronik böbrek hastalığının gelişimi hızlanmaktadır. Ayrıca RAS aktivasyonu; glomerüler ve sistemik kan basıncında artışa, böbrek ve damar dokularında fibrozis oluşumuna katkı sağlamaktadır. Bu da mevcut böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırmaktadır (49).

Hiperürisemi, kalp-damar hastalıkları ve hipertansiyon gelişimiyle ilişkili olabilecek çeşitli patofizyolojik süreçleri tetiklemektedir. Bu süreçlerin başında endotel işlev bozukluğu, artmış oksidatif stres düzeyi ve kandaki proinflamatuvar sitokinlerin fazlalığı gelmektedir (37). Hiperürisemi sonucunda monosodyum urat kristalleri diğer dokularda olduğu gibi koroner arter duvarlarında da birikerek aterosklerotik plak oluşumuna katkı sağlamaktadır (50). Pürin metabolizması sürecinde üretilen reaktif oksidanlar ile birlikte artan serum ÜA düzeyi, vasküler endotelde nitrik oksit (NO) sentezini inhibe ederek endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Aynı zamanda bu durum trombosit adezyonu ve agregasyonunu artırarak tromboz riskini yükseltmektedir. Ayrıca, oksidatif stresin artmasıyla birlikte serbest radikallerin üretimi hızlanmaktadır.

Tüm bu mekanizmalar, kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (51, 52). Hiperürisemi, hipertansiyonun erken bir göstergesi olarak kabul edilmekte olup, serum ÜA düzeyi artışı ile hipertansiyon insidansı arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır (53).

Hiperürisemiye bağılı olarak NO düzeylerinde meydana gelen azalma, iskelet kası hücrelerinde glukozun taşınmasında bozulmaya yol açmakta, bu durum da insülin duyarlılığının azalmasına ve insülin direncinin gelişimine zemin hazırlamaktadır (54, 55). Ortaya çıkan insülin direnci, Tip 2 DM ve metabolik sendromun patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Hiperürisemi, hepatositlerde ATP sitrat liyaz enzimini aktive ederken, AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolunu baskılayarak lipogenez süreçlerini artırmaktadır (56). Bu mekanizmalar sonucunda, hepatik lipid birikimi artmakta ve hepatik steatoz gelişmektedir. Öte yandan, AMPK aktivitesinin azalması ile glukoneogenezde artış gözlenmektedir, bu da hiperglisemiye katkı sağlamaktadır (57).

### **2.3. SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ**

SGLT-2, böbreklerin proksimal tübül hücrelerinde bulunan ve hücre zarından eksprese edilen bir zar proteinidir. Bu protein, glomerüler filtratla birlikte proksimal tübüllere geçen glukozun büyük bir kısmının geri emilmesini sağlamaktadır. SGLT-2, sodyum-potasyum ATPaz enzimi tarafından oluşturulan sodyum gradyanını kullanarak, glukoz ile birlikte sodyum iyonlarının tübül hücresine taşınmasını mümkün kılar. Bu mekanizma sayesinde, glomerüler filtratta bulunan glukozun neredeyse tamamı proksimal tübüller düzeyinde geri emilir ve sistemik dolaşıma kazandırılır (58).

SGLT-2 inhibitörü, böbreklerin proksimal tübülüslerinde yer alan SGLT-2 üzerinde etki göstererek, glukozun geri emilimini engellemektedir. Bu etki mekanizması sayesinde, glukozun idrarla atılımı artmakta ve böylece kan şekeri düzeyi insülin bağımsız bir şekilde düşürmektedir (59). SGLT-2 inhibitörü, böbreklerin proksimal tübülüslerinde glukoz ve sodyumun birlikte geri emilimini engelleyerek her iki molekülün de atılımını artırmaktadır. Sonuçta, proksimal tübülden reabsorbe edilemeyen sodyum distal tübüle daha yüksek konsantrasyonda ulaşmakta ve tübüloglomerüler geri bildirim mekanizmasını tetiklemektedir. Bu mekanizma, afferent arteriollerde vazokonstriksiyona neden olarak glomerüler hiperfiltrasyonun ve intraglomerüler basıncın azalmasını sağlamaktadır. Böylece, nefroprotektif etki ortaya çıkmaktadır (60-62). SGLT-2 inhibitörü, böbreklerde ÜA reabsorpsiyonunda rol alan ÜRAT-1 ve GLUT-9b taşıyıcılarının aktivitesini azaltmaktadır. Sonuçta renal tübüllerden geri emilemeyen ÜA miktarı artar ve idrarla

atılımını belirgin şekilde yükselmektedir (63). SGLT-2 inhibitörü, böbreklerin proksimal tübül segmentinde glukozun reabsorpsiyonunu engelleyerek glukozun tübül lümeninde birikmesine neden olur. Lümeninde artan glukoz konsantrasyonu, GLUT-9b taşıyıcısı üzerinden glukoz ve ÜA arasında bir taşıma yarışına (kompetitif inhibitör etki) yol açmaktadır. Bu yarış, ÜA reabsorpsiyonunu sınırlandırıp üriner atılımını artırmaktadır. Böylece, glukozüriye paralel olarak ürikozürik etki ile serum ÜA düzeylerinde düşüş sağlanmaktadır (64, 65).

Empagliflozin ile yapılan EMPA-REG çalışması, canagliflozin ile yapılan CANVAS/CANVAS-R ile CREDENCE çalışmaları, dapagliflozin ile yapılan DECLARE-TIMI çalışmasında bu ajanların kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (66-68). SGLT-2 inhibitörü, diüretik ve glikozürik etkileri sayesinde kilo kaybına neden olmaktadır (69). SGLT-2 inhibitörlerinin en sık bildirilen yan etkileri, genital ve üriner sistem enfeksiyonları ve dehidratasyona bağlı semptomlardır. Nadir fakat ciddi komplikasyonlar arasında, öglisemik diyabetik ketoasidoz riski yer almaktadır. İlaça bağlı ortostatik hipotansiyon, akut böbrek hasarı ve özellikle canagliflozin ile ilişkili alt ekstremitte amputasyon riskinde artış bildirilmiştir. Ayrıca, dapagliflozin kullanımına bağlı olarak kadınlarda meme kanseri, erkeklerde ise mesane kanseri insidansında olası bir artış bildirilmiştir; ancak bu veriler daha fazla klinik çalışma ile desteklenmeye ihtiyaç duymaktadır (70).

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği(TEMED) kılavuzunda yer alan kontrendikasyonlar son dönem böbrek yetmezliği, Tip 1 DM, gebelik ve laktasyondur (23).

## **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI**

Bu çalışma; tek merkezli, retrospektif, gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Bu çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 21.05.2025 tarihinde 2025-GOSEK-0405 no ve 2025/09-19 karar sayısı ile etik onay alınmıştır.

### **3.2. ÇALIŞMA PLANI VE KATILIMCILAR**

Çalışma, 1 Haziran 2016- 1 Ocak 2025 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite-Diyabet Polikliniğinde takip edilen Tip 2 DM tanılı ve tedavisine SGLT-2 inhibitörü (dapagliflozin, empagliflozin) eklenen hastalardan oluşmuştur.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri;

- 1) 18 yaşından büyük olmak,
- 2) Hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite-Diyabet Polikliniğinde Tip 2 DM tanısı ile takip edilmiş olmak,
- 3) Takip süresinin 6 ay veya daha fazla olması,
- 4) En az 6 ay süre ile SGLT-2 inhibitörü kullanımını olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri;

- 1) 18 yaşından küçük olmak,
- 2) Takip süresinin 6 aydan kısa olması,
- 3) Tip 1 DM tanılı olmak,
- 4) Gebelik ve emzirme,
- 5) Yeterli veriye ulaşılamayan hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışmada Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite-Diyabet Polikliniğine başvuran ve diyabet tanısıyla takip edilen 2528 hastanın dosyası taranmıştır. Dosyası taranan bu hastalardan tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenen 354 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. İnceleme sonrası hastalardan SGLT-2 inhibitörü başlanmadan önceki ve başlandıktan sonraki 3. ay ve 6. ay kontrolleri yapılmış ve kriterleri karşılayan 196 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların bilgileri hastane bilgi sistemi ve hasta dosyaları incelenerek taranmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet süresi, ek hastalıkları, kullandığı antidiyabetik tedaviler ve ek hastalıkları için kullandığı diğer tedaviler gibi bilgileri hasta dosyalarından elde edilmiştir. vücut ağırlığı, VKİ, ürik asit, üre, GFR, kreatinin, HbA1c, açlık plazma glukozu, insülin, C-peptid, sodyum, potasyum, düzeltilmiş kalsiyum ve fosfor değerleri hastane bilgi sistemi kullanılarak elde edilmiştir. Vücut ağırlığı ve VKİ değerlendirilmesinde biyoelektriksel impedans analizi yöntemi (Tanita) kullanılmıştır. Ağırlık ölçümü ayakkabı ve çorapsız, günlük kıyafetlerle ve aç karnına olarak yapılmıştır. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay değerleri karşılaştırıldı.

Çalışma hastaları SGLT-2 inhibitörü başlanmadan önceki ürik asit düzeyine göre kadınlarda 2-6 mg/dL, erkeklerde 2-7 mg/dL normal aralığının; altında ve fenofibrat kullanan hastalar, bu aralıkta olan hastalar, üstünde olan hastalar olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay ürik asit değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Çalışma hastaları tiyazid grubu ve loop diüretikleri (furosemid) kullananlar ile kullanmayanlar olarak gruplandırıldı. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay ürik asit değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

### **3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

Demografik bilgilerde bireylerin dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı.

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±Standart Sapma ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri kullanıldı.

Çalışmada yer alan parametrelerin ölçüm zamanlarında (0. ay, 3. ay, 6. ay) farklılık gösterip göstermediğini incelemek için Bağımlı Örneklem Friedman's testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verilmiştir.

Zamana bağlı (0. ay, 3. ay, 6. ay) ürik asit sınıflaması oranlarının karşılaştırılmasında Kendall W testi kullanıldı.

Tiyazid-Furosemid kullanma durumuna göre ürik asit değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2024 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin %69,7'si (n=136) kadın, %30,3'ü (n=59) erkektir. Bireylerin yaş ortalamasının 55,28±9,69 yıl olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bireylerin ortalama DM süresi 10,23±6,99 yıldır. Kronik hastalıkların dağılımlarına baktığımızda bireylerin %55,4'ünde (n=108) hipertansiyon (HT), %37,4'ünde (n=73) hiperlipidemi, %23,6'sında (n=46) hipotiroidi, %11,3'ünde (n=22) astım/ kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), %9,2'sinde (n=18) koroner arter hastalığı (KAH), %7,7'sinde (n=15) kronik böbrek hastalığı (KBH), %4,6'sında (n=9) romatizmal hastalık, %1,0'inde (n=2) osteoporoz, %16,9'unda (n=33) diğer hastalıkların olduğu tespit edilmiştir. DM tedavisinde 173 birey (%88,7) metformin, 55 birey (%28,2) GLP-1A, 41 birey (%21,0) DPP-4İ, 38 birey (%19,5) insülin, 20 birey (%10,3) sülfonilüre grubu, 11 birey (%5,6) pioglitazon, 2 birey (%1,0) alfa glukozidaz inhibitörü kullanmaktadır. HT tedavisinde ise 45 birey (%23,1) tiazid grubu diüretikler, 43 birey (%22,1) Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), 39 birey (%20,0) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), 35 birey (%17,9) beta bloker, 33 birey (%16,9) kalsiyum kanal blokerleri (KKB), 7 birey (%3,6) alfa bloker, 5 birey (%2,6) spironolakton, 4 birey (%2,1) loop diüretikleri kullandığı belirlenmiştir. Diğer tedavilerde kullanılan ilaç gruplarına baktığımızda 61 birey (%31,3) statin, 39 birey (%20,0) levotiroksin, 26 birey (%13,3) Asetilsalisilik asit (ASA), 4'er birey (%2,1) fenofibrat ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri(SSRI), 3'er birey (%1,5) klopidogrel ve alfa lipoik asit kullanmaktadır (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. Bireylerin demografik ve klinik özellikleri.**

|           |                  | n (%)        |
|-----------|------------------|--------------|
| Cinsiyet  | Kadın            | 136 (69,7)   |
|           | Erkek            | 59 (30,3)    |
| Yaş       | Ort±SS           | 55,28±9,69   |
|           | Medyan (Min-Max) | 56,0 (25-77) |
| DM Süresi | Ort±SS           | 10,23±6,99   |
|           | Medyan (Min-Max) | 10,0 (1-31)  |

**Tablo 4.1 (Devam). Bireylerin demografik ve klinik özellikleri.**

|                           | n (%)                      |            |
|---------------------------|----------------------------|------------|
| <b>Kronik Hastalıklar</b> | HT                         | 108 (55,4) |
|                           | KBH                        | 15 (7,7)   |
|                           | KAH                        | 18 (9,2)   |
|                           | Gut                        | 0 (0,0)    |
|                           | Hipotiroidi                | 46 (23,6)  |
|                           | Hiperlipidemi              | 73 (37,4)  |
|                           | Romatizmal hastalık        | 9 (4,6)    |
|                           | Astım/KOAH                 | 22 (11,3)  |
|                           | Osteoporoz                 | 2 (1,0)    |
|                           | Diğer hastalıklar          | 33 (16,9)  |
| <b>*DM Tedavi</b>         | Metformin                  | 173 (88,7) |
|                           | DPP-4İ                     | 41 (21,0)  |
|                           | GLP-1A                     | 55 (28,2)  |
|                           | SÜ grubu                   | 20 (10,3)  |
|                           | Pioglitazon                | 11 (5,6)   |
|                           | İnsülin                    | 38 (19,5)  |
|                           | Alfa glukozidaz inhibitörü | 2 (1,0)    |
| <b>*HT Tedavi</b>         | KKB                        | 33 (16,9)  |
|                           | ACEİ                       | 39 (20,0)  |
|                           | Tiyazid grubu              | 45 (23,1)  |
|                           | ARB                        | 43 (22,1)  |
|                           | Loop diüretik              | 4 (2,1)    |
|                           | Beta bloker                | 35 (17,9)  |
|                           | Alfa bloker                | 7 (3,6)    |
|                           | Spironolakton              | 5 (2,6)    |
| <b>*Diğer Tedaviler</b>   | ASA                        | 26 (13,3)  |
|                           | Klopidogrel                | 3 (1,5)    |
|                           | Statin                     | 61 (31,3)  |
|                           | Levotiroksin               | 39 (20,0)  |
|                           | Fenofibrat                 | 4 (2,1)    |
|                           | SSRI                       | 4 (2,1)    |
|                           | Alfa lipoik asit           | 3 (1,5)    |
| Diğer                     | 8 (4,1)                    |            |

\*Birden fazla seçenek işaretlenebilmiştir.

Bireylerin 0. ay ürik asit ortalaması  $5,36\pm 1,43$  mg/dl, 3. ay ürik asit ortalaması  $4,58\pm 1,27$  mg/dl, 6. ay ürik asit ortalaması  $4,50\pm 1,14$  mg/dl'dir. Ürik asit değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=104,796$ ,  $p<0,001$ ). Zamana göre bireylerin ürik asit değeri ortalaması azalmaktadır (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2. Bireylerin 0. ay, 3. ay, 6. ay ürik asit değerlerinin karşılaştırılması.**

|           | 0.Ay                            | 3.Ay                            | 6.Ay                            | Test İstatistiği |                  |
|-----------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|------------------|
|           | Ort±SS                          | Ort±SS                          | Ort±SS                          | $\chi^2$         | p                |
|           | Medyan<br>(Min-Max)             | Medyan<br>(Min-Max)             | Medyan<br>(Min-Max)             |                  |                  |
| Ürik Asit | $5,36\pm 1,43$<br>5,3 (2,2-9,7) | $4,58\pm 1,27$<br>4,4 (1,7-8,6) | $4,50\pm 1,14$<br>4,4 (1,9-8,1) | $\chi^2=104,796$ | <b>&lt;0,001</b> |

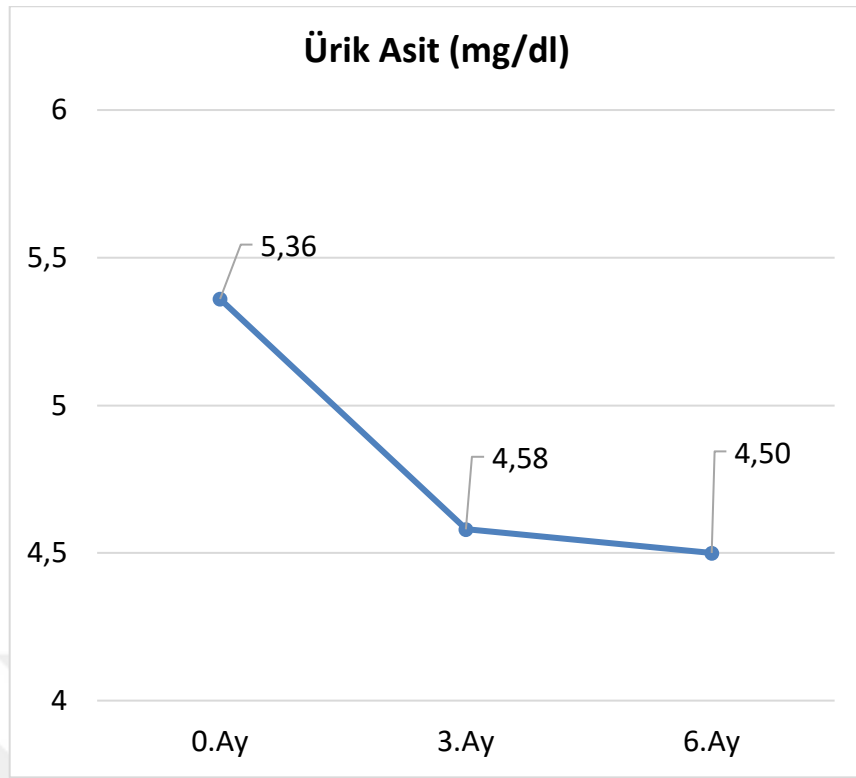
$\chi^2$ : Friedman Testi

Ürik asit değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda 0. ay—3. ay, 0. ay—6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. Ürik asit değerlerinin zaman etkisinin ikili karşılaştırma sonuçları.**

|           | 0.Ay—3.Ay        | 0.Ay—6.Ay        | 3.Ay—6.Ay |
|-----------|------------------|------------------|-----------|
|           | p*               | p*               | p*        |
| Ürik asit | <b>&lt;0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> | 1,000     |

\*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri



Şekil 4.1. 0. ay, 3. ay, 6. ay ürik asit değeri dağılımı.

Bireylerin ürik asit sınıflaması oranlarının zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=46,941$ ,  $p<0,001$ ). Ürik asit sınıflamasına göre normal olma oranı 3. ay ve 6. ayda başlangıca göre artış gösterirken, yüksek olma oranı zamana göre azalış göstermektedir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Bireylerin ürik asit sınıflaması karşılaştırılması.

| Ürik Asit Sınıflaması | 0.Ay       | 3.Ay       | 6.Ay       | Test istatistiği |        |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------------|--------|
|                       | n (%)      | n (%)      | n (%)      | $\chi^2$         | p      |
| Düşük                 | 4 (2,1)    | 4 (2,1)    | 6 (3,1)    | $\chi^2=46,941$  | <0,001 |
| Normal                | 145 (74,3) | 178 (91,2) | 177 (90,7) |                  |        |
| Yüksek                | 46 (23,6)  | 13 (6,7)   | 12 (6,2)   |                  |        |

$\chi^2$ :Kendall W Testi

Tiyazid grubu diüretik ve furosemid kullanma durumuna göre 0. ay, 3. ay, 6. ay ürik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Tiyazid-Furosemid kullanmayan bireylerin 0. ay ürik asit ortalaması  $5,35\pm 1,42$  mg/dl, 3. ay ürik asit ortalaması  $4,49\pm 1,16$  mg/dl, 6. ay ürik asit ortalaması  $4,51\pm 1,15$  mg/dl'dir. Tiyazid-Furosemid kullanmayanlarda ürik asit değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=82,530$ ,  $p<0,001$ ). Tiyazid-Furosemid kullanan bireylerin 0. ay ürik asit ortalaması  $5,38\pm 1,47$  mg/dl, 3. ay ürik asit ortalaması  $4,85\pm 1,52$  mg/dl, 6. ay ürik asit ortalaması  $4,49\pm 1,12$  mg/dl'dir. Tiyazid-Furosemid kullananlarda ürik asit değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=27,249$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Tiyazid-furosemid kullanma durumuna göre ürik asit değerlerinin karşılaştırılması.**

|                  | TİYAZİD-FUROSEMİD KULLANMA DURUMU |                      |                           |                      |                 |
|------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------|
|                  | Kullanmayan<br>(n=147)            |                      | Kullanan<br>(n=48)        |                      | p(Grup)         |
|                  | Ort±SS                            | Medyan<br>(Min-Maks) | Ort±SS                    | Medyan<br>(Min-Maks) |                 |
| <b>Ürik Asit</b> |                                   |                      |                           |                      |                 |
| 0. ay            | 5,35±1,42                         | 5,3 (2,2-9,7)        | 5,38±1,47                 | 4,9 (2,5-8,7)        | z=0,028 p=0,978 |
| 3. ay            | 4,49±1,16                         | 4,4 (1,7-8,6)        | 4,85±1,52                 | 4,4 (2,2-8,6)        | z=0,948 p=0,343 |
| 6. ay            | 4,51±1,15                         | 4,4 (1,9-8,1)        | 4,49±1,12                 | 4,3 (2,4-6,8)        | z=0,187 p=0,852 |
| <b>p(Zaman)</b>  | $\chi^2=82,530$ p<0,001           |                      | $\chi^2=27,249$ ; p<0,001 |                      |                 |

z:Mann-Whitney U Testi  $\chi^2$ : Friedman Testi

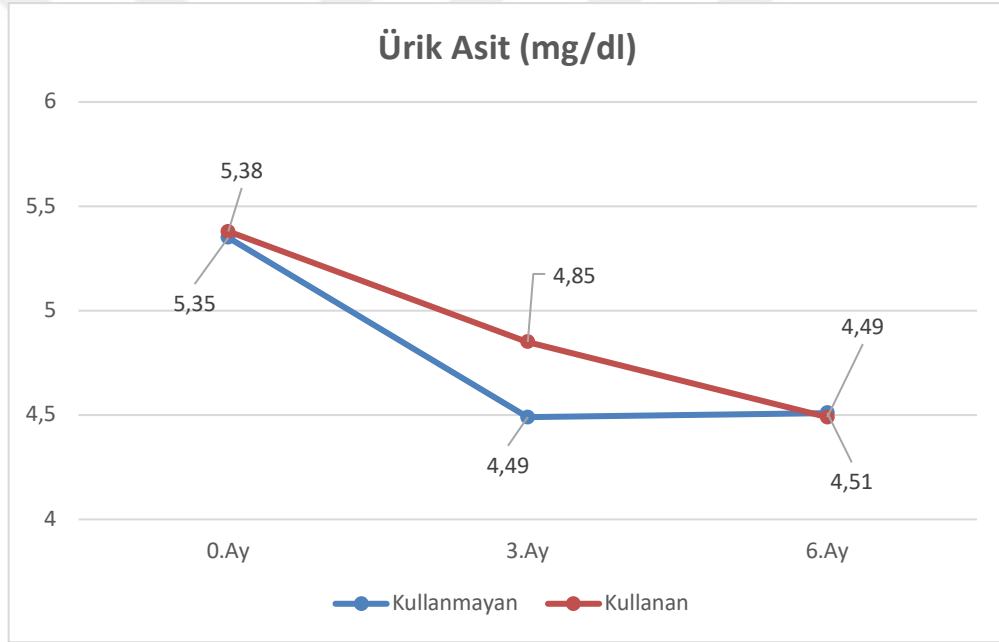
Tiyazid-Furosemid kullanmayanlarda ürik asit değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda 0. ay—3. ay, 0. ay—6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).

Tiyazid-Furosemid kullananlarda ürik asit değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda 0. ay—3. ay, 0. ay—6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6. Ürik asit değerlerinin tiyazid-furosemid kullanan ve kullanmayanlarda zaman etkisinin ikili karşılaştırma sonuçları.**

| Ürik Asit | Kullanmayan | Kullanan |
|-----------|-------------|----------|
|           | p*          | p*       |
| 0.Ay—3.Ay | <0,001      | 0,003    |
| 0.Ay—6.Ay | <0,001      | <0,001   |
| 3.Ay—6.Ay | 0,598       | 0,222    |

\*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri



**Şekil 4.2. Tiyazid-furosemid kullanma durumuna göre 0. ay, 3. ay, 6. ay ürik asit dağılımı.**

0. ay HbA1c ortalaması  $7,54\pm 1,83$ , 3. ay HbA1c ortalaması  $6,72\pm 1,09$ , 6. ay HbA1c ortalaması  $6,79\pm 1,16$ 'dır. HbA1c değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=48,038$ ,  $p<0,001$ ). 0. ay APG ortalaması  $146,93\pm 53,38$  mg/dl, 3. ay APG ortalaması  $123,95\pm 27,28$  mg/dl, 6. ay APG ortalaması  $130,13\pm 45,34$  mg/dl'dir. APG değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=37,544$ ,  $p<0,001$ ). Başlangıç değerine göre bireylerin HbA1c ve APG değerleri ortalaması azalmaktadır. Ayrıca İnsülin ve C-Peptit değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir

( $p < 0,05$ ). Zamana göre bireylerin İnsülin ve C-Peptit değerleri ortalaması azalmaktadır (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7. Bireylerin 0. ay, 3. ay, 6. ay diyabet ilişkili değerlerinin karşılaştırılması.**

|          | 0.Ay                            | 3.Ay                            | 6.Ay                           | Test İstatistiği |                  |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------|
|          | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)   | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)   | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)  | $\chi^2$         | p                |
| HbA1c    | 7,54±1,83<br>7,1 (5,0-15,6)     | 6,72±1,09<br>6,5 (5,0-13,8)     | 6,79±1,16<br>6,5 (5,1-13,1)    | $\chi^2=48,038$  | <b>&lt;0,001</b> |
| APG      | 146,93±53,38<br>133,0 (84-400)  | 123,95±27,28<br>119,0 (71-252)  | 130,13±45,34<br>117,0 (75-408) | $\chi^2=37,544$  | <b>&lt;0,001</b> |
| İnsülin  | 17,19±16,42<br>12,8 (1,4-162,3) | 14,11±14,56<br>10,7 (1,2-130,8) | 13,97±13,22<br>10,6 (1,3-95,9) | $\chi^2=23,470$  | <b>&lt;0,001</b> |
| C-Peptit | 3,35±1,49<br>3,0 (0,39-7,43)    | 3,19±1,45<br>3,0 (0,32-10,40)   | 3,18±1,36<br>2,9 (0,41-7,67)   | $\chi^2=9,749$   | <b>0,008</b>     |

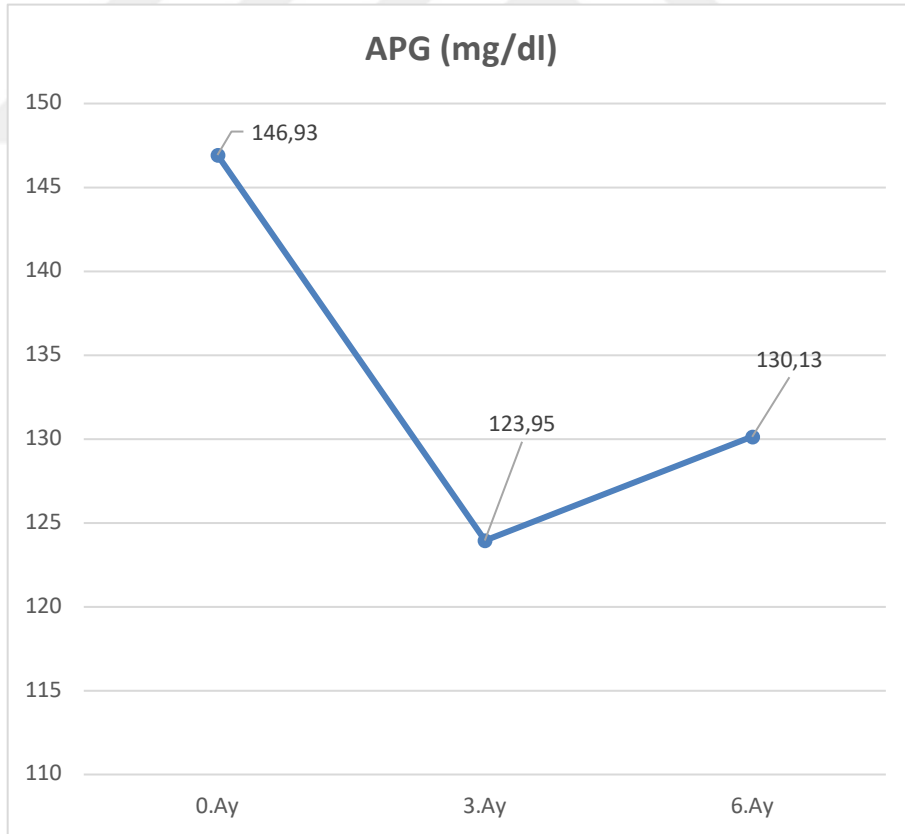
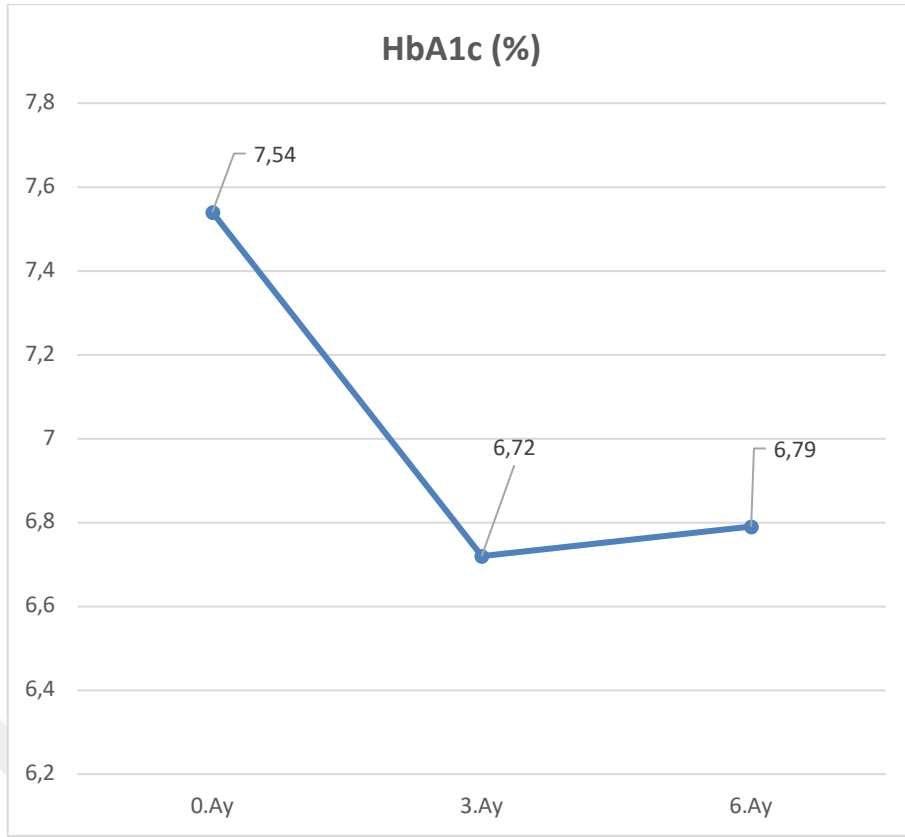
$\chi^2$ : Friedman Testi

HbA1c, APG, İnsülin, C-Peptit değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda 0. ay—3. ay, 0. ay—6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.8).

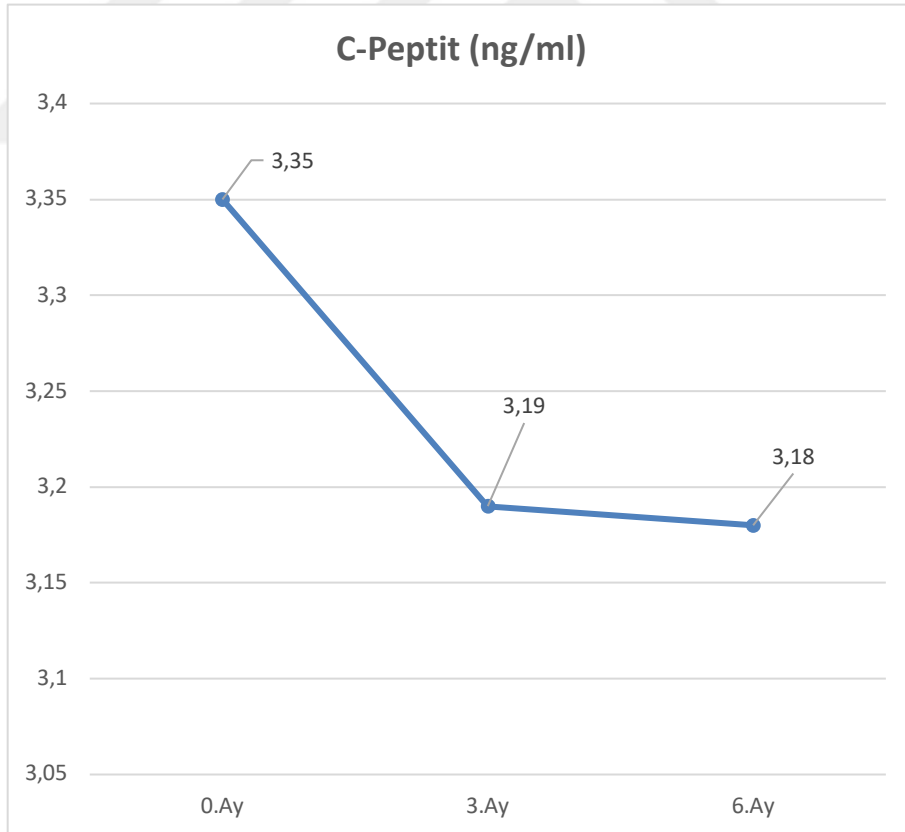
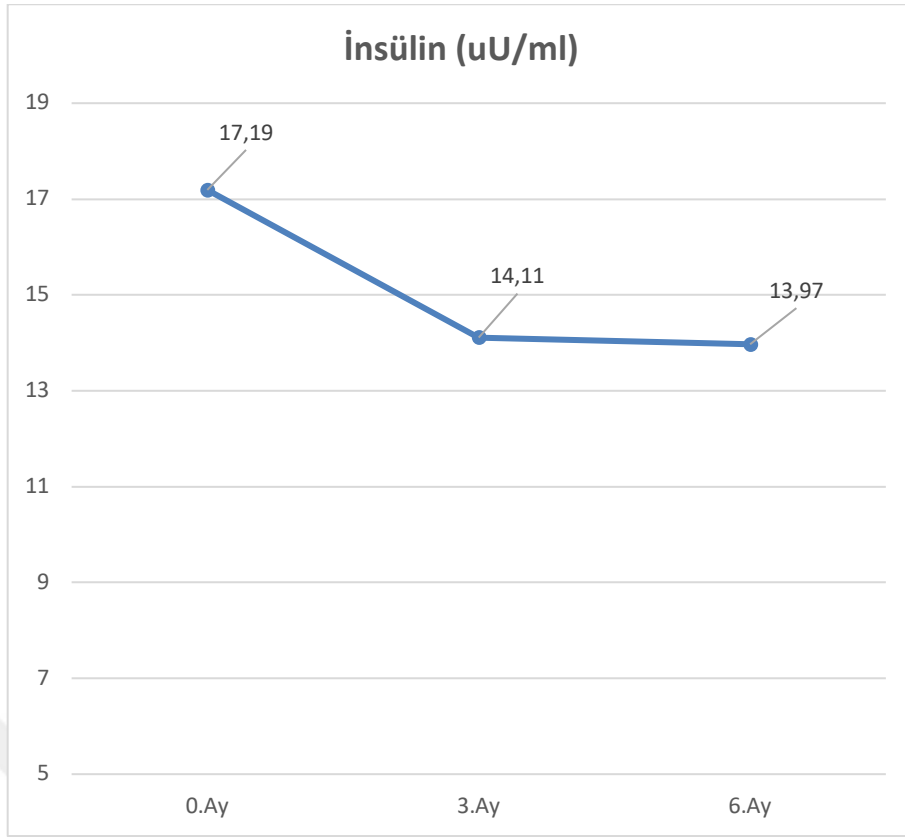
**Tablo 4.8. HbA1c, APG, insülin, c-peptit değerlerinin zaman etkisinin ikili karşılaştırma sonuçları.**

|          | 0.Ay—3.Ay        | 0.Ay—6.Ay        | 3.Ay—6.Ay |
|----------|------------------|------------------|-----------|
|          | p*               | p*               | p*        |
| HbA1c    | <b>&lt;0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> | 1,000     |
| APG      | <b>&lt;0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> | 0,294     |
| İnsülin  | <b>&lt;0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> | 1,000     |
| C-Peptit | <b>0,026</b>     | <b>0,017</b>     | 1,000     |

\*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri



**Şekil 4.3. 0. ay, 3. ay, 6. ay diyabet ilişkili değerlerin dağılımı.**



Şekil 4.3 (Devam). 0. ay, 3. ay, 6. ay diyabet ilişkili değerlerin dağılımı.

Bireylerin 0. ay vücut ağırlığı ortalaması 96,68±19,72 kg, 3. ay vücut ağırlığı ortalaması 92,05±19,44 kg, 6. ay vücut ağırlığı ortalaması 90,64±19,34 kg olduğu belirlenmiştir. Vücut ağırlığı değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=86,397$ ,  $p<0,001$ ). Ayrıca VKİ değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=87,303$ ,  $p<0,001$ ). Zamana göre bireylerin vücut ağırlığı ve VKİ değeri ortalaması azalmaktadır (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9. Bireylerin 0. ay, 3. ay, 6. ay VA ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması.**

|     | 0.Ay                             | 3.Ay                             | 6.Ay                             | Test İstatistiği |                  |
|-----|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------|------------------|
|     | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)    | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)    | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)    | $\chi^2$         | p                |
| VA  | 96,68±19,72<br>95,9 (58,4-187,9) | 92,05±19,44<br>90,9 (57,2-186,3) | 90,64±19,34<br>88,9 (56,0-187,6) | $\chi^2=86,397$  | <b>&lt;0,001</b> |
| VKİ | 36,53±7,04<br>36,3 (21,6-57,3)   | 35,54±8,59<br>33,9 (22,9-95,1)   | 34,71±6,56<br>34,2 (21,6-57,2)   | $\chi^2=87,303$  | <b>&lt;0,001</b> |

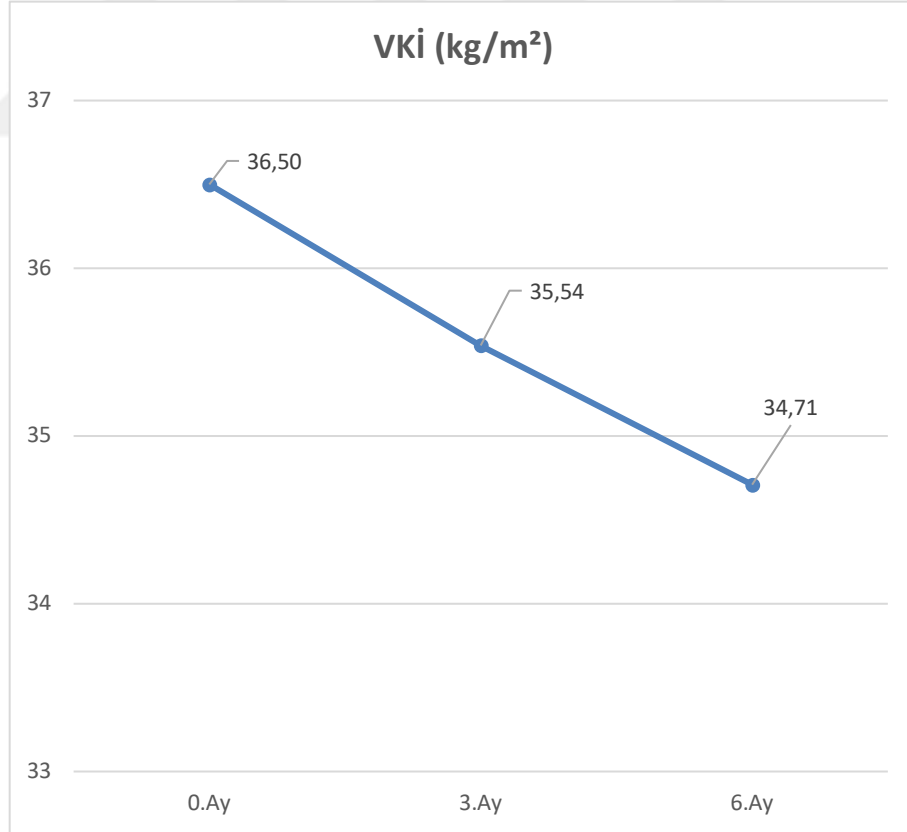
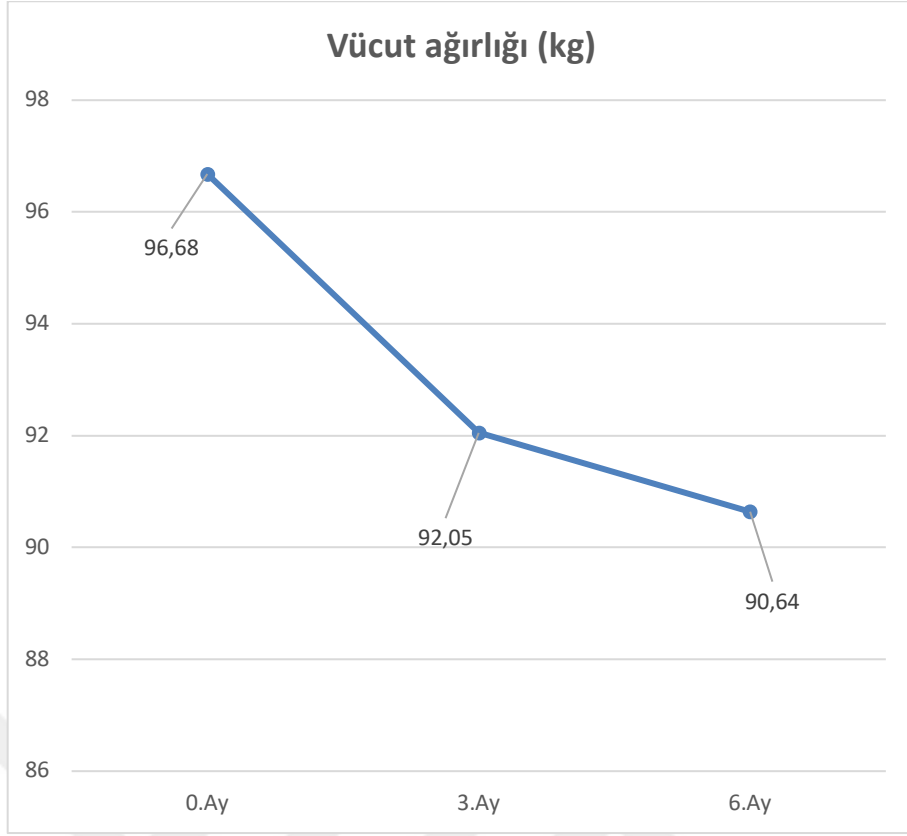
$\chi^2$ : Friedman Testi

Zaman etkisinin anlamlı olduğu ölçüm değerleri için, hangi zaman aralığının bu anlamlılığa etki ettiğinin gösterilmesinde ikili karşılaştırma analizi (Post-Hoc) yapılmıştır. Vücut ağırlığı değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda 0. ay—3. ay, 0. ay—6. ay, 3. ay—6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,033$ ). VKİ değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda 0. ay—3. ay, 0. ay—6. ay, 3. ay—6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,020$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10. VA, VKİ değerlerinin zaman etkisinin ikili karşılaştırma sonuçları.**

|                | 0.Ay—3.Ay        | 0.Ay—6.Ay        | 3.Ay—6.Ay    |
|----------------|------------------|------------------|--------------|
|                | p*               | p*               | p*           |
| Vücut ağırlığı | <b>&lt;0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,033</b> |
| VKİ            | <b>&lt;0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,020</b> |

\*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri



Şekil 4.4. 0. ay, 3. ay, 6. ay VA ve VKİ değerleri dağılımı.

Bireylerin 0. ay üre ortalaması  $30,32\pm 10,64$  mg/dl, 3. ay üre ortalaması  $32,40\pm 11,89$  mg/dl, 6. ay üre ortalaması  $31,71\pm 9,94$  mg/dl olduğu belirlenmiştir. Üre değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=12,535$ ,  $p=0,002$ ). Ayrıca fosfor değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=16,714$ ,  $p<0,001$ ). Zamana göre bireylerin üre ve fosfor değerleri ortalaması artmaktadır. GFR, Kreatinin, Sodyum, Potasyum ve Kalsiyum değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (0. ay, 3. ay, 6. ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11. Bireylerin 0. ay, 3. ay, 6. ay laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.**

|           | 0.Ay                                  | 3.Ay                                  | 6.Ay                                  | Test İstatistiği |                  |
|-----------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|
|           | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)         | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)         | Ort±SS<br>Medyan<br>(Min-Max)         | $\chi^2$         | p                |
| Üre       | $30,32\pm 10,64$<br>28,0 (8-71)       | $32,40\pm 11,89$<br>30,0 (15-102)     | $31,71\pm 9,94$<br>30,0 (15-75)       | $\chi^2=12,535$  | <b>0,002</b>     |
| GFR       | $89,79\pm 19,04$<br>93,8 (33,3-135,0) | $89,35\pm 18,24$<br>92,9 (30,6-133,3) | $89,80\pm 18,27$<br>95,1 (32,6-126,4) | $\chi^2=2,511$   | 0,285            |
| Kreatinin | $0,81\pm 0,22$<br>0,77 (0,34-1,85)    | $0,82\pm 0,24$<br>0,79 (0,43-2,17)    | $0,81\pm 0,24$<br>0,77 (0,48-2,49)    | $\chi^2=1,573$   | 0,455            |
| Sodyum    | $139,23\pm 2,69$<br>139,0 (129-146)   | $139,65\pm 2,27$<br>140,0 (128-144)   | $139,56\pm 2,42$<br>140,0 (129-145)   | $\chi^2=4,450$   | 0,108            |
| Potasyum  | $4,69\pm 0,38$<br>4,7 (3,8-5,7)       | $4,68\pm 0,36$<br>4,6 (3,4-5,6)       | $4,69\pm 0,52$<br>4,7 (0,3-6,3)       | $\chi^2=1,977$   | 0,372            |
| Kalsiyum  | $9,22\pm 0,46$<br>9,1 (8,0-10,4)      | $9,25\pm 0,53$<br>9,2 (7,1-11,5)      | $9,27\pm 0,49$<br>9,2 (8,1-11,2)      | $\chi^2=0,677$   | 0,713            |
| Fosfor    | $3,65\pm 0,55$<br>3,6 (2,2-5,2)       | $3,88\pm 0,58$<br>3,8 (2,7-6,1)       | $3,82\pm 0,57$<br>3,8 (2,5-5,9)       | $\chi^2=16,714$  | <b>&lt;0,001</b> |

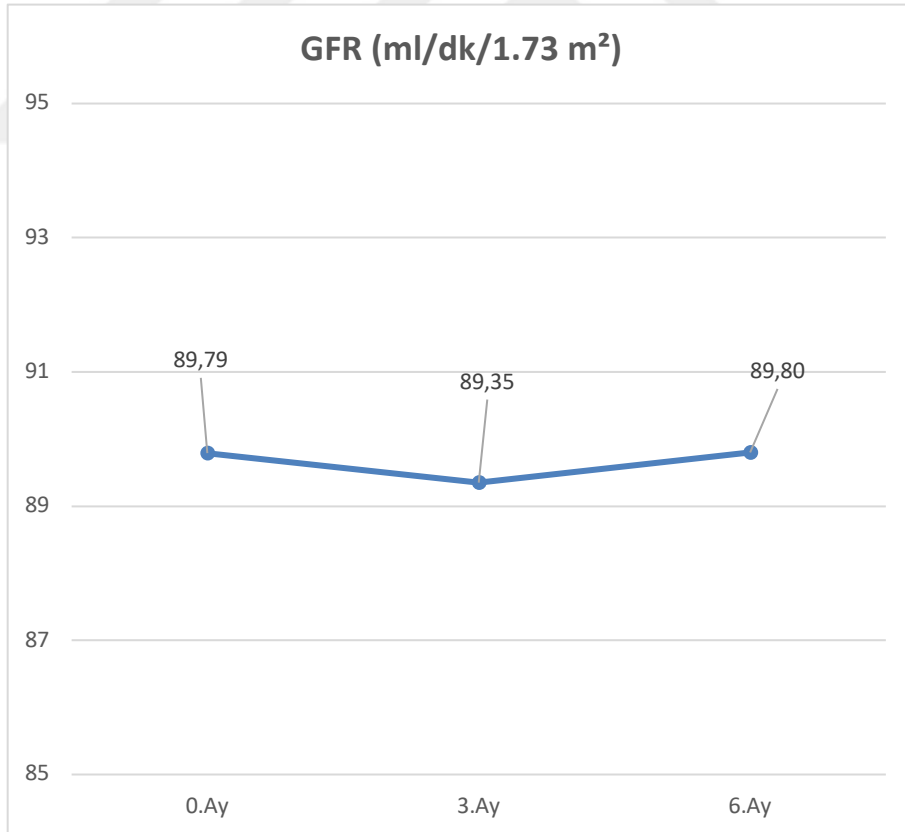
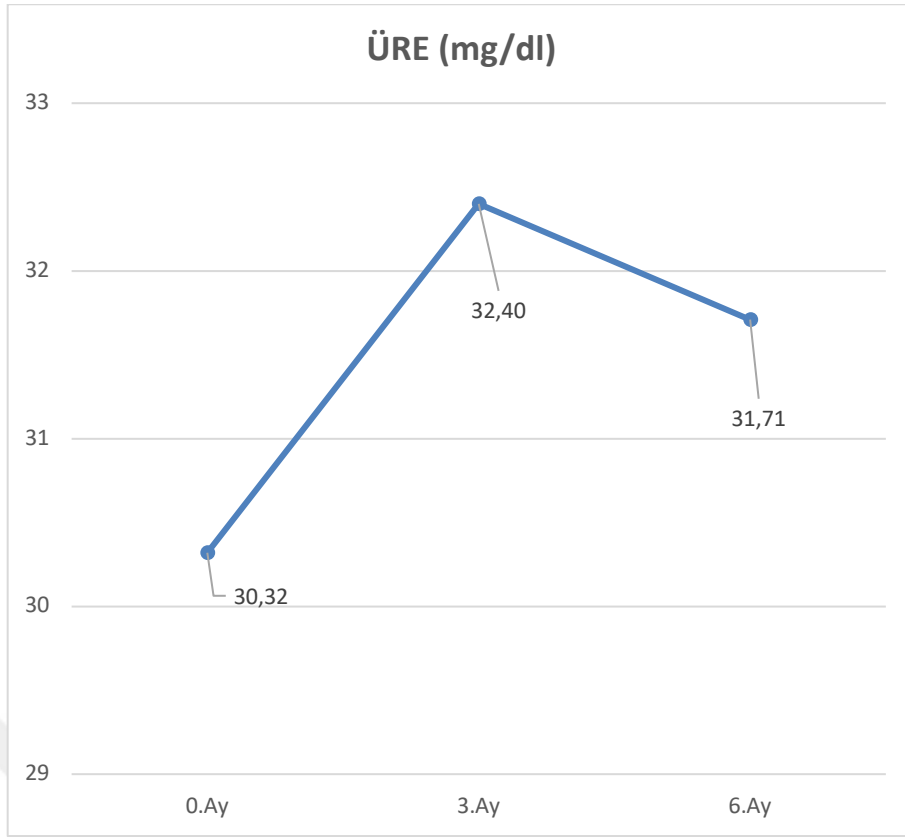
$\chi^2$ : Friedman Testi

Üre ve Fosfor değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda 0. ay—3. ay, 0. ay—6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.12).

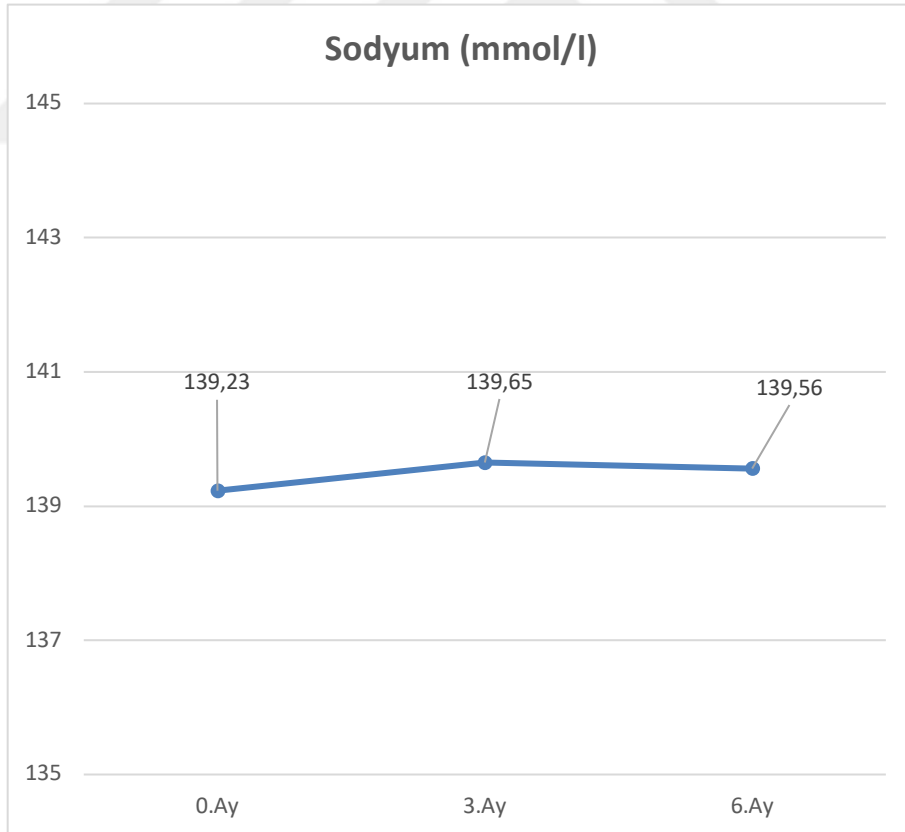
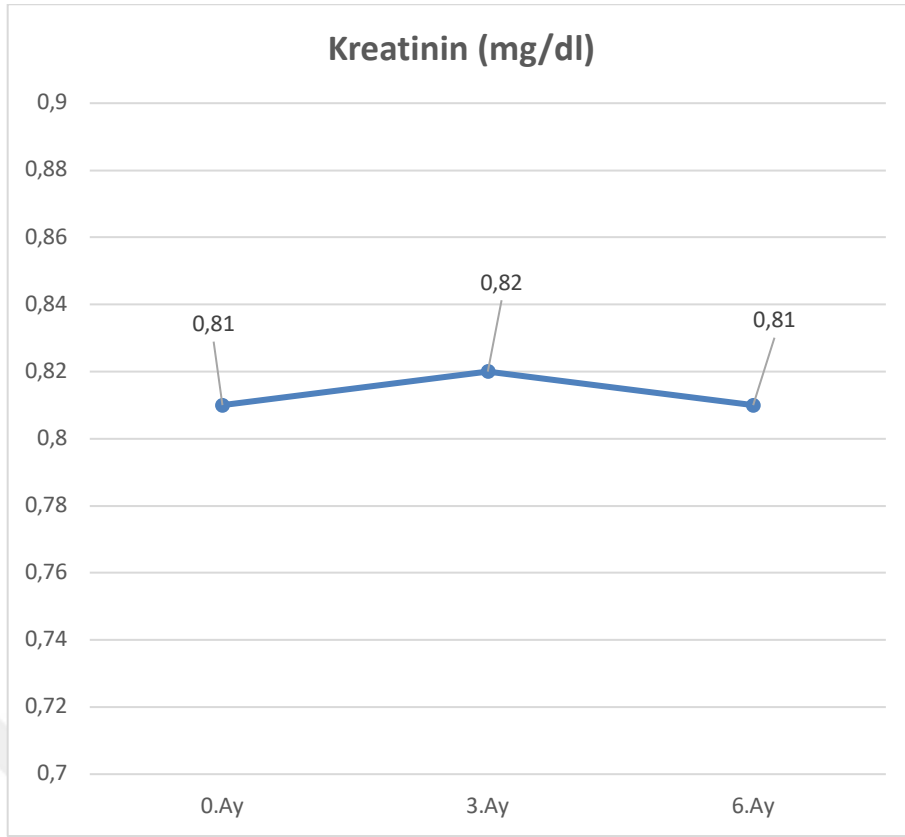
**Tablo 4.12. Üre ve fosfor değerlerinin zaman etkisinin ikili karşılaştırma sonuçları.**

|        | <b>0.Ay—3.Ay</b> | <b>0.Ay—6.Ay</b> | <b>3.Ay—6.Ay</b> |
|--------|------------------|------------------|------------------|
|        | <b>p*</b>        | <b>p*</b>        | <b>p*</b>        |
| Üre    | <b>0,003</b>     | <b>0,047</b>     | 1,000            |
| Fosfor | <b>0,001</b>     | <b>0,004</b>     | 1,000            |

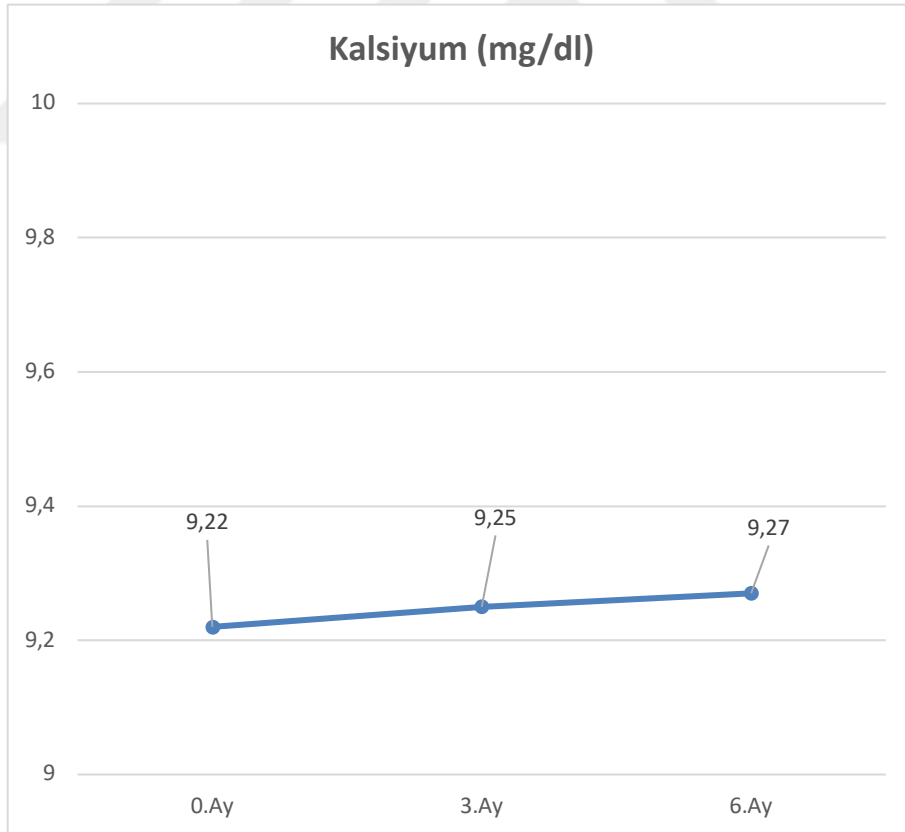
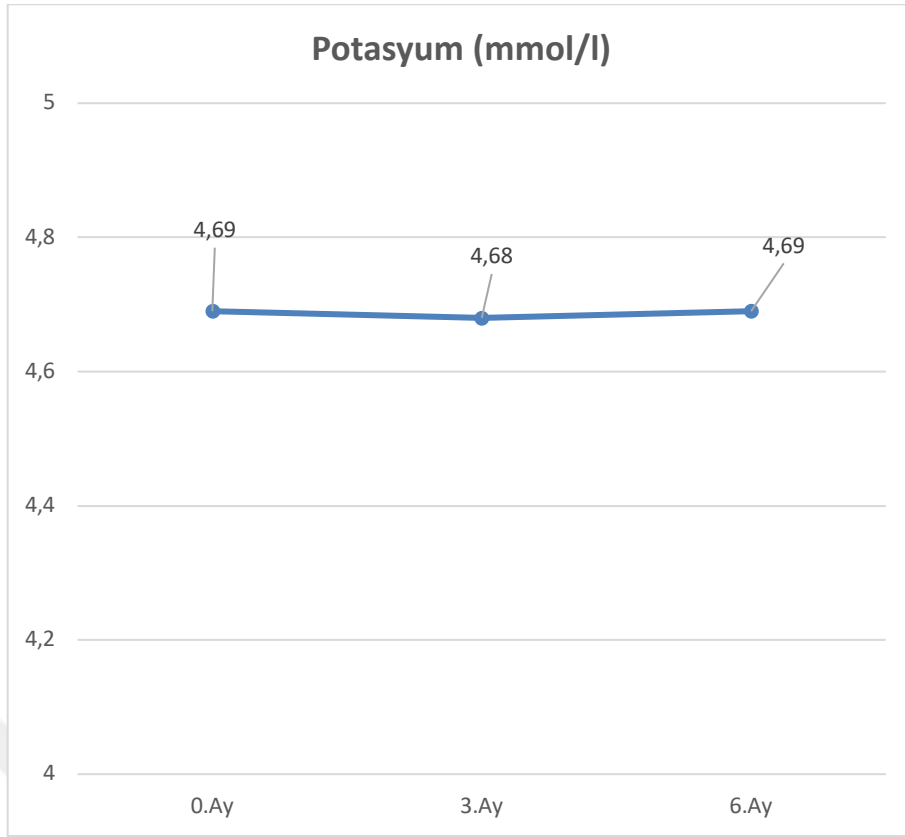
\*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri



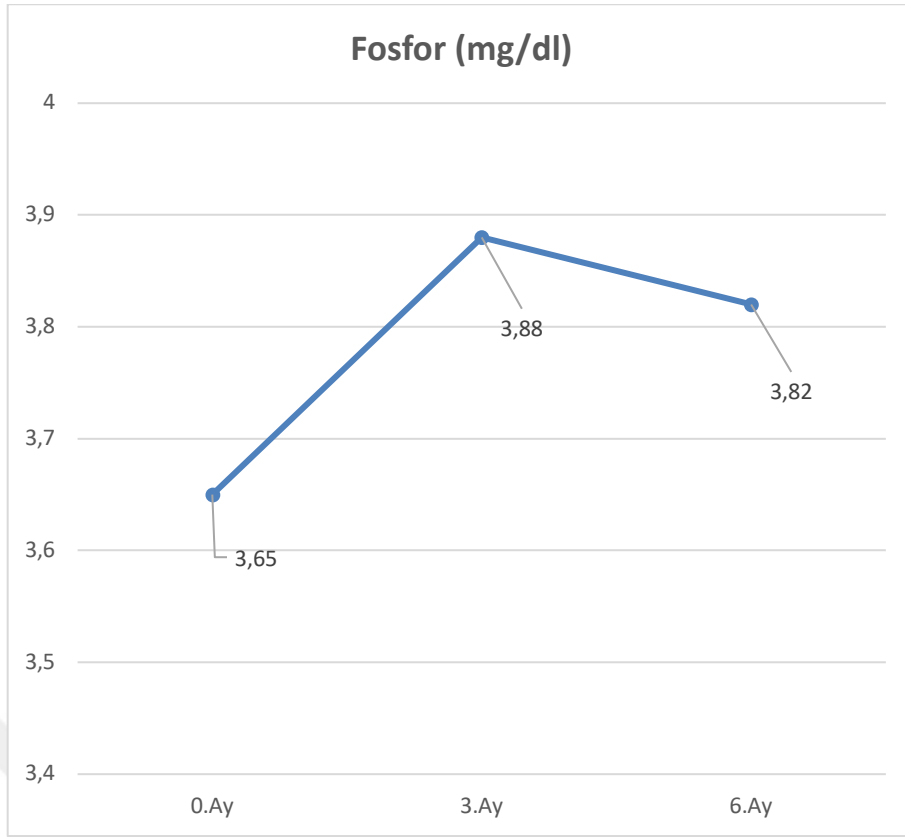
Şekil 4.5. 0. ay, 3. ay, 6. ay laboratuvar değeri dağılımı.



Şekil 4.5 (Devam). 0. ay, 3. ay, 6. ay laboratuvar değeri dağılımı.



Şekil 4.5 (Devam). 0. ay, 3. ay, 6. ay laboratuvar değeri dağılımı.



**Şekil 4.5 (Devam). 0. ay, 3. ay, 6. ay laboratuvar değeri dağılımı.**

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü tedavisinin ürik asit düzeyi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla, tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenen tip 2 diyabet hastalarının başlangıç, 3. ve 6. aydaki ürik asit, glisemik ve metabolik parametreleri incelenmiştir.

SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM hastalarında ürik asit düzeyi değişimi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; Zhao ve arkadaşlarının yaptığı toplam 34.941 Tip 2 diyabet hastasının katıldığı 62 klinik çalışmanın meta-analizinde, SGLT-2 inhibitörü ile tedavi dolaşımdaki ürik asit konsantrasyonlarını sürekli olarak azaltmıştır. Bazal ürik asit değerleri normal aralıkta olduğunda, SGLT-2 inhibitörü herhangi biri (empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin, tofogliflozin, luseogliflozin veya ipragliflozin) genellikle 6-12 aylık çalışmalarda serum/plazma ÜA konsantrasyonlarını 35-45  $\mu\text{mol/L}$  (0,60-0,75  $\text{mg/dL}$ ) azaltmıştır. Etki hızla (günler içinde) oluşmuş ve 2 yıllık denemeler boyunca devam ettiği görülmüştür (71). Xin ve arkadaşlarının yaptığı toplam 13.650 hastayı kapsayan 31 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde, SGLT-2 inhibitörlerinin plaseboya kıyasla serum ürik asit düzeylerini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Kanagliflozinin serum ürik asit seviyelerini ortalama 37.02  $\mu\text{mol/L}$ , dapagliflozinin 38.05  $\mu\text{mol/L}$ , empagliflozinin ise bu ilaçlar arasında en büyük düşüşü göstererek 42.07  $\mu\text{mol/L}$  azalttığı bildirilmiştir (72). Ohashi ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada, ilk kez SGLT-2 inhibitörü reçete edilen Tip 2 diyabetli 24 hastayı takip etmişlerdir. Hastalarda SGLT-2 inhibitörü uygulamasından önce ve 6 ay sonraki serum ürik asit düzeyinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir (73). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum ürik asit düzeyinde başlangıçtan itibaren anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda hastaları ürik asit düzeyine göre düşük, normal ve yüksek olarak sınıflandırarak zamana bağlı değişimi incelendiğinde de tüm gruplarda serum ürik asit düzeyinde azalma gözlemlenmiştir.

Tiyazid grubu diüretikler ve furosemid böbrekten ürik asit atılımını azaltarak serum düzeylerini arttırmaktadır. Çalışmamızda tiyazid grubu diüretik ve furosemid kullanan hastalar ile kullanmayanları gruplandırılarak serum ürik asit düzeyindeki değişim incelenmiştir. Her iki grupta da zamana bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Tiyazid-Furosemid kullanmayan bireylerin ürik asit ortalaması  $5,35 \pm 1,42$   $\text{mg/dl}$ 'den  $4,51 \pm 1,15$   $\text{mg/dl}$ 'ye, Tiyazid-Furosemid kullanan bireylerin ise  $5,38 \pm 1,47$

mg/dl'den  $4,49 \pm 1,12$  mg/dl'ye gerilemiştir. Çalışmamızda Tiyazid-Furosemid kullanan bireylerde kullanmayanlara göre SGLT-2 inhibitörü tedavisinin ortalama ürik asit değerini daha fazla düşürdüğü görülmüştür. Kimura ve arkadaşlarının yaptığı Tip 2 diyabet ve HT tanısı olan 31 katılımcılı çalışmada tiyazid diüretiklerden SGLT-2 inhibitörü olan ipragliflozine geçilmiş ve geçişten üç ay sonra çeşitli parametreler değerlendirilmiştir. Tiyazid diüretiklerden SGLT-2 inhibitörüne geçildikten sonra ürik asit düzeylerinde çarpıcı bir iyileşme gözlemlenmiştir (74). İpragliflozin çalışmamızda kullanılmayan bir SGLT-2 inhibitörü ajanıdır. Fakat ilaç grubu etkisi olarak serum ürik asit düzeyini azalttığı görülmüştür. Butler ve arkadaşlarının yaptığı EMPEROR-Preserved çalışmasının post-hoc analizinde katılımcılar empagliflozin veya plaseboya randomize edilmiştir. Bu analizde katılımcılar 4 alt gruba ayrılmış: diüretik yok ve başlangıçta 40 mg'dan az, 40 mg ve 40 mg'dan fazla furosemid eşdeğer diüretik dozu. Empagliflozin, azalmış ürik asit ile ilişkilendirilmiştir; diüretik durumu veya dozuyla hiçbir etki değişikliği olmamıştır (75). Literatürde bu konu ile alakalı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu sebeple çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağına inanmaktayız.

SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM hastalarında HbA1c düzeyi değişimi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; Mirabelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üç SGLT-2 inhibitöründen biriyle (dapagliflozin, empagliflozin ve kanagliflozin) tek başına veya diğer antidiyabetik ilaçlarla kombinasyon halinde tedavi edilen 408 diyabet hastası, başlangıçta, tedavi sırasında ve 18 aylık sürekli tedaviden sonra retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma ilerledikçe, en az 18 ay boyunca 101 tedavi görmüş hasta takip edilebilmiştir. Bu 18 aylık tedavi süresince, çalışma süresi boyunca HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlenmiş ve ilaç kullanımının ilk altı ayında HbA1c'de daha belirgin bir azalma olmuştur. Genel olarak, HbA1c %8,4'ten %7,5'e düştü (76). EMPAREG-MET çalışmasında glisemik regülasyon tam olarak sağlanamayan HbA1c değeri %7-10 arasında olan metformin tedavisi alan toplam 637 yetişkin hastaya ek olarak rastgele empagliflozin veya plasebo verilmiştir. Plaseboyla karşılaştırıldığında genel popülasyonda empagliflozin, hem kısa vadede (24 hafta) hem de uzun vadede (76 hafta) HbA1c'de anlamlı derecede düşüş sağlamıştır. Bu düşüş HbA1c değeri başlangıçta yüksek olanlarda daha belirgin izlenmiştir; başlangıçta HbA1c %9 civarı olanlarda yaklaşık %1 olurken, %7,5 civarı olanlarda ise yaklaşık %0,5 olarak saptanmıştır (77). Hussain ve arkadaşları tarafından Pakistan'da yapılan çalışmada Tip 2 DM tanılı hastaların mevcut tedavilerine ek olarak iki gruptan birine dapagliflozin diğerine empagliflozin tedavisi verilerek HbA1c üzerine etkileri değerlendirilmiştir. 12 haftanın sonunda HbA1c, empagliflozin grubunda  $-1.7 \pm 0.9$  (%) ve dapagliflozin grubunda  $-1.2 \pm 1.4$  (%) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı

derecede azalmıştır (78). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak HbA1c düzeyinde başlangıçtan itibaren anlamlı bir azalma saptanmıştır.

SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM hastalarında APG düzeyi değişimi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; Hussain ve arkadaşları tarafından Pakistan'da yapılan çalışmada Tip 2 DM tanılı hastaların mevcut tedavilerine ek olarak iki gruptan birine dapagliflozin diğerine empagliflozin tedavisi verilerek APG üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Her iki çalışma grubunda da APG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. Ancak empagliflozin 12. haftada açlık kan şekerinde dapagliflozine kıyasla daha anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (78). Clar ve arkadaşları tarafından yapılan toplam 3398 katılımcının dahil edildiği, 7 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği araştırmada, plaseboya kıyasla tüm dapagliflozin gruplarında APG'de anlamlı bir azalma görülmüş; 10 mg dapagliflozin, APG'yi kontrol grubundan -0,86 ile -1,47 mmol/l daha fazla düşürmüştür (79). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak APG düzeyinde başlangıçtan itibaren anlamlı bir azalma saptanmıştır.

SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM hastalarında serum insülin düzeyi değişimi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 29 hastaya 30 gün boyunca SGLT-2 inhibitörü tedavisi verilmiştir. 30 günlük takibin ardından serum insülin düzeyinde anlamlı bir azalma görülmüştür (80). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum insülin düzeyinde başlangıçtan itibaren anlamlı bir azalma saptanmıştır.

SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM hastalarında c-peptit düzeyi değişimi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; Fortin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 42 hasta günlük 25 mg empagliflozin (n=20) veya plasebo (n=22) için randomize edilmiştir. Hastaların randomizasyondan önce, çalışma ilacının başlamasından 7 ay sonra C-peptit düzeyleri incelenmiştir. Sonuçta C-peptid değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (81). Çalışmamızda literatürden farklı olarak C-peptit değerinde zamana göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Çalışmamızdaki bu azalmanın insülin direncindeki olumlu iyileşmenin bir sonucu olarak daha az insüline ihtiyaç duyulmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM hastalarında vücut ağırlığı değişimi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; Ohashi ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada, ilk kez SGLT-2 inhibitörü reçete edilen Tip 2 diyabetli 24 hastayı takip etmişlerdir. Hastalarda SGLT-2 inhibitörü uygulamasından önce ve 6 ay sonraki vücut ağırlığı ölçümünde anlamlı bir azalma görülmüştür(73). Mordi ve arkadaşlarının yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü The RECEDE-CHF trial çalışmasında, toplam 23 hasta 6 hafta boyunca günde

bir kez 25 mg empagliflozin veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. 6 haftalık izlemin sonucunda vücut ağırlığı ölçümünde anlamlı bir azalma görülmüştür (82). Cho ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli, retrospektif çalışmada, 12 ay boyunca dapagliflozin tedavisi gören 61 hasta takip edilmiştir. 12 aylık izlemin sonucunda, başlangıç vücut ağırlığı ortalama değişiminde tüm hastalar için (-3,4±2,6 kg, p<0,001) anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (83). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak vücut ağırlığı ölçüm değerinde başlangıçtan itibaren anlamlı bir azalma saptanmıştır.

SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM hastalarında VKİ değişimi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; Ohashi ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada, ilk kez SGLT-2 inhibitörü reçete edilen Tip 2 diyabetli 24 hastayı takip etmişlerdir. Hastalarda SGLT-2 inhibitörü uygulamasından önce ve 6 ay sonraki VKİ ölçümünde anlamlı bir azalma görülmüştür (73). Durcan ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli, prospektif çalışmada, toplam Tip 2 DM tanılı 40 hasta izlenmiştir. Bunlardan 22'si SGLT-2 inhibitörü almış ve almayan diğerleri kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Hastaların SGLT-2 inhibitörü başlatılmadan önce ve ardından takip döneminin üçüncü ve altıncı ayında parametreler kaydedilmiştir. Takip süresince SGLT-2 inhibitörü grubunda VKİ düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (84). Miyoshi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif, tek merkezli klinik kohort çalışmasında iki yıldan uzun süredir SGLT-2 inhibitörü ile tedavi edilen Tip 2 diyabetli 70 hasta izlenmiştir. 4,4 yıllık ortalama tedavi süresi boyunca, VKİ'de (30,5 ila 29,1, p<0,0001) önemli azalmalar gözlemlenmiştir (85). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak VKİ'de başlangıçtan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM hastalarında serum üre değişimi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; Mordi ve arkadaşlarının yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü The RECEDE-CHF trial çalışmasında, toplam 23 hasta 6 hafta boyunca günde bir kez 25 mg empagliflozin veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. 6 haftalık izlemin sonucunda üre düzeyinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (82). Durcan ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli, prospektif çalışmada, toplam Tip 2 DM tanılı 40 hasta izlenmiştir. Bunlardan 22'si SGLT-2 inhibitörü almış ve almayan diğerleri kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Hastaların SGLT-2 inhibitörü başlatılmadan önce ve ardından takip döneminin üçüncü ve altıncı ayında bakılan üre değerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (84). Çalışmamızda ise üre değerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı hafif bir artış saptanmıştır. Çalışmamızdaki bu artışın sebebinin SGLT-2

inhibitörlerinin diüretik etkisi ve hastaların az su içmesi ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları retrospektif tarzda tasarlanmış ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik ve kilo kontrolü üzerinde iyileştirici etkileri görülmüştür. Bu sonuç mevcut çalışmalarını desteklemektedir. Bu ajanların uygun hasta gruplarında kullanımı önerilmeli ve yaygınlaştırılmalıdır.

Çalışmamızda Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin tiyazid ve furosemid gibi ürik asit seviyesini yükselten ilaçları kullananlar da dahil olmak üzere bütün gruplarda serum ürik asit seviyesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı görülmüştür. Ayrıca serum elektrolit dengesini bozmadan yaptığı bu ürikozürik etkinin hiperürisemi ile ilişkili hastalıklarda etkili bir ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda geniş hasta grupları içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, et al. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Jan 1;26 Suppl 1.
2. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, et al. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Jan 1;26 Suppl 1.
3. American Diabetes Association. (2024). *Standards of Medical Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*, 47(Supplement\_1), S1–S291.
4. Dehghan, A., van Hoek, M., Sijbrands, E. J. G., Hofman, A., & Witteman, J. C. M. (2008). High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 31(2), 361–362. <https://doi.org/10.2337/dc07-1276>
5. Lytvyn, Y., Bjornstad, P., & Cherney, D. Z. I. (2017). *SGLT2 inhibitors: Beyond glucose lowering – effects on the kidney and the heart*. *Nature Reviews Nephrology*, 13(11), 712–732.
6. Tobe, S. W., Goldenberg, R., & Zimmet, P. Z. (2021). *Cardiorenal and metabolic benefits of SGLT2 inhibitors: A new era in the management of type 2 diabetes*. *Canadian Journal of Diabetes*, 45(4), 344–353.
7. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013 Aug;13(3):368-70.
8. World Health Organization. (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation*. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO.
9. American Diabetes Association. (2023). *Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*, 46(Supplement\_1), S19–S40.
10. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014 Dec;42(12):698–702.
11. Satman, İ., et al. (2013). TURDEP-II sonuçları: Türkiye’de diyabet, prediyabet, obezite ve metabolik sendrom sıklığı. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 99(3), 413–418.
12. Satman, İ., et al. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25(9), 1551–1556.
13. Morris DH, Khunti K, Achana F, Srinivasan B, Gray LJ, Davies MJ, et al. Progression rates from HbA1c 6.0-6.4% and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 Jul;56(7):1489–93.
14. Powers AC. “Diabetes mellitus”, Chapter 338 in Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, Loscalzo J: *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 17th edition. New York: McGraw-Hill (2008): 2275-2304.
15. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Zimmet, P., & Alberti, G. (2015). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Wiley-Blackwell.
16. Polonsky, K. S., Given, B. D., & Van Cauter, E. (1988). Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *The Journal of Clinical Investigation*, 81(2), 442–448.
17. Güvener N. Diabetes Mellitus. Ünal S (editör), *Cecil Textbook of Medicine*, 22.baskı, Güneş Kitabevi Ltd. 2006; 1425-1437.

18. DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(Suppl 2), S157–S163.
19. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1997). *Diabetes care*, 20(7), 1183–1197. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.7.1183>.
20. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40.
21. Deshmukh H, Wilmot EG, Gregory R, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring on Glycemic Control, Hypoglycemia, Diabetes-Related Distress, and Resource Utilization in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) Nationwide Audit. *Diabetes Care*. 2020 Sep;43(9):2153-2160.
22. Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus: Our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 Sep 1;9(5):504–12.
23. TEMD. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. S89-98.
24. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.
25. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement 1):S158-S177.
26. Türk Diyabet Derneği. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2023; S50-56.
27. Ayyıldız SN. Ürik Asit Yüksekliğinin Analizi. *Journal of Academic Research in Medicine*. 2016;6(2).
28. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8-14.
29. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013;3(3):208-20.
30. Boban M, Kocic G, Radenkovic S, Pavlovic R, Cvetkovic T, Deljanin-Ilic M, et al. Circulating purine compounds, uric acid, and xanthine oxidase/dehydrogenase relationship in essential hypertension and end stage renal disease. *Ren Fail*. 2014;36(4):613-8.
31. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol*. 2004;555(Pt 3):589-606.
32. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145-51.
33. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2015;77:323-45.
34. Huls M, Brown CD, Windass AS, Sayer R, van den Heuvel JJ, Heemskerk S, et al. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney Int*. 2008;73(2):220-5.
35. Chung S, Kim GH. Urate Transporters in the Kidney: What Clinicians Need to Know. *Electrolyte Blood Press*. 2021 Jun;19(1):1-9.
36. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, Babu E, Jin CJ, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem*. 2008;283(40):26834-8.
37. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90.

38. Otani N, Ouchi M, Misawa K, Hisatome I, Anzai N. Hypouricemia and Urate Transporters. *Biomedicines*. 2022;10(3).
39. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erauskin GG, Ruibal A, Herrero-Beites AM. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum*. 2002;47(6):610-3.
40. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60.
41. Uetake D, Ohno I, Ichida K, Yamaguchi Y, Saikawa H, Endou H, et al. Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. *Intern Med*. 2010;49(2):89-94.
42. Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, Chow RD, Fitterman N, Humphrey LL, Kansagara D, Manaker S, Vijan S, Wilt TJ. Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):52-57.
43. Terkeltaub R. Gout in 2006: the perfect storm. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006;64(1-2):82- 6.
44. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective - A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):495-511.
45. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art. *Drugs*. 2004;64(21):2399-416.
46. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of uratelowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002;47(4):356-60.
47. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):362-70.
48. Kelton J, Kelley WN, Holmes EW. A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med*. 1978;138(4):612-5.
49. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension*. 2011;58(1):2-7.
50. Patetsios P, Song M, Shutze WP, Pappas C, Rodino W, Ramirez JA, et al. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol*. 2001;88(2):188-91, a6.
51. Manzato E. Uric acid: an old actor for a new role. *Intern Emerg Med*. 2007;2(1):1-2.
52. Maxwell AJ, Bruinsma KA. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1850-8.
53. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101-6.
54. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):F625-31.
55. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018;484:150-63.
56. Lanaspá MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40732-44.

57. Cicerchi C, Li N, Kratzer J, Garcia G, Roncal-Jimenez CA, Tanabe K, et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *Faseb j.* 2014;28(8):3339-50.
58. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment. *Nature reviews drug discovery.* 2010;9(7):551-9.
59. Duran C, Kutlu O. Tip 2 diyabet tedavisinde yeni bir alternatif: sodyum-glukoz cotransporter-2 inhibitörleri. *Selçuk Tıp Derg.* 2014;30(1):8-14.
60. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302(1):R75-83.
61. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 2018;61(10):2098-107.
62. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1023-39.
63. Dong M, Chen H, Wen S, Yuan Y, Yang L, Xu D, et al. The Mechanism of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Reducing Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:437-45.
64. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1291-8.
65. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos.* 2014;35(7):391-404.
66. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(22):2117-2128.
67. Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(7):644-657.
68. Talha MK, Anker SD, Butler J. SGLT-2 Inhibitors and Heart Failure: A Review of Current Evidence. *Int J Heart Fail.* 2021;18(3):156-164.
69. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):1020–31.
70. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(4):347-357.
71. Zhao, Y., Xu, L., Tian, D., Xia, P., Zheng, H., Wang, L., & Chen, L. (2018). Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(2), 458-462.
72. Xin Y, Guo Y, Li Y, Ma Y, Li L, Jiang H. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison metaanalysis. *Saudi J Biol Sci.* 2018; 26(2):421–426.
73. Ohashi N, Aoki T, Matsuyama T, Ishigaki S, Isobe S, Fujikura T, Hashimoto T, Tsuruya D, Morita H, Kato A, Yasuda H. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Immediately Decreases Serum Uric Acid Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Med Sci Monit.* 2020 Oct 2;26:e926086. doi: 10.12659/MSM.926086. PMID: 33004785; PMCID: PMC7537479.

74. Kimura, T., Sanada, J., Shimoda, M., Hirukawa, H., Fushimi, Y., Nishioka, M., Kinoshita, T., Okauchi, S., Obata, A., Kohara, K., Tatsumi, F., Kamei, S., Nakanishi, S., Mune, T., Kaku, K., & Kaneto, H. (2018). Switching from low-dose thiazide diuretics to sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor improves various metabolic parameters without affecting blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Journal of diabetes investigation*, 9(4), 875–881.
75. Butler, J., Usman, M. S., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Böhm, M., Brueckmann, M., Januzzi, J. L., Kaul, S., Piña, I. L., Ponikowski, P., Senni, M., Sumin, M., Verma, S., Zaremba-Pechmann, L., Pocock, S. J., Packer, M., & Anker, S. (2023). Safety and Efficacy of Empagliflozin and Diuretic Use in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Post Hoc Analysis of the EMPEROR-Preserved Trial. *JAMA cardiology*, 8(7), 640–649.
76. Mirabelli, M., Chiefari, E., Caroleo, P., Vero, R., Brunetti, F. S., Corigliano, D. M., ... & Brunetti, A. (2019). Long-term effectiveness and safety of SGLT-2 inhibitors in an Italian cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2019(1), 3971060.
77. Inzucchi, S. E., Davies, M. J., Khunti, K., Trivedi, P., George, J. T., Zwiener, I., ... & Sattar, N. (2021). Empagliflozin treatment effects across categories of baseline HbA1c, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(2), 425-433.
78. Hussain, M., Atif, M., Babar, M., & Akhtar, L. (2021). Comparison of efficacy and safety profile of empagliflozin versus dapagliflozin as add on therapy in type 2 diabetic patients. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 33(4), 593-597.
79. Clar, C., Gill, J. A., & Waugh, N. (2012). Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ open*, 2(5), e001007.
80. Kim, S. R., Lee, S. G., Kim, S. H., Kim, J. H., Choi, E., Cho, W., ... & Lee, Y. H. (2020). SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nature communications*, 11(1), 2127.
81. Fortin, E., Lundin, M., Mellbin, L., Norhammar, A., Näsman, P., Smetana, S., ... & Ferrannini, G. (2023). Empagliflozin improves insulin sensitivity in patients with recent acute coronary syndrome and newly detected dysglycaemia: Experiences from the randomized, controlled SOCOGAMI trial. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1), 208.
82. Mordi, N. A., Mordi, I. R., Singh, J. S., McCrimmon, R. J., Struthers, A. D., & Lang, C. C. (2020). Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: the RECEDE-CHF trial. *Circulation*, 142(18), 1713-1724.
83. Cho, H. A., Jung, Y. L., Lee, Y. H., Lee, Y. C., Lee, J. E., Lee, S. J., ... & Kim, C. H. (2017). Efficacy of body weight reduction on the SGLT2 inhibitor in people with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 26(2), 107.
84. Durcan, E., Ozkan, S., Saygi, H. I., Dincer, M. T., Korkmaz, O. P., Sahin, S., ... & Gonen, M. S. (2022). Effects of SGLT2 inhibitors on patients with diabetic kidney disease: A preliminary study on the basis of podocyturia. *Journal of Diabetes*, 14(4), 236-246.
85. Miyoshi, K., Aoyama, T., Kameda, S., Ishibashi, N., Sakai, Y., Yamanaka, T., ... & Yamauchi, T. (2025). Age different effects of SGLT2 inhibitors on body composition in individuals with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Journal of Diabetes and its Complications*, 109068.

## EKLER

### EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU



T.C.  
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu

TOPLANTI SAYISI  
9

KARAR SAYISI  
2025/09-19

TOPLANTI TARİHİ  
21.05.2025

Sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN

Sorumlu araştırmacı olarak yer aldığınız 2025-GOSEK-0405 no'lu "**Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Diyabet-Obezite Polikliniğinde Takip Edilen Tip2 Diyabetlilerde Tedaviye SGLT-2 İnhibitörü Eklenmesinin Ürik Asit Düzeyine Etkisi**" başlıklı ilk başvurunuz İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'nun 21.05.2025 tarihli 9. toplantısında görüşülmüş olup, projenin içeriğinde etik olarak bir sorun olmadığına, ön koşulsuz olarak kabul edilmesine karar verilmiştir.

## EK 1 (Devam): ETİK KURUL KARAR FORMU

|   |   |   |
|---|---|---|
| Prof. Dr. Emel BALOĞLU<br>Girişimsel Olmayan Sağlık<br>Araştırmaları Etik Kurulu<br>Başkanı | Doç. Dr. Elif BIYIKLI<br>Etik Kurul Raportörü           | Prof. Dr. Yasemin ÇAĞ<br>Etik Kurul Üyesi                 |
| Prof. Dr. Yasemin<br>YUMUŞAKHUYLU<br>Etik Kurul Üyesi                                       | Doç. Dr. Mustafa ÇAKIR<br>Etik Kurul Üyesi              | Doç. Dr. Şule AYLA<br>Etik Kurul Üyesi                    |
| Arş. Gör. Dr. Nurgül BULUT<br>Etik Kurul Üyesi  | Dr. Öğr. Üyesi Semanur<br>ÖZÜDOĞRU<br>Etik Kurul Üyesi  | Doç. Dr. Havvanur YOLDAŞ<br>İLKTAÇ<br>Etik Kurul Üyesi    |
| Doç. Dr. Hülya YILMAZ<br>ÖNAL<br>Etik Kurul Üyesi   | Prof. Dr. Pınar OBAKAN<br>YERLİKAYA<br>Etik Kurul Üyesi | Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk<br>SARIOĞLU<br>Etik Kurul Üyesi |
| Prof. Dr. Ebuzer AYDIN<br>Etik Kurul Üyesi  | Dr. Öğr. Üyesi Feride<br>ÖKSÜZ GÜL<br>Etik Kurul Üyesi  | Dr. Öğr. Üyesi Nihan<br>KOYUNCU AKTAŞ<br>Etik Kurul Üyesi |
| Dr. Öğr. Üyesi Zülal ÇELİK<br>Etik Kurul Üyesi  | Doç. Dr. Hacer ATAMAN<br>Etik Kurul Üyesi               | Doç. Dr. Begümhan BAYSAL<br>Etik Kurul Üyesi              |
| Doç. Dr. Mustafa Çağlar<br>BEKER<br>Etik Kurul Üyesi  |   |   |

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## EK 2: İNTİHAL RAPORU

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ  
DİYABET-OBEZİTE POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN TİP2  
DİYABETLİLERDE TEDAVİYE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ  
EKLENMESİNİN ÜRİK ASİT DÜZEYİNE ETKİSİ

### ORJİNALLİK RAPORU

|                   |                     |             |                  |
|-------------------|---------------------|-------------|------------------|
| % <b>19</b>       | % <b>17</b>         | % <b>13</b> | % <b>12</b>      |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR    | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|           |  |             |
|-----------|--|-------------|
| <b>1</b>  | <b>acikbilim.yok.gov.tr</b><br>İnternet Kaynağı  | % <b>3</b>  |
| <b>2</b>  | <b>Submitted to The Scientific &amp; Technological<br/>Research Council of Turkey (TUBITAK)</b><br>Öğrenci Ödevi   | % <b>3</b>  |
| <b>3</b>  | <b>Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi</b><br>Öğrenci Ödevi   | % <b>3</b>  |
| <b>4</b>  | <b>Submitted to Akdeniz University</b><br>Öğrenci Ödevi  | % <b>1</b>  |
| <b>5</b>  | <b>Submitted to İstanbul Medeniyet Üniversitesi</b><br>Öğrenci Ödevi   | % <b>1</b>  |
| <b>6</b>  | <b>Submitted to Hacettepe University</b><br>Öğrenci Ödevi  | % <b>1</b>  |
| <b>7</b>  | <b>hdl.handle.net</b><br>İnternet Kaynağı  | % <b>1</b>  |
| <b>8</b>  | <b>demo3.pleksus.com.tr</b><br>İnternet Kaynağı  | % <b>1</b>  |
| <b>9</b>  | <b>Tüven, Büşra. "Geriatrik Olgularda Serum Ürik<br/>Asit Düzeyi İle Kognitif Fonksiyonlar<br/>Arasındaki İlişkinin Araştırılması", Dokuz Eylül<br/>Üniversitesi (Turkey), 2024</b><br>Yayın | % <b>1</b>  |
| <b>10</b> | <b>www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b><br>İnternet Kaynağı  | <% <b>1</b> |