



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TİP-2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA EMPAGLİFLOZİN
TEDAVİSİNİN HSI (HEPATİK STEATOZ İNDEKSİ) VE FSI
(FRAMİNGHAM STEATOZ İNDEKSİ) SKORLARINA ETKİSİ**

Dr. Esma Merve ARDA ÖZKAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**TİP-2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA EMPAGLİFLOZİN
TEDAVİSİNİN HSI (HEPATİK STEATOZ İNDEKSİ) VE FSI
(FRAMİNGHAM STEATOZ İNDEKSİ) SKORLARINA ETKİSİ**

Dr. Esmā Merve ARDA ÖZKAN

Tez Danışmanı:

Prof.Dr.Funda Müşerref TÜRKMEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi, birikimlerini ve desteğini esirgemeyen, her konuda bizlere yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan değerli klinik hocam ve tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Funda Müşerref TÜRKMEN'e sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ, Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ, Doç. Dr. Sevil ÖZKAN ve yandal kliniklerinde eğitim alma fırsatı bulduğum değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Asistanlık dönemim boyunca sevgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olup tüm sorularımı bıkmadan yanıtlayan Dr.Gözde SARIHAN'a, dahiliyeyi seçmemde büyük katkısı olan ve asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen Dr.Bünyamin GÜNEY'e, hem asistanlık hem de tez sürecimde en büyük yardımcım olan bilgi ve deneyimlerini sabırla paylaşan Dr.Süleyman BAŞ'a, birlikte çalışmaktan keyif aldığım öncelikle Dahiliye B kliniği olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemşireleri , personellerine ve her daim yardımımıza koşan tıbbi sekreterlerimiz; Hatice CANPOLAT, Sultan ÖZCAN ve Zülbiye YÜCE'ye,

Bugünlere gelmemi sağlayan doktor olmamda payı çok büyük olan canım annem Hatice Zemin ARDA'ya, bugünleri göremese de benimle her zaman gurur duyduğunu bildiğim canım babam İsmail ARDA'ya, her zaman en büyük destekçim olan biricik ablam Hande Evren ARDA'ya,

Hayatıma girdiği andan itibaren sevgisi ve ilgisiyle hep yanımda olduğunu hissettiren sevgili eşim Dr.Ömer Can ÖZKAN 'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Esma Merve ARDA ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO, GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	58

TABLO , GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo-1: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo-2: Prediyabet tanı kriterleri

Tablo-3: Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri

Tablo-4: Erişkin diyabetlilerde tedavi hedefleri (ADA)

Tablo-5: OAD ve insülinomimetik ilaçlar

Tablo-6: İnsülin tipleri ve etki profilleri

Tablo-7: Empagliflozin kullanan Tip2DM hastalarının başlangıç demografik özellikleri

Tablo-8: Empagliflozin kullanan Tip2DM hastalarının başlangıçta kullandıkları ilaçlar

Tablo-9: Empagliflozin kullanan Tip2DM hastalarının başlangıçta kullandıkları ilaçlar

Tablo-10: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının kullandıkları ilaçlara göre başlangıç HSI skorlarının karşılaştırılması

Tablo-11: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının kullandıkları ilaçlara göre başlangıç FSI skorlarının karşılaştırılması

Tablo-12: Çalışmadaki hastaların komorbidite durumları

Tablo-13: Çalışmadaki hastaların renal durumlarının değerlendirilmesi

Tablo-14: Çalışmadaki hastaların komorbid durumlara göre başlangıç HSI skorlarının karşılaştırılması

Tablo-15: Çalışmadaki hastaların komorbid durumlara göre başlangıç FSI skorlarının karşılaştırılması

Tablo-16: Dislipidemisi olan hastaların değerlendirilmesi

Tablo-17: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının başlangıç demografik özellikleri, antropometrik değerleri, biyokimyasal parametreleri, hemogram parametreleri, HSI ve FSI skoru

Tablo-18: Çalışmadaki hastaların başlangıç HbA1c ile diyabet süresi ve lipid profili değerleri arasındaki korelasyon analizi

Tablo-19: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının cinsiyete göre başlangıç sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı ve nabız basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-20: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının cinsiyete göre başlangıç demografik özellikleri, antropometrik değerleri, biyokimyasal parametreleri, hemogram parametreleri, HSI ve FSI skurunun karşılaştırılması

Tablo-21: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının cinsiyete göre başlangıç VKİ'nin karşılaştırılması

Tablo-22: Çalışmadaki hastaların başlangıç HSI skoru ile yaş, diyabet süresi, kilo, VKİ, bel çevresi ve HbA1c değerleri arasındaki korelasyon analizi

Tablo-23: Çalışmadaki hastaların başlangıç FSI skoru ile yaş, diyabet süresi, kilo, VKİ, bel çevresi ve HbA1c değerleri arasındaki korelasyon analizi

Tablo-24: Çalışmadaki hastaların empagliflozin öncesi ve sonrası sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı ve nabız basıncı değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-25: Çalışmadaki hastaların empagliflozin öncesi ve sonrası antropometrik değerleri, biyokimyasal parametreleri, hemogram parametreleri ve HSI, FSI skorlarının karşılaştırılması

Tablo-26: Empagliflozin kullanan Tip2DM hastalarının Δ HSI skoru ile Δ kilo, Δ VKİ, Δ bel çevresi ve Δ HbA1c parametrelerinin korelasyon analizi

Tablo-27: Empagliflozin kullanan Tip2DM hastalarının Δ FSI skoru ile Δ kilo, Δ VKİ, Δ bel çevresi ve Δ HbA1c parametrelerinin korelasyon analizi

Grafik-1: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının başlangıç tedavi spektrumu

Grafik-2: Çalışmadaki hastaların komorbidite durumları

Şekil 1 : Ominous octet(uğursuz sekizli): tip 2 DM gelişimine yol açan 8 patofizyolojik defekt

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

APG : Açlık Plazma Glukozu

Asp : Aspart

AST : Aspartat Aminotransferaz

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

CANVAS: Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study

CREDESCENCE: Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation

DECLARE-TIMI: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events

Deg : Degludec

DM : Diabetes Mellitus

DPP-4 inhibitörü : Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü

EASD : European Association for the Study of Diabetes

EMPA-REG: Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients–Removing Excess Glucose

EPO: Eritropoetin

FIB-4: Fibrosis-4

FLİ : Fatty Liver Index

FSI: Framingham Steatosis Index

GFR :Glomerül filtrasyon hızı

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

GGT : Gamma Glutamil Transferaz

GIP: Glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid

GLP-1RA : Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonist

GLUT: Glucose transporter

HbA1c : Glikozillenmiş hemoglobin

HCC: Hepatoselüler kanser

HDL : High Density Lipoprotein

HLA: Human Leukocyte Antigen

HSI: Hepatic Steatosis Index

IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups

IDF : International Diabetes Federation

IDMPS: International Diabetes Management Practices Study

IL-6 : İnterlökin-6

KV: Kardiyovasküler

Lis : Lispro

LDL : Low Density Lipoprotein

MODY: Maturity-onset diabetes of the young

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease

NASH : Non-alkolik Steatohepatit

NCEP ATP-III : National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III

NFS: NAFLD Fibrosis Score

NPA : Nötral protamin aspart

NPH : Nötral protamin Hagedom

NPL : Nötral protamin lispro

OAD : Oral Antidiyabetik İlaçlar

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PKOS : Polikistik over sendromu

PURE: The Prospective Urban Rural Epidemiology

Reg : Regüler

SGLT-2 inhibitörü : Sodyum-Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörü

TNF- α :Tümör nekroz faktör- α

Tip1DM :Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip2DM :Tip 2 Diabetes Mellitus

TURDEP :Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans

TPG :Tokluk Plazma Glukozu

TEMĐ : Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WHO :World Health Organization – Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Amaç: Tip 2 Diyabet dünyada diyabetin en sık görülen tipi olup tüm diyabetlilerin %90-95 ini oluşturur. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların yanı sıra NAYKH da tip2DM nin komplikasyonu olarak görülmekte ve tüm diyabetlilerin NAYKH açısından taranması önerilmektedir. Artan obezite ve tip2DM sıklığı ile NAYKH kaynaklı hepatoselüler kanser oranları hızla artmakta bu nedenle NAYKH gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesi önem kazanmaktadır. NAYKH tanısında biyopsi ve görüntüleme yöntemleri pahalı ve pratik olmadığından riskli popülasyonların taranması için non invaziv testler geliştirilmektedir. SGLT-2 inhibitörleri diyabet tedavisinde kullanılan yeni nesil oral anti diyabetik grubu ilaçlardır. Yapılan klinik araştırmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin NAYKH ‘yi iyileştirebildiği gösterilmektedir. Biz de çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozin ile tedavinin NAYKH tanısında non invaziv test olarak kullanılan HSI ve FSI skorlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmada 21.07.2021-29.10.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran tip2DM tanılı, mevcut tedavilerine empagliflozin eklenen 18-75 yaş arası 59 hasta alındı. Hastalar 12 hafta süresince 10 mg/gün empagliflozin tedavisi ile izlendi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki biyokimyasal parametereleri, bel çevresi, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri kaydedildi. Veri analizi ve istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: Empagliflozin tedavisi sonrası hastaların kilo($p<0,001$), VKİ ($p<0,001$), bel çevresi($p=0,004$), glukoz($p<0,001$), HbA1c($p<0,001$), ürik asit($p=0,001$), AST($p=0,003$), ALT($p=0,004$), ALP($p=0,049$), GGT($p<0,001$), total kolesterol($p=0,023$), albümin atılım oranı($p=0,040$), HSI skoru($p=0,023$) ve FSI skoru($p=0,038$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Hastaların hemoglobin($p<0,001$), ve hematokrit($p=0,008$) değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Empagliflozin tedavisi öncesi hastaların üre, kreatinin, e-GFR, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri ile empagliflozin tedavisi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Empagliflozin ile 12 haftalık tedavi sonrasında hastaların VKİ, bel çevresi, glukoz, HbA1c, AST, ALT deęerleri ile HSI ve FSI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı dūşūş görüldü. Bu da bize SGLT-2 inhibitörlerinin tip2DM tedavisinde hepatosteatozu iyileřtirmede kullanılabileceęini dūřndrmektedir.

Anahtar Kelimeler: Empagliflozin, Framingham Steatoz indeksi(FSI), Hepatik Steatoz indeksi(HSI), SGLT-2 inhibitörü , Tip 2 Diyabetes mellitus (Tip2DM)



ABSTRACT

Aim: Type 2 Diabetes is the most common type of diabetes in the world and constitutes 90-95% of all diabetics. In addition to microvascular and macrovascular complications, NAFLD is also seen as a complication of type2DM and it is recommended that all diabetics be screened for NAFLD. With the increasing prevalence of obesity and type2DM, the rates of hepatocellular cancer originating from NAFLD are increasing rapidly, therefore it is important to prevent the development and progression of NAFLD. Since biopsy and imaging methods are expensive and impractical in the diagnosis of NAFLD, non-invasive tests are being developed to screen risky populations. SGLT-2 inhibitors are new generation oral antidiabetic drugs used in the treatment of diabetes. In clinical studies, it has been shown that SGLT-2 inhibitors can improve NAFLD. In our study, we aimed to investigate the effect of treatment with empagliflozin, a SGLT-2 inhibitor, on HSI and FSI scores, which are used as non-invasive tests in the diagnosis of NAFLD.

Materials and Methods: In this prospectively designed study, 59 patients aged 18-75 years, diagnosed with Type2DM, who applied to the Internal Medicine outpatient clinics of Health Sciences University Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between 21.07.2021 and 29.10.2021, were added empagliflozin on their current treatment. The patients were followed up with empagliflozin 10 mg/day for 12 weeks. Biochemical parameters, waist circumference, BMI, systolic and diastolic blood pressure measurements of the patients before and after the treatment were recorded. IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) program was used for data analysis and statistical analysis.

Results: After empagliflozin treatment, patients' weight($p<0.001$), BMI($p<0.001$), waist circumference($p=0.004$), glucose($p<0.001$), HbA1c($p<0.001$), uric acid($p=0.001$), AST($p=0.003$), ALT($p=0.004$), ALP($p=0.049$), GGT($p<0.001$), total cholesterol($p=0.023$), albumin excretion rate($p=0.040$), HSI score($p=0.023$) and FSI score ($p=0.038$) values were statistically significantly decreased. A statistically significant increase was observed in the hemoglobin($p<0.001$) and hematocrit($p=0.008$) values of the patients after the treatment. There was no statistically significant difference between the urea, creatinine, e-GFR, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, and platelet values of the patients before empagliflozin treatment and after empagliflozin treatment ($p>0.05$).

Conclusion: After 12 weeks of treatment with empagliflozin, statistically significant decreases were observed in patients' BMI, waist circumference, glucose, HbA1c, AST, ALT values, and HSI and FSI scores. This makes us think that SGLT-2 inhibitors can be used in the treatment of type 2DM to improve hepatosteatosi.

Key Words: Empagliflozin, Framingham Steatosis index (FSI), Hepatic steatosis index(HSI), SGLT-2 inhibitor, Type 2 Diabetes mellitus (Type 2DM)



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus esas bulgusu kronik hiperglisemi olan, bozulmuş insülin sekresyonu, insülin etkisindeki bozukluk veya her ikisinin birlikte neden olduğu heterojen metabolizma bozuklukları için kullanılan genel bir terimdir(1).

Diyabet prevalansı tüm dünyada artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 verilerine göre 20-79 yaş arası 537 milyon yetişkin diyabet hastası bulunmakta ve 2045 yılında bu sayının 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir(2).

Tip 2 diyabetes Mellitus (Tip2DM) dünyada diyabetin en sık görülen tipi olup, tüm diyabetlilerin yaklaşık %90-95 ini oluşturmaktadır. Diyabetin bu formu hiperglisemi yavaş geliştiği ve erken evrelerde hastanın fark edebileceği klasik diyabet semptomlarını geliştirecek kadar şiddetli olmadığından genellikle yıllarca teşhis edilemez. Özellikle bu hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski artmaktadır(3).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenidir. Tip2DM , obezite, insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi birçok kardiyovasküler hastalık risk faktörüyle ilişkilidir. Hastalığın genel popülasyondaki prevalansının %25-30, tip2DM tanılılarda ise %45-75'e ulaştığı bilinmektedir. Son 20 yılda artan obesite ve tip2DM ile birlikte NAYKH/NASH kaynaklı hepatoselüler kanser(HCC) oranları hızla artmakta bu nedenle NAYKH gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesi büyük önem kazanmaktadır(4,5).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısında biyopsi veya görüntülemeye hepatosteatoz kanıtı gerekmesine rağmen pahalı ve uygulanması pratik olmadığından çok sayıda hastanın tanı ve taramasında kullanılamamaktadır. Bu nedenle basit, kolay uygulanabilen, non invaziv, riskli popülasyonun taranması için kullanılabilen alternatif testler geliştirilmektedir(6).

Sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri proksimal renal tübüllerden glukoz reabsorbsiyonunu inhibe ederek üriner glukoz atılımını artıran eşsiz mekanizmalarıyla dikkat çeken yeni nesil oral antidiyabetik ilaç grubudur. İnsülin bağımlı olmayan glukoz bağımlı etki gösteren bu ilaçlar üriner glukoz ve su atılımı ile kilo kaybına neden olurlar. Yapılan klinik araştırmalar

SGLT-2 inhibitörlerinin serum ALT, AST seviyelerini azalttığı ve NAYKH 'yi iyileştirebildiğini göstermektedir(7).

Biz de bu çalışmada tip2DM tanılı hastalarda SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozin tedavisinin, NAYKH taramasında non invaziv test olarak kullanılan Hepatik Steatoz İndeksi (HSI) ve Framingham Steatoz İndeksi (FSI) skorlarına etkisini araştırmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus

2.1.1 Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat , yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur(8).

Diyabet gelişiminde farklı patojenik mekanizmalar rol oynar. Pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu insülin eksikliğinden dokularda insülin etkisine dirence sebep olan bir dizi anormalliğe kadar uzanır. Temel anormallik insülinin hedef dokulardaki yetersiz etkinliğidir, bu insülin sekresyonundaki eksiklik veya hedef organlardaki insülin etkisine cevapsızlık nedeniyle olup hangisinin daha önce gelişip hipergliseminin esas nedeni olduğu bilinmemektedir.

Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi semptomlar hiperglisemiye işaret eden sık görülen semptomlardır. İnatçı enfeksiyonlar, büyüme gelişme bozuklukları gibi daha az görülen klinik durumlar da kronik hiperglisemiye gösterebilir.

Diyabetik ketoasidoz ve non ketotik hiperosmolar durum diyabetin akut ve hayatı tehdit eden komplikasyonlarıdır. Uzun dönemde ise nefropati, retinopati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve aterosklerotik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlar diyabete eşlik eder (9).

2.1.2 Epidemiyoloji

Diyabet prevalansı tüm dünyada hızla artmaktadır. IDF 2021 verilerine göre 20-79 yaş arası 537 milyon yetişkin diyabet hastası bulunmakta ve 2045 yılında bu sayının 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. 1.1 milyondan fazla çocuk ve adolesan tip 1 diyabet ile yaşamaktadır.374 milyon insan ise artmış tip 2 dm gelişme riski taşımaktadır(2).

Ülkemizde 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasına göre diyabet prevelansı %13.7 ve 6.5 milyon diyabetli hasta bulunmaktadır(10).

2.1.3 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma

1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 ve 2011 yılında revizyon yapılmıştır(11).

Tablo-1:Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

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

Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, prediyabet olarak adlandırılır. Sınırdaki Diyabet veya Latent Diyabet olarak bilinen BGT(Bozulmuş glukoz toleransı) ve BAG(Bozulmuş açlık glukozu) artık Prediyabet olarak kabul edilmektedir(8).

Tablo-2:Prediyabet tanı kriterleri

	BAG	BGT
APG (≥ 8 st açlıkta)	100-125 mg/dL	<100 mg/dL
OGTT 2.st PG (75g glukoz)	<140 mg/dL	140-199 mg/dL
HbA1c	<%5,7	%5,7-%6,4

2.1.4 Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

Diyabetin etiyolojik sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan tip1 DM, tip2DM ve gestasyonel diyabetes mellitus(GDM) primer; spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formlarıdır(12).

Amerikan Diyabet Derneği tarafından yapılan etiyolojik diyabet sınıflaması aşağıda yer almaktadır(9).

I.Tip 1 diyabetes mellitus

İmmün aracılı

İdiopatik

II.Tip 2 diyabetes mellitus

III. Gestasyonel diyabet

IV. Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri

- β hücre fonksiyonlarında genetik defekt
- İnsülin etkisinde genetik defekt
- Egzokrin pankreas hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç veya kimyasal ilişkili
- Enfeksiyonlar
- İmmün aracılı diyabetin nadir formları
- Diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar

2.1.5 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi

2.1.5.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus

Otoimmün diyabet olarak da bilinen, pankreas β hücrelerinin kaybı nedeniyle insülin eksikliği ile karakterize diyabet alt tipidir. Semptomların başlangıcı genellikle çocukluk veya adolesan çağı olsa da bazen daha ileri yaşlarda da başlangıç görülebilir. Hastaların %70-90'ı

patogenezde otoimmün aracılı β hücre kaybının (antikor ilişkili) rol oynadığı otoimmün diyabet (tip 1 a diyabet) olarak adlandırılır. Otoimmünite ile ilişkili bulunan antikorlar endokrin pankreas adacık hücrelerinin sitoplazmasına karşı antikorlar (ICA) ve/veya glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikorlar (anti GAD), insülin otoantikorları (IAA), tirozin fosfataza karşı gelişen antikorlar (IA-2, IA-2 beta) ve adacık hücresi yüzey antikorlarına (ICSA) karşı meydana gelmiş antikorlardır ve semptomların başlamasından aylar veya yıllar önce saptanabilir, tip1DM gelişim riskini gösterirler.

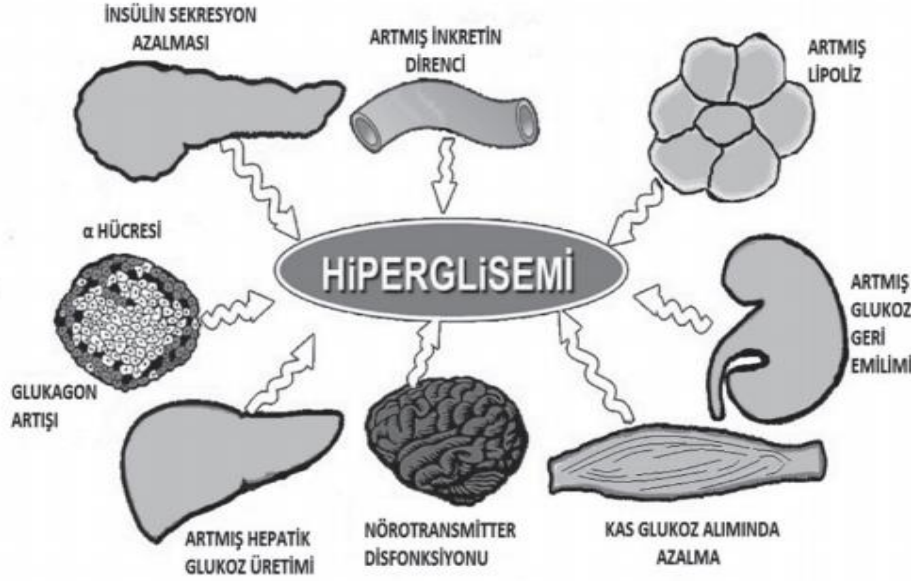
İmmün cevabın olmadığı veya antikorların saptanmadığı küçük bir grup hastada ise β hücre kaybının nedeni bilinmemektedir ve bu grup idiyopatik tip1DM (tip 1 b diyabet) olup güçlü bir genetik komponente sahiptirler. Her iki grup hasta da yaşam boyu süren insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadır(13).

Otoantikor pozitifliği saptanan bir grup hastada ise başlangıçta insülin tedavisi gerektirmeyen klinik diyabet mevcuttur. Bu hastalarda diyabet başlangıcı genellikle erişkin dönemde ve başlangıçta insülin tedavisi gerekmediği için klinik olarak tip2DM gibi görülmektedirler. Ancak benzer HLA genetik yatkınlığı, adacık antijenlerine karşı gelişen antikorlar, düşük insülin sekresyonu ve yüksek insülin bağımlılığına ilerleme hızı ile tip1 DM'li hastalarla aynı hastalık sürecine sahiptirler. Bu hastalar erişkinin latent otoimmün diyabeti olarak adlandırılırlar(14).

2.1.5.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabetes mellitusun patofizyolojisi temel olarak periferik insülin direnci, hepatik glukoz üretiminin bozulmuş regülasyonu ve azalan β hücre fonksiyonu ile karakterizedir(15).

Ana patofizyolojik faktörler insülin direnci ve hücre disfonksiyonu olmakla birlikte eşlik eden farklı mekanizmalar da bulunmaktadır. İncretin defekti/direnci (GIP, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid; GLP-1, glukagon benzeri peptid-1), glukagon düzeylerindeki yükselme, böbreklerden glukoz reabsorbsiyonunda artış da tip2DM gelişiminde glukoz intoleransında önemli rol oynamaktadır. Tüm bu majör patofizyolojik süreçler (yağ dokusunda insülin direnci, kas dokusunda insülin direnci, karaciğerde insülin direnci, santral sinir sisteminde insülin direnci, inkretin defekti, glukagon yüksekliği, β hücre disfonksiyonu ve renal tübüler absorbsiyonda artış) uğursuz sekizli anlamına gelen “ominous octet” olarak adlandırılmaktadır(Şekil 1).



Şekil 1. Ominous octet(uğursuz sekizli): tip 2 DM gelişimine yol açan 8 patofizyolojik defekt (16).

Uğursuz sekizli tip2DM tedavisinde bizi 3 temel amaca yöneltmektedir: çoklu patofizyolojik defektleri düzeltmek için kombinasyon tedavileri, yalnızca HbA1c yi azaltmak değil bilinen patolojik anormallikleri hedefleyen tedaviler seçilerek erken dönemde bozulmuş glukoz toleransı geliştiğinde, progresif β hücre yetmezliğini önleyen/yavaşlatan tedaviler uygulanmalıdır(16).

İnsülinin primer etkisi karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılamak, glukozun kas ve yağ dokusuna alınmasını ve burada enerji kaynağı olarak kullanılmasını sağlamaktır. İnsülin direnci geliştiğinde bu mekanizmaların sağlıklı işlememesi sonucu kas ve yağ dokusuna alınamayan glukoz (periferik insülin direnci) ve hepatik glukoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) ile hiperglisemi ortaya çıkar(17).

İnsülin direncini aşmak için pankreas insülin üretimini artırarak kompensatuvar hiperinsülinemik yanıt geliştirir. İnsülin direncine karşı geliştirilen bu hiperinsülinemik yanıt yıllarca devam etmektedir. β hücreleri zaman içinde hiperinsülinemik yanıtı sürdürmede yetersiz kalmakta, zamanla β hücre fonksiyonu azalmakta ve β hücre fonksiyonu neredeyse %80 azaldığı, yani %20'lere gerilediğinde ise aşikar diyabet gelişmektedir(16).

Tip 2 diyabet gelişiminde genetik, çevresel, ve metabolik risk faktörlerinin katkısı da bilinmektedir. Hastalığın güçlü bir kalıtsal (muhtemelen multigenik) bileşeni vardır ve çeşitli ırk

gruplarında tip2DM prevalansındaki farklılıklar göz önüne alındığında, genetik belirleyicilerin rolü gösterilmiştir. Ailede diyabet öyküsü, ileri yaş, obezite, fiziksel inaktivite, GDM, polikistik over sendromu(PKOS), dislipidemi, hipertansiyon yüksek tip2DM riskini göstermektedir(18,19)

Tip 2 diyabet erişkin tip diyabet olarak da adlandırılmakta, 30 yaş sonrası görülmesine rağmen günümüzde artan obezite sıklığı ile birlikte özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip2DM vakaları artmaya başlamıştır(8).

Gençlerde görülen nadir bir diyabet formu olan MODY(maturity-onset diabetes of the young) otozomal dominant geçiş gösteren, insülin bağımlı olmayan, klasik olarak adölesan ve 25 yaşından genç erişkinlerde karşımıza çıkan bir grup monogenik bozukluktur. Bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterize olan bu grubun üç temel özelliği; ardışık en az 3 kuşakta ılımlı hiperglisemi veya aşikar diyabet öyküsü, genellikle 25 yaşından önce başlangıç, adacık hücre antikorlarının ve insülin direnci, obezite gibi klasik tip2DM özelliklerinin bulunmamasıdır. Tüm diyabetlilerin %1 ini oluşturan ve sıklıkla tip1DM veya tip2DM olarak tanı alan bu hastalarda kesin tanı için moleküler testlerin yapılması gereklidir.Bu sayede tanı konan hastalara optimal tedavilerin verilmesi ve asemptomatik aile bireylerinin de erken tanı alması sağlanır(20,21).

2.1.6 Tip 2 Diabetes Mellitus Taraması

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından 2020 yılından yayınlanan Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda tüm yetişkinlerin (demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak) tip2DM risk faktörleri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Diyabet riski yüksek bireyler

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
2. Beden kütle indeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.
 - Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler

- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg)
- Dislipidemikler (HDL-kolesterol < 35 mg/dL veya trigliserid ≥ 250 mg/dL)
- Polikistik over sendromu olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
- Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar

3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.

4. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

Tip 2 diyabet riski yüksek (özellikle obez veya kilolu ve ilave risk faktörleri olan) çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren iki yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır(8).

2.1.7 Gestasyonel Diyabetes Mellitus ‘da Tanı ve Tarama

Gestasyonel Diyabetes Mellitus gebelik sırasında başlayan veya ilk kez gebelik sırasında tanı alan herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanır(22).

İlk prenatal muayenede mutlaka her gebede risk değerlendirmesi yapılmalı, GDM riski yüksek bireylerde en kısa sürede rastgele plazma glukozu veya açlık plazma glukozu veya HbA1c bakılmalıdır. GDM riski saptanmayan gebelerde ise 24-28.gebelik haftalarında tarama yapılmalıdır(23).

TEMED tarafından 2019 yılından yayınlanan Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu'nda GDM risk faktörleri yayınlanmıştır(24).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus risk faktörleri

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Anne yaşının 40'tan büyük olması
- Glukozüri
- Daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü
- Birinci derece akrabalarda diyabet
- Makrozomik (doğum tartısı 4,5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmak
- Polikistik Over Sendromu
- Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı için iki aşamalı veya tek aşamalı olarak iki farklı yaklaşım mevcuttur. İki aşamalı tanı testinde öncelikle 50 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. 1.saat açlık plazma glukozu(APG) ≥ 140 mg/dL ise şüpheli görülüp 2.aşama 100 gr glukoz ile 3 saatlik OGTT yapılır. APG >180 mg/dL ise yeniden OGTT yapılmadan hasta GDM olarak kabul edilir. OGTT sonucunda en az iki değerin normal sınırı aşması pozitif kabul edilir.(Tablo-2)

Tek aşamalı tanı ise 75 gr glukoz ile OGTT yapılır.Tek değerin yüksekliği ile tanı konur(24).

Tablo-3 :Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri

		APG	1.st APG	2.st APG	3.st APG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 gr glukozlu test	-	>140 mg/dL	-	-
İkinci aşama	100 gr glukozlu OGTT	>95 mg/dL	>180 mg/dL	>155 mg/dL	>140 mg/dL
Tek aşamalı test					
IADPSG kriterleri	75 gr glukozlu OGTT	>92 mg/dL	>180 mg/dL	>153 mg/dL	-

2.1.8 Diyabetes Mellitus Tedavisi

Diyabet tedavisinde amaç; gün içerisinde glisemik kontrolün sağlanması, akut komplikasyon gelişim riskinin azaltılması, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyonların önlenmesi, eşlik eden diğer sorunların düzeltilmesi ve böylelikle diyabetli hastada yaşam kalitesinin yükseltilmesidir.

Tedavinin ana unsurları eğitim, tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve medikal tedavidir(25).

2.1.9 Diyabetik Beslenme Tedavisi

Besin tüketimi bireyin beslenme alışkanlıkları dikkate alınarak ana(2-3 ana öğün), ve ara(2-4 ara öğün) öğünlere dağıtılır. Vücut kitle indeksi(VKİ), besin tüketimi, aktivite düzeyi, tıbbi tedavi, laboratuvar bulgularına göre uygun beslenme tedavisi verilir.

Karbonhidrat (KH) alımı; günlük enerji gereksinimi (GEG)'nin %45-65'i (en az 130 g), yağ alımı; GEG'nin %30'u olarak hesaplanır. Protein alımı ise diyabeti olmayan popülasyona önerildiği

gibi diyet proteininin kalitesi (hayvansal ve bitkisel kaynaklı protein oranı) göz önüne alınarak 0.8-1 g/kg (ideal ağırlık)/gün (GEG'nin %15-20'si) olarak planlanır(26).

2.1.10 Egzersiz Tedavisi

Egzersiz diyabet tedavisinde etkili bir tedavi olup kısa vadede plazma glukoz konstantrasyonunun stabilizasyonu, kronik dönemde ise vücut kompozisyonu, insülin direnci ve glikolize hemoglobinde iyileşmeye neden olur.

Kılavuzların egzersiz tedavisi yaklaşımları farklılık göstermekle birlikte çoğunlukla tip2DM li bireylere haftalık 150 dakika orta ve şiddetli aerobik egzersiz önerilmekte ve bu genel popülasyonda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde yapılan kılavuz önerileriyle benzer olduğu görülmektedir(27).

2.1.11 Medikal Tedavi

Kişiye özel belirlenmiş fiziksel aktivite ve tıbbi beslenme tedavileri de dahil olmak üzere yapılan yaşam tarzı değişiklikleri anti hiperglisemik tedavinin temel taşları olmasına rağmen tip2DM'li hastaların çoğu aynı zamanda farmakolojik tedaviye ihtiyaç duymaktadır(28).

Tedavide amaç glisemik kontrolü sağlayarak APG, TPG ve HbA1c'yi istenen düzeylere indirmektir. Erişkin diyabetlilerde tedavi hedefleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir(29).

Tablo-4: Erişkin diyabetlilerde tedavi hedefleri (ADA)

HbA1c	< %7.0
APG	80-130 mg/dL
TPG	<180 mg/dL
Kan Basıncı	<130/80 mmHg
Kolesterol	LDL<100 mg/dL
	HDL>40mg/dL(E),HDL>50mg/dL(K)
	TG<150 mg/dL

Tip 1 diyabetli tüm hastalarda ve gebelerde insülin tedavisi uygulanmaktadır. Tip2DM'li hastalarda ise oral anti diyabetik(OAD) ve insülin tedavileri kullanılabilmektedir.

Ülkemizde bulunan insülin dışı antihiperglisemik ilaç grupları; biguanidler, insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), tiazolidindionlar, insülinomimetikler (inkretin-bazlı ilaçlar), alfa glukozidaz inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler)'dir. OAD ve insülinomimetik ilaçlar Tablo-5 de gösterilmiştir(30).

Tablo-5: Oral anti diyabetik ve insülinomimetik ilaçlar

1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar
A. Sülfonilüre grubu ilaçlar (2. kuşak sülfonilüre grubu ilaçlar) Glipizid Glibenklamid (gliburid) Glimepirid Gliklazid Glibornurid Glikuidon B.Glinid grubu (Meglitinidler, kısa etkili sekretogoglar) Repaglinid Nateglinid
2. İnsülin Duyarlılaştırıcı ve insülin direncini azaltmaya yönelik ilaçlar
A.Biguanidler Metformin B.Tiyazolidinedionlar Rosiglitazon Pioglitazon
3.Alfa-Glikozidaz İnhibitörleri

Akarboz Miglitol
4. İnsülinomimetik ilaçlar
A.İnkretinmimetikler (GLP-1A) Eksenatid Liraglutid Liksisenatid Albiglutid Dulaglutid Semaglutid B. Amilinmimetikler Pramlintid C.İnkretin arttırıcı (DPP4-i) 8 Sitagliptin Vildagliptin Saksagliptin Linagliptin Alogliptin
5.Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-i)
Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin

Tip 2 diyabet tanılı hastalarda farmakolojik tedavi seçimi, hipergliseminin derecesine, diyabet süresine, ilaçların özelliklerine (etkinliği, gücü, yan etkileri, kardiyovasküler güvenliliği, kontrendikasyonları, hipoglisemi riski ve maliyeti), mevcut diyabet komplikasyonlarına, eşlik eden

diğer hastalıklara, hastanın yaşam beklentisine ve hastanın tercihinine bağı olarak her hasta için bireysel bazda yapılmalıdır(30).

Tip 2 diyabet tedavisinde metformin tercih edilen başlangıç farmakolojik ajan olup metformin tolere edildiğı sürece sürdürülmeli ve kontrendike olmadığı sürece insülin dahil diğer tüm ajanlar metformin tedavisine eklenmelidir.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya yüksek riski bulunan, böbrek hastalığı veya kalp yetmezliği olan tip2DM'li hastalarda, SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1 reseptör agonisti kardiyovasküler hastalık yararıyla birlikte HbA1c'den bağımsız olarak glukoz düşürücü tedavinin bir parçası olarak önerilmektedir. Tip2DM'li hastalarda, mümkün olduğunda insülin yerine GLP-1 reseptör agonisti tercih edilmelidir(31).

İnsülin, arteriyel glukoz konsantrasyonundaki artışa yanıt olarak pankreastan bifazik bir şekilde salınır. İlk aşama, yaklaşık 10 dakika süren kısa bir yükselmeyi ve ardından 2-3 saatte bir platoya ulaşan ikinci aşamayı içerir(32). Tip1DM de hem ilk faz hem de ikinci faz insülin salınımı olmadığı için bazal ve bolus (prandiyal) insülin enjeksiyonları ile normal fizyolojik insülin salınımı taklit edilmeye çalışılır. Çoğu hastada bazal-bolus (çoklu doz) insülin enjeksiyonları veya sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCIİ; insülin pompası) ile yoğun insülin tedavisi uygulanması gerekir.

İnsülinler etki profillerine göre kısa/hızlı/çok hızlı etkili veya inhaler, orta etkili ve uzun/çok uzun etkili olmak üzere başlıca üç gruba ayrılır(30)(Tablo-6).

Tablo-6: İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
KISA ETKİLİ			
Regüler U100	30 – 60 dk	2 – 4 st	5 – 8 st
HIZLI ETKİLİ			
Lispro U100 & U200	< 15 dk	30 – 90 dk	3 – 5 st
Biyobenzer İnsülin	< 15 dk	30 – 90 dk	3 – 5 st

Lispro U100			
Aspart	< 15 dk	1 – 3 st	3 – 5 st
Glulisin	15-30 dk	30 – 60 dk	4 st
Regüler İnhaler	< 5dk	20 – 40 dk	3 st
Çok Hızlı Etkili Aspart	4 dk	30 – 90 dk	3 – 5 st
ORTA ETKİLİ			
Regüler U500	30 dk	2 – 4 st	<24 st
NPH	1-2 st	4-10 st	>14 st
UZUN ETKİLİ			
Detemir	3 – 4 st	6-8 st(piksiz)	20 – 24 st
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st
Glargin U300	90 dk	Piksiz	26 st
Degludec U100 & U200	30 – 60 dk	Piksiz	>30 st
KARIŞIM			
NPH/Reg 70/30	30 dk	2 – 4 st	14 – 24 st
NPA/Asp 70/30	6 – 12 dk	1 – 4 st	18 – 24 st
NPL/Lis 75/25	15 – 30 dk	30 – 150 dk	14 – 24 st
NPL/Lis50/50, NPA/Asp 50/50	15 – 30 dk	30 – 180 dk	14 – 24 dk
NPA/Asp 30/70	10 – 20 dk	1,6 – 3,2 st	14 – 24 st

Deg/Asp 70/30	14 – 72 dk	2 – 3 st	>24 st
---------------	------------	----------	--------

2.2 Sodyum glukoz kotransporter-2 İnhibitörleri

Böbrekler glukoz homeostazında üç farklı mekanizma ile yer almaktadır. Bunlar; glukozun dolaşıma salınması, dolaşımdan glukozun enerji ihtiyacı için alımı ve glomerüler filtrattan glukoz reabsorpsiyonudur.

Glomerüler filtrattan glukozun reabsorpsiyonu, proksimal tübüllerde yer alan sodyum-glukoz taşıyıcıları (SGLT1-%2-3 ve SGLT2-%97) vasıtasıyla olmaktadır(33). Normal bir bireyde her gün 180 g glukoz böbrekler tarafından filtre edilmesine rağmen idrar ile yaklaşık 500 mg glukoz atılmaktadır. Sağlıklı bireylerde glukozun hemen hemen hepsi dolaşıma geri emilmektedir. Glukoz hücre içine alındığında, glukoz taşıyıcıları 1 ve 2 (GLUT1 ve GLUT2) bazolateral membrandan interstisyel sıvıya geçişine olanak sağlamaktadır(34).

Tip 2 diyabetli hastaların idrarından toplanan proksimal tübüler epitel hücrelerinin birincil kültürlerinde yapılan çalışmalarda, SGLT-2 ekspresyonunun ve glukoz alımının arttığı ortaya koyulmuştur. Benzer şekilde diyabetik kemirgen modellerinde yapılan çok sayıda çalışma, renal SGLT-2 ekspresyonunun arttığını bildirmektedir(35,36).

Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri tip2DM tedavisi için en son geliştirilen glukoz düşürücü ajanlardır. SGLT-2 yi seçici şekilde inhibe ederek glukoz reabsorpsiyonunu azaltırlar. İnsülin den bağımsız etki gösteren orijinal mekanizmaları ile böbreği hedef alarak filtre edilen glukozun geri emilimini %30-50 oranında engellerler. Üriner glukoz atılımının artırılmasını sağlayan bu mekanizma kronik hipergliseminin düzeltilmesi ve glikotoksisitenin azaltılmasıyla hem beta hücreleri tarafından insülin salgılanması hem de periferik dokularda insülin duyarlılığının iyileştirilmesi gibi daha karmaşık dolaylı metabolik etkilere yol açar. Glukoz kontrolünün dışında da glukozüri ile artan kalori kaybı vücut ağırlığının azaltılmasına, osmotik ve diüretik etkileri de kan basıncının düşmesine katkı sağlar(37).

Glomerüler hiperfiltrasyon, diyabetik nefropati için potansiyel bir risk faktörüdür. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonuna ek olarak, SGLT-2 dahil renal tübüler faktörler diyabette glomerüler hiperfiltrasyona katkıda bulunur. SGLT-2 inhibitörleri, proksimal tübülde

sodyum reabsorbsiyonunu azaltarak tübüloglomerüler feedback yoluyla afferent arteriyol vazokonstriksiyonuna ve hiperfiltrasyonda azalmaya neden olur. Yapılan çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin hiperfiltrasyonu azalttığı ve proksimal tübül hücrelerinin inflamatuvar ve fibrotik cevabını azalttığı görülmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin tip1DM'li hastalarda glomerüler hiperfiltrasyonu azalttığı ve tip2DM'li hastalarda ise glomerüler filtrasyon hızında geçici akut düşüslere neden olduğu, ardından böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bir iyileşme ve stabilizasyonun görüldüğü gözlemlenmiştir(38).

Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörlerinden dapagliflozin, canagliflozin ve empagliflozin benzer üriner glukoz kaybı ile benzer APG, HbA1c düşüşü(%0.7-%0.8), ortalama 2-3 kg kilo kaybına neden olmaktadır(39). Hipoglisemi riskinin düşük olması, ürik asid düşürücü etkileri, albuminüriyi azaltmaları, kan basıncı düşüşü, lipid profiline olumlu etkileri başlıca avantajlarıdır. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler.

Empagliflozinin kullanıldığı EMPA-REG ve canagliflozinin kullanıldığı CANVAS/CANVAS-R ve CREDENCE çalışmalarında üçlü birleşik major KV olay (nonfatal Mİ, nonfatal inme ve KV ölüm) riskinde anlamlı azalma saptanmış, KV olaylar ayrı ayrı incelendiğinde empagliflozin ve canagliflozin'in kardiyovasküler ölüm ve herhangi bir nedene bağılı ölüm risklerini azalttığı görülmüştür. Dapagliflozin ile yapılan DECLARE-TIMI çalışmasında ise dapagliflozinin birleşik KV sonlanım üzerinde plaseboya üstün olmadığı gösterilmiş, fakat kardiyovasküler ölüm riski daha düşük bulunmuştur. Bütün bu çalışmalarda empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozinin kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılma riskini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir.

Kontrendikasyon yoksa, SGLT-2 inhibitörlerinin kanıtlanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan ya da yüksek riskli (Yaş ≥ 55 olan, $>50\%$ koroner, karotis veya alt ekstremité arter stenozu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği veya kronik böbrek yetersizliği olan) hastalarda kullanımı tercih edilir. Empagliflozin, canagliflozin eGFR <45 ml/dk ve dapagliflozin'in eGFR <60 ml/ dk olan tip2DM'li hastalarda kullanılmaması önerilmektedir(30).

Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörlerinin en sık yan etkileri genital ve üriner trakt enfeksiyonları ile dehidratasyondur. Daha nadir ancak ciddi bir yan etki olarak öglisemik

ketoasidoz karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca ortostatik hipotansiyon, akut böbrek hasarı, canagliflozin ile artmış alt ekstremitte amputasyon riski, fournier gangreni, artmış kırık riski, dapagliflozin ile kadınlarda meme kanseri ve erkeklerde mesane kanseri riskinde artıştan söz edilmektedir(40).

2.3 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. NAYKH, karaciğer ağırlığının en az %5'inin yağ olduğu ve bu duruma neden olacak alkol (erkeklerde <30 g/gün, kadınlarda <20g/gün) ve alkol dışı sekonder nedenlerin saptanmadığı klinik tabloyu tarif eder. NAYKH tanısı düşünülen hastada ayırıcı tanıda genotip 3 kronik hepatit C, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, hemokromatozis, alfa-1 anti tripsin eksikliği, çölyak hastalığı, parenteral beslenme tedavisi, kortikosteroid, amiodaron, metotreksat, diltizem, tamoxifen, valproat ile antiretroviral ilaçlar da düşünülmelidir.

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı histopatolojik olarak iki alt tipe ayrılır.

1-Basit yağlanma; Hepatosellüler hasar ve fibrozisin olmadığı karaciğer yağlanması,

2-Non Alkolik Steatohepatit; Hepatosellüler balonlaşma ve inflamasyonun olduğu, fibrozisin de görülebileceği hastalığın ilerleyici formu olup siroz ve HCC ile komplike olabilir(41).

Obezite ve tip2DM'deki artışa paralel olarak NAYKH prevalansı tüm dünyada hızla artmaktadır. Hastalığın prevalansı batı ülkelerinde genel popülasyonda %20-30'a ulaşmaktadır. Genel popülasyonun %2-3'ünde ise siroz ve hepatosellüler karsinoma ilerleyebilen non alkolik steatohepatit olduğu bilinmektedir(42).

Genellikle NAYKH olan hastalar asemptomatiktir ve rastlantısal olarak hafif ile orta derecede ALT,AST yüksekliği (ALT/AST >1) ile tanı alırlar. Non invaziv görüntüleme tekniklerine kıyasla yükselmiş karaciğer enzimleri NAYKH tanısında yetersiz kalmaktadır ve karaciğer enzimlerinin yükselme derecesi, inflamasyon veya fibrozisin boyutuyla ilişkili değildir(43).

Karaciğer biyopsisi NAYKH tanısı için altın standart olmakla birlikte hepatosteatoz derecesini değerlendirmek için pek çok non invaziv metod geliştirilmiştir. Ultrasonografi tipik olarak yağlı karaciğerde diffüz ekojenite artışını gösteren bir tarama tekniğidir, özellikle morbid obez hastalarda diğer görüntüleme tekniklerine kıyasla spesifikite ve sensitivitesi azalmaktadır.

Transient elastografi fibroscan probundan yayılan ultrason sinyallerini ölçerek steatoz ve fibrozisi saptar ve derecelendirir(44,45). Manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans spektroskopinin intrahepatik yağ içeriğini belirlemede en doğru görüntüleme yöntemi olduğu düşünülmektedir(46). Karaciğer fibrozis derecesini belirlemek için pek çok skorlama sistemi de geliştirilmiştir. Sıklıkla kullanılanlar; FIB-4 skoru(yaş, ALT, AST, trombosit), NAFIC skoru(ferritin, açlık insülini ve tip 4 kollagen 7S), NFS skoru(yaş, vücut kütle indeksi, AST/ALT oranı, serum glukoz ve albumin) ve bunların dışında HSI(hepatik steatoz indeksi), FSI(framingham steatoz indeksi), FLI(fatty liver index) gibi farklı skorlar da kullanılmaktadır(47).

Hepatik Steatoz İndeksi ve Framingham Steatoz İndeksi:

Hepatik Steatoz İndeksi = $8 \times (\text{ALT/AST}) + \text{VKİ}$ (Kadın ise +2; diyabetes mellitus ise +2)

Framingham Steatoz İndeksi = $-7,981 + 0,011 \times \text{Yaş} - 0,146 \times \text{Cinsiyet}$ (Kadın=1, Erkek=0) + $0,173 \times \text{VKİ} + 0,007 \times \text{Trigliserid(mg/dl)} + 0,593 \times \text{Hipertansiyon(Evet=1, Hayır=0)} + 0,789 \times \text{DM(Evet=1, Hayır=0)} + 1,1 \times \text{ALT/AST oranı} \geq 1,33$ (Evet=1, Hayır=0)

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı patogenezinde insülin direnci başta olmak üzere hiperkolesterolemi, obezite ve visseral yağ doku artışı, adipoz dokuda artmış lipoliz, artmış serbest yağ asitleri, sitokin regülasyonundaki anormallikler, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon gibi faktörler yer almaktadır. İnsülin direncinin hepatositlerde trigliserid birikimine yol açarak hastalığın gelişimindeki ilk darbe olduğu, bunun dışındaki inflamasyon ve fibrozisin de yağlı karaciğere etki ederek ikinci darbeyi oluşturduğu ‘two hits’ hipotezi olarak adlandırılan bir modelle açıklanmaktadır(48).

Hastalığın tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ile birlikte farmakolojik tedavide kullanılan ajanlar insülin duyarlaştırıcılar; glitazonlar, metformin, SGLT-2 inhibitörleri, GLP-1 agonistleri, kilo azaltıcı tedaviler(orlistat), lipid düşürücüler; statinler, fibratlar, hepatoprotektif ilaçlar; ursedeoksikolik asit, vitamin E, betaine, pentoksifilin, omega-3 yağ asitleridir. Yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedaviye yanıt alınamayan hastalarda bariyatrik cerrahi kilo azaltımı ve metabolik komplikasyonları önlemede iyi bir tedavi seçeneği olabilir(41).

Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörlerinin vücut ağırlığını, visseral ve total vücut yağ kütlesini, serum AST ve ALT seviyelerini azaltması üzerine olumlu etkileri nedeniyle bu ajanların NAYKH üzerindeki etkinliğini test etmek için çalışmalar başlatılmaktadır(49).

Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri ile tedavi hem glukoz hem de insülin seviyelerinde azalma ve bu da hepatik de novo lipid sentezinde büyük bir azalmayla sonuçlanır. Pankreas glukagon salgılayan alfa hücreleri SGLT-2 eksprese eder ve kotransportun inhibisyonu muhtemel hücre içi glukoz seviyelerini azaltarak glukagon sekresyonu için önemli bir sinyal oluştur ve sonuç olarak glukagon sekresyon ve kan düzeyleri artar. Yüksek glukagon seviyeleri beta oksidasyon ve hepatik keton yapımını uyarak karbonhidrattan yağ metabolizmasına geçiş ve karaciğer trigliserid içeriğinin azalmasına neden olur(50). NAYKH patogenezinde glukagonun önemini gösteren yakın tarihli bir çalışmada tip2DM'li hastalarda glukagon reseptör ekspresyonundaki azalmanın, glisemik kontrolü iyileştirdiği, ALT seviyelerini ve karaciğer yağ içeriğini önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir(51).

Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinden ipragliflozinin NAYKH üzerindeki potansiyel yararlı etkilerini inceleyen kısa süreli bir çalışmada, 4 haftalık tedavi sonrası serum glukoz,insülin seviyesi ve insülin direnci derecesi, enflamatuvar ve hepatik hasar belirteçleri olan TNF-alfa ve IL-6 düzeylerinin azaldığı gösterilmişti(52). Dapagliflozin kullanılan tip2DM ve NAYKH tanısı olan hastalarda da enflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerinde (miyeloperoksidaz ve reaktif oksijen türleri) iyileşme görüldüğünü gösteren benzer kanıtlar sunulmuştur(53). Canagliflozin tedavisi alan NAYKH tanılı tip2DM hastalarında FIB-4 skoru ve serum ferritin seviyelerinde(karaciğer oksidatif stres belirteci) önemli ölçüde düşüş görülmüş bu da karaciğer fibrozisinin iyileştiğini göstermiştir(54). Ayrıca, E-LIFT çalışmasında 20 hafta boyunca empagliflozin (günde 10 mg) tedavisinin, Tip2DM ve NAYKH tanısı olan 50 hastada karaciğer enzimlerini ve karaciğer yağlanmasını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir(55).

Tip 2 diyabet ve NAYKH tanılı hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada ise SGLT-2 inhibitörleri(canagliflozin 100 mg veya ipragliflozin 50 mg) ile dipeptidil peptidaz inhibitörü olan sitagliptinin vücut kompozisyonu üzerine etkisi karşılaştırılmış, 24 haftalık tedavi sonrası SGLT-2 inhibitörü ile tedavi edilen grupta sitagliptin grubuna kıyasla VKİ'nde düşüş görülmüş olup bu etki serum ALT veya HbA1c deki düşüşten bağımsız bulunmuştur(56).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'na başvurularak HNEAH -KAEEK 2021/178 karar no'su ile Etik Kurul onayı alınmıştır. (EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi)

3.2 Çalışmanın Tasarımı

Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmada 21.07.2021-29.10.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran ADA Tanı Kriterleri'ne göre Tip2DM tanısı alan ve mutlak empagliflozin endikasyonu konarak (glisemik kontrolü düzeltmek için diyet ve egzersize ek olarak, metforminle glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda ikinci ilaç olarak, metforminin tolere edilemediği durumlarda diyet ve egzersize ek olarak, üçlü kombinasyonda, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler olay öyküsü olan Tip2DM hastalarında) mevcut tedavilerine empagliflozin eklenen 18-75 yaş arası 59 hasta alındı. Hastalar bilgilendirildi ve onamları alındı.

Hastaların ad-soyad, yaş, cinsiyet, ilaç kullanım bilgileri, komorbid hastalıkları kaydedildi. Hastaların andropometrik verileri(boy-kilo-bel çevresi), sistolik-diyastolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hastaların 10-12 saat açlık sonrası bakılmış olan laboratuvar tetkiklerinden HbA1c, glukoz, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, total kolesterol, trigliserid, AST, ALT, hemogram, böbrek fonksiyon testleri, ürik asit, spot idrar mikroalbumin ve spot idrarda kreatinin testleri kaydedildi.

Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ): Vücut ağırlığı (kg)/Boy metrekaresi (m²) olarak hesaplandı. Dünya sağlık Örgütü'ne göre VKİ nin 18,5-24,99 normal, 25-29,99 fazla kilolu, 30-34,99 1.derece obezite, 35-39,99 2.derece obezite, 40'ın üstünde olması ise 3.derece obezite olarak değerlendirildi. Bel çevresi IDF kriterlerine göre erkeklerde 94 cm, kadınlarda ise 80 cm sınır olarak kabul edildi. NCEP ATP-III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli-3) kriterlerine göre ise erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm sınır olarak alındı.

Hastalar 12 hafta süresince 10 mg/gün empagliflozin tedavisi ile izlendi. Tedavi sonrası başvuruda hastalardan alınan kan örneklerinde HbA1c, glukoz, LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol,

total kolesterol, trigliserid, AST, ALT, hemogram, böbrek fonksiyon testleri, ürik asit, idrar mikroalbumin ve spot idrarda kreatinin testleri tekrarlandı. Hastaların kilo ve bel çevresi ölçümleri ve sistolik diyastolik kan basıncı ölçümleri yeniden yapıldı. Alınan kan ve idrar örnekleri Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Biyokimya Laboratuvarına gönderildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Tip2DM tanısı olan
- 12 hafta süreyle düzenli Empagliflozin 10 mg/gün tedavisi alanlar,
- 4 haftadan uzun süredir insülin kullanımı olanlar,
- Atorvastatin 20 mg ve eşdeğerini kullananlar (en az 4 hafta kullananlar),
- 18 yaşın üstünde olan,
- 75 yaş altında olan,
- eGFR>60 ml/dak/1.73 m² olan hastalar (CKD-EPI),
- Kronik karaciğer hastalığı bulunmayan ve/veya transaminaz değerleri 5 katın altında olanlar,
- Hematolojik hastalığı olmayanlar,
- Kemik iliğini etkileyen ilaç kullanımı olmayanlar,
- Hipersplenizm öyküsü olmayanlar, dalak ile ilgili hastalığı olmayanlar,
- Gebeliği olmayanlar,
- Emzirmeyenler,
- Tiroid bezi hastalığı olmayanlar (hipertiroidi, hipotiroidi),
- Sigara içmeyenler,
- Alkol kullanımı olmayanlar,
- Akut enfeksiyon tablosu olmayanlar,
- Akut ve kronik inflamatuvar hastalık ve malignensi öyküsü olmayan kişiler çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırmadaki dışlama kriterleri:

- Tip1DM tanısı olanlar
- 12 haftadan kısa süredir Empagliflozin kullanımı olanlar,

- 4 haftadan kısa süredir insülin kullanımı olanlar,
- Fenofibrat tedavisi alanlar ve trigliserid>400mg/dL olan hastalar
- 18 yaşın altında olan,
- 75 yaş üstünde olan,
- Kronik böbrek yetmezliği olanlar (eGFR<60 ml/dak/1.73 m², CKD-EPI)
- Kronik karaciğer hastalığı ve/veya transaminaz değerleri 5 katın üstünde olan
- Hipersplenizm, splenomegali öyküsü olanlar,
- Hematolojik hastalığı olanlar,
- Kemik iliğini etkileyen ilaç kullananlar (azatioprin, kortikosteroid vb. ilaçlar)
- Gebe olanlar,
- Emzirenler,
- Tiroid bezi hastalığı olanlar (hipertiroidi, hipotiroidi),
- Sigara içenler,
- Alkol kullanımı olanlar,
- 4 haftadan kısa süredir atorvastatin 20 mg ve eşdeğerini kullananlar veya statin tedavisi almayan hastalar
- Akut enfeksiyon tablosu olanlar,
- Akut inflamatuvar hastalık ve malignensi öyküsü olan kişiler çalışma dışında tutulmuştur.

3.3 Diyabet komplikasyonlarının tanımı

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi GFR(CKD-EPI) ye göre yapıldı.

Evre 1(G1) : GFR $\geq$ 90 Normal ya da yüksek gfr li böbrek hasarı

Evre 2(G2): GFR 60-89 Hafif azalmış gfr li böbrek hasarı

Evre 3(G3): GFR 30-59 Orta azalmış gfr li böbrek hasarı

Evre 4(G4): GFR 15-29 Ağır azalmış gfr li böbrek hasarı

Evre 5(G5): GFR <15 Son dönem böbrek hasarı

Albuminüri evrelemesi hastaların en az iki spot idrar örneğindeki albümin atılım oranına göre yapıldı. A2 ve A3 evrelerindeki hastalar diyabetik nefropati olarak değerlendirildi.

A1: <30 mg/g normal veya hafif artmış albuminüri

A2: 30-300 mg/g orta derecede artmış albuminüri

A3: >300 mg/g şiddetli derecede albuminüri

Dislipidemi sınıflaması için hastalar ADA/EASD Nisan 2012 Konsensus Raporuna göre diyabetik hastaların lipid hedeflerine uygun olarak ;

HDL-Kolesterol < 50 mg/dL (Kadın) olanlar, HDL-Kolesterol < 40 mg/dL (Erkek) olanlar,

LDL-Kolesterol > 100 mg/dL olanlar,

Trigliserid > 150 mg/dL olanlar olarak gruplandırıldı.

Diyabetik retinopati göz hekimi tarafından yapılan fundoskopik muayene ile tespit edildi. Diyabetik nöropati açısından distal simetrik polinöropati tanısı hastaların klinik semptomları ve nörolojik muayeneleri ile belirlendi.

3.4 Hepatosteatoz indekslerinin hesaplanması

HSI VE FSI skorları aşağıdaki formüllere göre hesaplandı:

Hepatik Steatoz İndeksi= $8 \times (\text{ALT/AST}) + \text{VKİ}$ (Kadın ise +2; diyabetes mellitus ise +2)

Framingham Steatoz İndeksi= $-7,981 + 0,011 \times \text{Yaş} - 0,146 \times \text{Cinsiyet}$ (Kadın=1, Erkek=0) + $0,173 \times \text{VKİ} + 0,007 \times \text{Trigliserid(mg/dl)} + 0,593 \times \text{Hipertansiyon(Evet=1, Hayır=0)} + 0,789 \times \text{DM(Evet=1, Hayır=0)} + 1,1 \times \text{ALT/AST oranı} \geq 1,33$ (Evet=1, Hayır=0)

3.5 Laboratuvar Testleri

HbA1c ve lipid parametreleri ARCHITECT c16000 model cihaz ile çalışılmıştır. Hemogram tetkikleri Mindray BC-6800 cihazı ile çalışmıştır.

3.6 İstatistiksel Analiz

G*Power programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda HbA1c düzeyinde görülen değişim için etki büyüklüğü (effect size) 0.382 ve SD:1.7 aldığımızda Power:0.80 ve α :0.05 için tespit edilen örneklem sayısı minimum n:56 kişi olarak saptandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi veya ShapiroWilks testi ile değerlendirildi.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında PairedSamples t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon sign test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya empagliflozin kullanan 32 (%54,2) erkek ve 27 (%45,8) kadın olmak üzere 59 Tip2DM hastası dahil edilmiştir. Empagliflozin kullanan tip2DM hastalarının yaşları 35 ile 73 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $55,85 \pm 8,74$ yıldır (Tablo-5).

Tablo-7: Empagliflozin kullanan Tip2DM hastalarının başlangıç demografik özellikleri

	Empagliflozin Kullanan Tip2DM (n=59)
Yaş (yıl)	$55,85 \pm 8,74^a$ (35-73)
Cinsiyet (Erkek/Kadın) (n,%)	32 (%54,2) / 27 (%45,8)
Diyabet süresi (yıl)	$6,03 \pm 4,94^a$ (1-20)
Boy (santimetre)	$163,86 \pm 9,82^a$
Kilo (kg)	$85,08 \pm 14,77^a$
VKİ (kg/m^2)	$31,71 \pm 5,06^a$
Bel çevresi (santimetre)	$107,36 \pm 10,38^a$

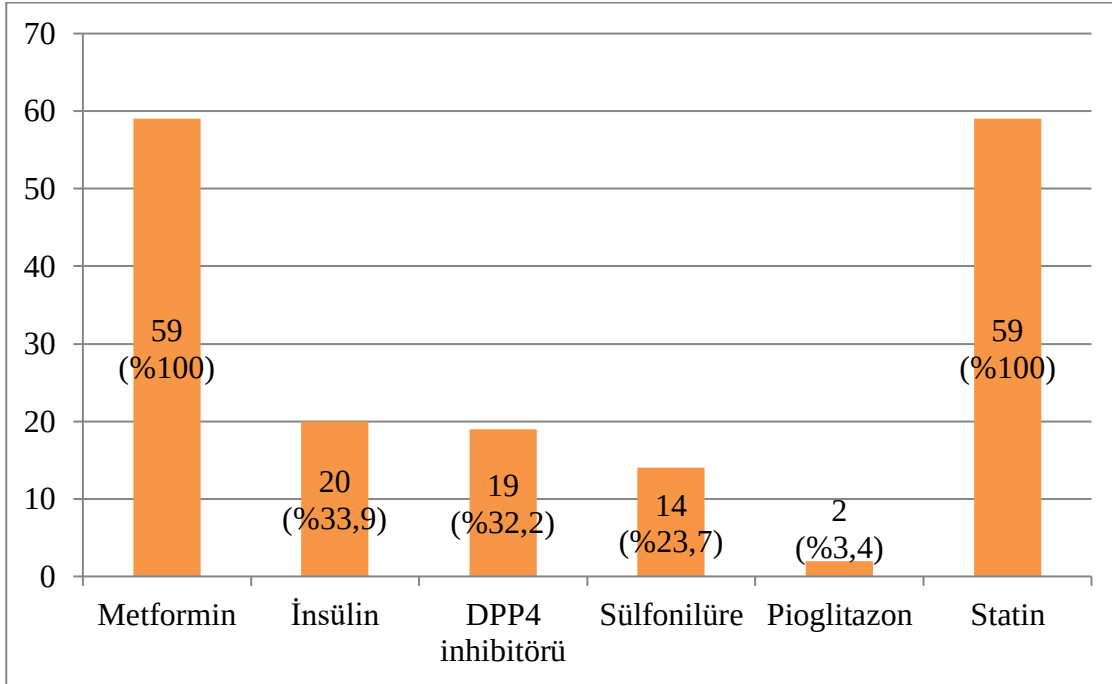
^aOrtalama $\pm$ Standart Sapma

Çalışmadaki hastaların ortalama diyabet süresi $6,03 \pm 4,94$ yıldır. Hastaların boy ortalaması $163,86 \pm 9,82$ cm, kilosu $85,08 \pm 14,77$ kg, VKİ $31,71 \pm 5,06$ (kg/m^2) ve bel çevresi $107,36 \pm 10,38$ cm olarak saptandı.

Tablo-8: Empagliflozin kullanan Tip2DM hastalarının başlangıçta kullandıkları ilaçlar

	Empagliflozin Kullanan Tip2DM (n=59)
Metformin	59 (%100)
İnsülin	20 (%33,9)
DPP4 inhibitörü	19 (%32,2)
Sülfonilüre	14 (%23,7)
Pioglitazon	2 (%3,4)
Statin	59 (%100)

Empagliflozin kullanan hastaların tamamı metformin kullanıyordu.



Grafik-1: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının başlangıç tedavi spektrumu

Çalışma grubunda insülin kullanan hasta sayısı 20 idi. Çalışma grubunda sülfonilüre kullanan hasta sayısı 14 idi. Çalışma grubunda DPP4 inhibitörü kullanan hasta sayısı 19 idi. Çalışma grubunda pioglitazon kullanan hasta sayısı 2 idi. Çalışma grubunda statin kullanan hasta sayısı 59 idi.

Tablo-9: Empagliflozin kullanan Tip2DM hastalarının başlangıçta kullandıkları ilaçlar

	Empagliflozin Kullanan Tip2DM (n=59)
Tekli OAD kullananlar	34 (%57,6)
İkili OAD kullananlar	15 (%25,4)
3 ve üzeri OAD kullananlar	10 (%16,9)
OAD ve İnsülin kullananlar	20 (%33,9)

Çalışma grubunda tek OAD kullanan hastaların sayısı 34 idi. İki OAD kullananların sayısı 15 idi. 3 ve üzeri OAD kullanan hastaların sayısı 10 idi. OAD ve insülin kombinasyonu kullananların sayısı 20 idi.

Tablo-10: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının kullandıkları ilaçlara göre başlangıç HSI skorlarının karşılaştırılması

	İlaç Kullanım Durumu	HSI Skoru	P
İnsülin	Evet (n=20)	43,68 ± 5,65 ^a	0,676 ^{aa}
	Hayır (n=39)	44,42 ± 6,74 ^a	
Sülfonilüre	Evet (n=14)	44,96 ± 7,85 ^a	0,599 ^{aa}
	Hayır (n=45)	43,92 ± 5,89 ^a	
DPP4 inhibitörü	Evet (n=19)	46,64 ± 6,80 ^a	0,039 ^{aa}
	Hayır (n=40)	43,00 ± 5,85 ^a	

^aOrtalama±Standart Sapma, ^{aa} Independent Student T Test

Çalışmadaki hastalarının kullandıkları ilaçlara göre değerlendirildiğinde DPP4 inhibitörü kullananlarda başlangıç HSI skorları kullanmayanlara göre yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p<0,05**). Diğer ilaçlarda anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo-11: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının kullandıkları ilaçlara göre başlangıç FSI skorlarının karşılaştırılması

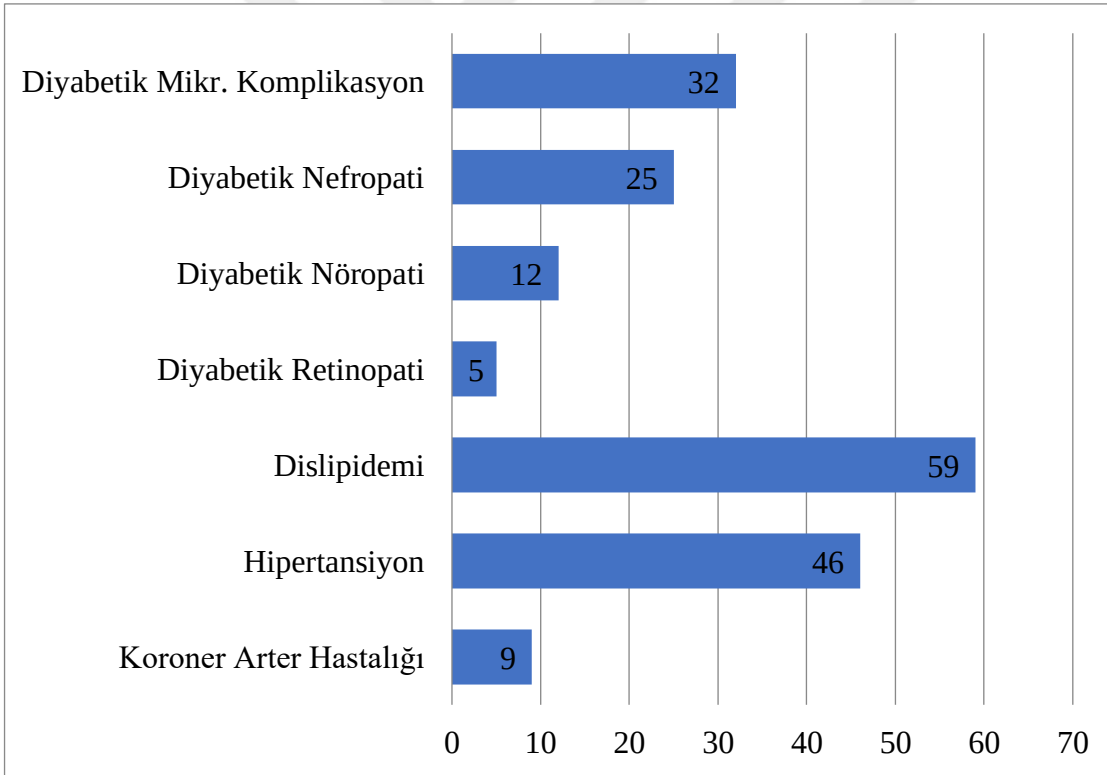
	İlaç Kullanım Durumu	FSI Skoru	P
İnsülin	Evet (n=20)	0,40 ± 1,11 ^a	0,067 ^{aa}
	Hayır (n=39)	1,05 ± 1,34 ^a	
Sülfonilüre	Evet (n=14)	1,02 ± 1,57 ^a	0,548 ^{aa}
	Hayır (n=45)	0,77 ± 1,21 ^a	
DPP4 inhibitörü	Evet (n=19)	1,17 ± 1,61 ^a	0,165 ^{aa}
	Hayır (n=40)	0,67 ± 1,11 ^a	

^aOrtalama±Standart Sapma, ^{aa} Independent Student T Test

Çalışmadaki hastalarının kullandıkları ilaçlara göre başlangıç FSI skorları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo-12: Çalışmadaki hastaların komorbidite durumları

	Empagliflozin Kullanan Tip2DM (n=59)
Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyon	32 (%54,2)
Diyabetik Nefropati	25 (%42,4)
Diyabetik Nöropati	12 (%20,3)
Diyabetik Retinopati	5 (%8,5)
Dislipidemi	59 (%100)
Hipertansiyon	46 (%78)
Koroner arter hastalığı	9 (%15,3)



Grafik-2: Çalışmadaki hastaların komorbidite durumları

Çalışmadaki hastaların %54,2'sinde (n=32) diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar, %42,4'ünde (n=25) diyabetik nefropati, %20,3'ünde (n=12) diyabetik nöropati, %8,5'inde (n=5)

diyabetik retinopati, tamamında dislipidemi, %78'unda (n=46) hipertansiyon, %15,3'ünde (n=9) koroner arter hastalığı görülmüştür (Tablo-9).

Tablo-13: Çalışmadaki hastaların renal durumlarının değerlendirilmesi

	Empagliflozin Kullanan Tip2DM (n=59)
KBH-G1 Hasta Sayısı	39 (%66,1)
KBH-G2 Hasta Sayısı	20 (%33,9)
KBH-A1 Hasta Sayısı	34 (%57,6)
KBH-A2 Hasta Sayısı	21 (%35,6)
KBH-A3 Hasta Sayısı	4 (%6,8)

Çalışmadaki hastaların 39'u (%66,1) KBH-G1 evresinde iken, 20'si (%33,9) KBH-G2 evresindeydi. Albüminüriye göre değerlendirildiğinde hastaların 34'ü (%57,6) A1 evresi, 21'i (%35,6) A2 evresi ve 4'ü (%6,8) A3 evresindeydi.

Tablo-14: Çalışmadaki hastaların komorbid durumlara göre başlangıç HSI skorlarının karşılaştırılması

	Komorbid durumu	HSI Skoru	P
Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlar	Evet (n=32)	45,08 ± 7,29 ^a	0,237 ^{aa}
	Hayır (n=17)	43,10 ± 4,95 ^a	
Diyabetik Nefropati	Evet (n=25)	44,42 ± 7,47 ^a	0,797 ^{aa}
	Hayır (n=34)	43,99 ± 5,50 ^a	
Diyabetik Nöropati	Evet (n=12)	44,49 ± 6,37 ^a	0,850 ^{aa}
	Hayır (n=47)	44,09 ± 6,41 ^a	
Diyabetik Retinopati	Evet (n=5)	45,94± 12,72 ^a	0,754 ^{aa}
	Hayır (n=54)	44,01 ± 5,62 ^a	
Hipertansiyon	Evet (n=46)	44,56± 6,50 ^a	0,382 ^{aa}
	Hayır (n=13)	42,80 ± 5,83 ^a	
Koroner Arter Hastalığı	Evet (n=9)	44,36± 6,56 ^a	0,925 ^{aa}
	Hayır (n=50)	44,14 ± 6,38 ^a	

^aOrtalama±Standart Sapma, ^{aa} Independent Student T Test

Çalışmadaki hastalarının komorbid durumlara göre başlangıç HSI skorları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-15: Çalışmadaki hastaların komorbid durumlara göre başlangıç FSI skorlarının karşılaştırılması

	Komorbid Durumu	FSI Skoru	P
Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlar	Evet (n=32)	1,10 ± 1,46 ^a	0,087 ^{aa}
	Hayır (n=17)	0,52 ± 1,01 ^a	
Diyabetik Nefropati	Evet (n=25)	1,07 ± 1,54 ^a	0,239 ^{aa}
	Hayır (n=34)	0,66 ± 1,08 ^a	
Diyabetik Nöropati	Evet (n=12)	0,75 ± 1,25 ^a	0,813 ^{aa}
	Hayır (n=47)	0,85 ± 1,32 ^a	
Diyabetik Retinopati	Evet (n=5)	1,04 ± 2,12 ^a	0,706 ^{aa}
	Hayır (n=54)	0,81 ± 1,22 ^a	
Hipertansiyon	Evet (n=46)	1,06 ± 1,15 ^a	0,024 ^{aa}
	Hayır (n=13)	0,15 ± 1,59 ^a	
Koroner Arter Hastalığı	Evet (n=9)	1,26 ± 1,18 ^a	0,283 ^{aa}
	Hayır (n=50)	0,75 ± 1,31 ^a	

^aOrtalama±Standart Sapma, ^{aa} Independent Student T Test

Hipertansiyonu olan hastaların FSI skorları hipertansiyonu olmayanlara göre daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadı (**p=0,024**).

Tablo-16: Dislipidemisi olan hastaların değerlendirilmesi

	Empagliflozin Kullanan Tip2DM (n=59)
Düşük HDL olanlar	41 (%69,5)
Kadın: HDL-Kolesterol < 50 mg/dL	18 (%66,7) ^a
Erkek: HDL-Kolesterol < 40 mg/dL	23 (%71,9) ^b
LDL-Kolesterol > 100 mg/dL olanlar	35 (%59,3)
Trigliserid > 150 mg/dL olanlar	30 (%50,8)

^aKadın hastalara göre oran belirtilmiştir. ^b Erkek hastalara göre oran belirtilmiştir.

Çalışmadaki hastaların %69,5'inde (n=41) HDL-Kolesterol düzeyleri düşüktü. Kadın hastaların %66,7'sinde HDL-Kolesterol düzeyi 50 mg/dL altında iken, erkek hastaların %71,9'unda HDL-Kolesterol düzeyleri 40 mg/dL altındaydı. Çalışmadaki hastaların %59,3'ünde (n=35) LDL-Kolesterol düzeyi 100 mg/dL üstündeydi, %50,8'inde (n=30) Trigliserid düzeyi 150 mg/dL üstündeydi (Tablo-).

Tablo-17: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının başlangıç demografik özellikleri, antropometrik değerleri, biyokimyasal parametreleri, hemogram parametreleri, HSI ve FSI skoru

	Empagliflozin Kullanan Tip2DM (n=59)
Glukoz (mg/dL)	186,37±60,46 ^a
HbA1c(%)	8,71±1,57 ^a
Üre (mg/dL)	30 [24-39] ^b
Kreatinin (mg/dL)	0,77 [0,62-0,97] ^b
e-GFR (ml/dk/1.73 m²)	97 [85,20-104,90] ^b
Ürik Asit (mg/dL)	4,89±1,53 ^a
ALT (U/L)	23 [18-34] ^b
AST (U/L)	21 [15-28] ^b
ALP (IU/L)	88 [67-103] ^b
GGT (IU/L)	27 [19-47] ^b
HDL-Kolesterol (mg/dL)	40 [36-47] ^b
LDL-Kolesterol (mg/dL)	107 [92-131] ^b

Total Kolesterol (mg/dL)	182 [165-214] ^b
Trigliserid(mg/dL)	151 [119-209] ^b
Lökosit (10³/mm³)	8,10±1,85 ^a
Nötrofil (10³/mm³)	4,82 [3,95-5,97] ^b
Lenfosit (10³/mm³)	2,35 [1,99-2,84] ^b
Hemoglobin (gr/dL)	14,06±1,53 ^a
Hematokrit (%)	42,59±4,10 ^a
Trombosit (10³/mm³)	250,39±55,52 ^a
Albümin Atılım Oranı (mg/g kreatinin)	24,06 [8,79-73,61] ^b
HSI Skoru	44,17±6,35 ^a
FSI Skoru	0,83±1,30 ^a

^aOrtalama±Standart Sapma, ^bOrtanca [Çeyrekler Arası Fark],

- Çalışmadaki hastaların glukoz ortalaması 186,37±60,46 mg/dL olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların HbA1c ortalaması % 8,71±1,57 olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların ürenin ortanca değeri 30 [24-39] mg/dL olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların kreatinin ortanca değeri 0,77 [0,62-0,97] mg/dL olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların e-GFR ortalaması 97 [85,20-104,90] ml/dk/1.73 olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların ürik asit ortalaması 4,89±1,53 mg/dL olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların ALT ortanca değeri 23 [18-34] U/L olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların AST ortanca değeri 21 [15-28] U/L olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların ALP ortanca değeri 88 [67-103] IU/L olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların GGT ortanca değeri 27 [19-47] IU/L olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların HDL-Kolesterol ortanca değeri 40 [36-47] mg/dL olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların LDL-Kolesterol ortanca değeri 107 [92-131] mg/dL olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların total kolesterol ortanca değeri 182 [165-214] mg/dL olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların trigliserid ortanca değeri 151 [119-209] mg/dL olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların lökosit ortalaması 8,10±1,85 10³/mm³ olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların nötrofil ortanca değeri 4,82 [3,95-5,97] 10³/mm³ olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların lenfosit ortanca değeri 2,35 [1,99-2,84] 10³/mm³ olarak saptandı.
- Çalışmadaki hastaların hemoglobin ortalaması 14,06±1,53 gr/dL olarak saptandı.

Çalışmadaki hastaların hematokrit ortalaması % 42,59±4,10 olarak saptandı.

Çalışmadaki hastaların trombosit ortalaması 250,39±55,52 10³/mm³ olarak saptandı.

Çalışmadaki hastaların albümin atılım oranı ortalanca değeri 24,06 [8,79-73,61] mg/g kreatinin olarak saptandı.

Çalışmadaki hastaların HSI skoru ortalaması 44,17±6,35 olarak saptandı.

Çalışmadaki hastaların FSI skoru ortalaması 0,83±1,30 olarak saptandı.

Tablo-18: Çalışmadaki hastaların başlangıç HbA1c ile diyabet süresi ve lipid profili değerleri arasındaki korelasyon analizi

	r	P
HbA1c – Diyabet Süresi	0,444	<0,001^a
HbA1c – LDL-Kolesterol	0,054	0,683 ^b
HbA1c – HDL-Kolesterol	-0,145	0,274 ^b
HbA1c – Total Kolesterol	0,018	0,892 ^b
HbA1c – Trigliserid	0,082	0,535 ^b

r= Korelasyon Katsayısı, ^a Pearson Korelasyon, ^b Spearman Korelasyon

HbA1c ile diyabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptandı (p<0,001).

HbA1c ile LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, total kolesterol ve trigliserid arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tablo-19: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının cinsiyete göre başlangıç sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı ve nabız basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=27)	Erkek (n=32)	P
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	138,67±17,84 ^a	141,34±16,93 ^a	0,557 ^{aa}
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	84,15±9,98 ^a	84,25±8,88 ^a	0,967 ^{aa}
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	102,32±11,12 ^a	103,28±10,81 ^a	0,739 ^{aa}
Nabız Basıncı (mmHg)	54,52±14,80 ^a	57,09±11,86 ^a	0,461 ^{aa}

^aOrtalama±Standart Sapma, ^{aa}Independent T t

Çalışmadaki hastaların cinsiyete göre sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ortalama arter basıncı ve nabız basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo-20: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının cinsiyete göre başlangıç demografik özellikleri, antropometrik değerleri, biyokimyasal parametreleri, hemogram parametreleri, HSI ve FSI skorunun karşılaştırılması

	Kadın (n=27)	Erkek (n=32)	P
Yaş (yıl)	55,26±8,68 ^a	56,34±8,90 ^a	0,639 ^{aa}
Boy (santimetre)	155,48±5,84 ^a	170,94±6,26 ^a	<0,001 ^{aa}
Kilo (kg)	80,63±15,69 ^a	88,84±13,03 ^a	0,032 ^{aa}
VKİ (kg/m²)	32,26±5,71 ^a	30,39±4,10 ^a	0,029 ^{aa}
Bel çevresi (cm)	107,11±10,57 ^a	107,56±10,38 ^a	0,870 ^{aa}
Bel çevresi fazla olan hasta sayısı (NCEP ATP-III kriterlerine göre)	27 (%100)	21 (%65,6)	0,001 ^{cc}
Bel çevresi fazla olan hastalar (IDF kriterlerine göre)	27(%100)	29(%90,6)	0,243 ^{cc}
Glukoz (mg/dL)	191,67±61,22 ^a	181,91±60,41 ^a	0,541 ^{aa}
HbA1c(%)	8,63±1,52 ^a	8,78±1,63 ^a	0,718 ^{aa}
Üre (mg/dL)	26 [21-34] ^b	32 [25,25-42,50] ^b	0,058 ^{bb}
Kreatinin (mg/dL)	0,60 [0,54-0,72] ^b	0,92 [0,78-0,99] ^b	<0,001 ^{bb}
e-GFR (ml/dk/1.73 m²)	100 [91,40-108,50] ^b	86,70 [71,50-96,50] ^b	0,020 ^{bb}
Ürik Asit (mg/dL)	4,56±1,33 ^a	5,18±1,65 ^a	0,122 ^{aa}
ALT (U/L)	21 [17-28] ^b	26 [19,25-36,25] ^b	0,110 ^{bb}
AST (U/L)	20 [14-28] ^b	21,50 [17-27] ^b	0,626 ^{bb}
ALP (IU/L)	93 [66-103] ^b	82,50 [68,50-103] ^b	0,632 ^{bb}
GGT (IU/L)	24 [18-40] ^b	31 [22,50-54,75] ^b	0,094 ^{bb}
HDL-Kolesterol (mg/dL)	46,44±8,54 ^a	37 [33,25-40,75] ^b	<0,001 ^{bb}
LDL-Kolesterol (mg/dL)	124,63±42,55 ^a	101,63±28,86 ^a	0,017 ^{aa}
Total Kolesterol (mg/dL)	194 [176-230] ^b	171,66±34,67 ^a	0,003 ^{bb}
Trigliserid(mg/dL)	151 [119-212] ^b	160,41±60,52 ^a	0,676 ^{bb}

Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	8,17±2,11 ^a	8,03±1,63 ^a	0,768 ^{aa}
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	4,95±1,65 ^a	4,82 [3,98-5,49] ^b	0,790 ^{bb}
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2,53 [2,18-3,00] ^b	2,23 [1,96-2,81] ^b	0,146 ^{bb}
Hemoglobin (gr/dl)	13,03±1,32 ^a	14,92±1,11 ^a	<0,001 ^{bb}
Hematokrit (%)	39,95±3,68 ^a	44,82±2,97 ^a	<0,001 ^{bb}
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	255,96±49,86 ^a	245,69±60,26 ^a	0,484 ^{aa}
HSI Skoru	45,95±6,72 ^a	42,67±5,70 ^a	0,047 ^{aa}
FSI Skoru	0,93±1,41 ^a	0,75±1,20 ^a	0,589 ^{aa}

^aOrtalama±Standart Sapma, ^bOrtanca [Çeyrekler Arası Fark], ^{aa}Independent T test, ^{bb}Mann-U Whitney Test, ^{cc}Chi-Square Testi

Çalışmadaki hastaların cinsiyete göre yaş, bel çevresi, glukoz, HbA1c, üre, ürik asit, ALT, AST, ALP, GGT, trigliserid, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve FSI skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

NCEP ATP-III kriterlerine göre çalışmadaki kadın hastaların tamamında bel çevresi üst sınırın üstündeydi. Çalışmadaki erkek hastaların %65,6 ($n=21$)'sında bel çevresi üst sınırın üstündeydi. İki cinsiyet arasında bel çevresi yüksekliği açısından anlamlı bir fark saptandı (**$p=0,001$**). IDF kriterlerine göre ise kadın hastaların tümünde bel çevresi üst sınırın üzerindeyken, erkek hastaların %90,6 ($n=29$)'sında bel çevresi üst sınırın üzerindeydi. IDF kriterlerine göre cinsiyetler arasında bel çevresi yüksekliği açısından anlamlı farklılık görülmedi. ($p=0,243$)

Çalışmadaki kadın hastaların VKİ, e-GFR, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, total kolesterol ve HSI skorları erkeklere göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**$p=0,029$, $p=0,020$, $p<0,001$, $p=0,017$, $p=0,003$, $p=0,047$**).

Çalışmadaki erkek hastaların boy, kilo, kreatinin, hemoglobin ve hematokrit değerleri kadınlara göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**$p<0,001$, $p=0,032$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$**).

Tablo-21: Çalışmadaki Tip2DM hastalarının cinsiyete göre başlangıç VKİ'nin karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=59)	Kadın Hastalar (n=27)	Erkek Hastalar (n=32)
Normal (VKİ 18,5-24,99)	4 (%6,8)	2 (%7,4)	2 (%6,3)
Fazla kilolu (VKİ 25-29,99)	17 (%28,8)	5 (%18,5)	12 (%37,5)
1. Derece Obezite (VKİ 30-34,99)	22 (%37,3)	9 (%33,3)	13 (%40,6)
2. Derece Obezite (VKİ 35-39,99)	10 (%16,9)	7 (%25,9)	3 (%9,4)
3. Derece Obezite (VKİ > 40)	6 (%10,2)	4 (%14,8)	2 (%6,3)

Çalışmadaki hastaların %6,8'i (n=4) VKİ'ne göre normal kilolu, %28,8'i (n=17) fazla kilolu iken %37,3'ünde (n=22) 1. derece obezite, %16,9'unda (n=10) 2. derece obezite ve %10,2'sinde (n=6) 3. derece obezite vardı.

Çalışmadaki kadın hastaların %7,4'ü (n=2) VKİ'ne göre normal kilolu, %18,5'i (n=5) fazla kilolu iken %33,3'ünde (n=9) 1. derece obezite, %25,9'unda (n=7) 2. derece obezite ve %14,8'inde (n=4) 3. derece obezite vardı.

Çalışmadaki erkek hastaların %6,3'ü (n=2) VKİ'ne göre normal kilolu, %37,5'i (n=12) fazla kilolu iken %40,6'sında (n=13) 1. derece obezite, %9,4'ünde (n=3) 2. derece obezite ve %6,3'ünde (n=2) 3. derece obezite vardı.

Tablo-22: Çalışmadaki hastaların başlangıç HSI skoru ile yaş, diyabet süresi, kilo, VKİ, bel çevresi ve HbA1c değerleri arasındaki korelasyon analizi

	R	P
HSI Skoru – Yaş	-0,280	0,032^a
HSI Skoru –Diyabet Süresi	-0,064	0,632^a
HSI Skoru – Kilo	0,662	<0,001^a

HSI Skoru – VKİ	0,889	<0,001^a
HSI Skoru – Bel Çevresi	0,702	<0,001^a
HSI Skoru – HbA1c	-0,144	0,278 ^a

r= Korelasyon Katsayısı, ^a Pearson Korelasyon

HSI skoru ile kilo, VKİ ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptandı (**p<0,001, p<0,001, p<0,001**).

HSI skoru ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki saptandı (**p=0,032**).

HSI skoru ile diyabet süresi ve HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tablo-23: Çalışmadaki hastaların başlangıç FSI skoru ile yaş, diyabet süresi, kilo, VKİ, bel çevresi ve HbA1c değerleri arasındaki korelasyon analizi

	R	P
FSI Skoru – Yaş	-0,144	0,275 ^a
FSI Skoru –Diyabet Süresi	-0,066	0,621 ^a
FSI Skoru – Kilo	0,703	<0,001^a
FSI Skoru – VKİ	0,791	<0,001^a
FSI Skoru – Bel Çevresi	0,762	<0,001^a
FSI Skoru – HbA1c	-0,097	0,464 ^a

r= Korelasyon Katsayısı, ^a Pearson Korelasyon

FSI skoru ile kilo, VKİ ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptandı (**p<0,001, p<0,001, p<0,001**).

FSI skoru ile yaş, diyabet süresi ve HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tablo-24: Çalışmadaki hastaların empagliflozin öncesi ve sonrası sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı ve nabız basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Empagliflozin Öncesi	Empagliflozin Sonrası	P
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	140,12±17,25 ^a	136,88±15,47 ^a	0,086 ^{aa}
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	84,20±10,87 ^a	81,69±10,77 ^a	0,034 ^{aa}
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	102,84±10,87 ^a	100,09±11,08 ^a	0,017 ^{aa}
Nabız Basıncı (mmHg)	55,92±13,23 ^a	55,19±12,41 ^a	0,700 ^{aa}

^aOrtalama±Standart Sapma, ^{aa}Paired Sample Test

Empagliflozin tedavisi öncesi hastaların diyastolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı değerleri ile empagliflozin tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,034, p=0,017**).

Empagliflozin tedavisi öncesi hastaların sistolik kan basıncı ve nabız basıncı değerleri ile empagliflozin tedavisi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**p>0,05**).

Tablo-25: Çalışmadaki hastaların empagliflozin öncesi ve sonrası antropometrik değerleri, biyokimyasal parametreleri, hemogram parametreleri ve HSI, FSI skorlarının karşılaştırılması

	Empagliflozin Öncesi	Empagliflozin Sonrası	P
Kilo (kg)	85,08±14,77 ^a	82,76±14,86 ^a	<0,001 ^{aa}
VKİ (kg/m²)	31,71±5,06 ^a	29,96 [27,56-33,30] ^b	<0,001 ^{bb}
Bel çevresi (cm)	107,36±10,38 ^a	104,24±9,85 ^a	0,004 ^{aa}
Glukoz (mg/dL)	186,37±60,46 ^a	136 [117-162] ^b	<0,001 ^{bb}
HbA1c(%)	8,71±1,57 ^a	7,10 [6,70-8,00] ^b	<0,001 ^{bb}
Üre (mg/dL)	30 [24-39] ^b	31 [26-40] ^b	0,374 ^{bb}
Kreatinin (mg/dL)	0,77 [0,62-0,97] ^b	0,77 [0,65-0,93] ^b	0,339 ^{bb}
e-GFR(ml/dk/1.73 m²)	97 [85,20-104,90] ^b	98,60 [80,50-104,40] ^b	0,487 ^{bb}

Ürik Asit (mg/dL)	4,89±1,53 ^a	4,35±1,23 ^a	0,001 ^{aa}
ALT (U/L)	23 [18-34] ^b	22 [16-29] ^b	0,004 ^{bb}
AST (U/L)	21 [15-28] ^b	17 [15-21] ^b	0,003 ^{bb}
ALP (IU/L)	88 [67-103] ^b	79 [66-97] ^b	0,049 ^{bb}
GGT (IU/L)	27 [19-47] ^b	25 [15-35] ^b	<0,001 ^{bb}
HDL-Kolesterol (mg/dL)	40 [36-47] ^b	40 [35-46] ^b	0,569 ^{bb}
LDL-Kolesterol (mg/dL)	107 [92-131] ^b	101 [79-114] ^b	0,054 ^{bb}
Total Kolesterol (mg/dL)	182 [165-214] ^b	167 [152-186] ^b	0,023 ^{bb}
Trigliserid (mg/dL)	151 [119-209] ^b	141 [96-208] ^b	0,308 ^{bb}
Lökosit (10 ³ /mm ³)	8,10±1,85 ^a	8,29±2,24 ^a	0,350 ^{aa}
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	4,82 [3,95-5,97] ^b	4,65 [3,78-5,59] ^b	0,982 ^{bb}
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	2,35 [1,99-2,84] ^b	2,56±0,76 ^a	0,245 ^{bb}
Hemoglobin (gr/dL)	14,06±1,53 ^a	14,52±1,65 ^a	<0,001 ^{aa}
Hematokrit (%)	42,59±4,10 ^a	43,69±4,55 ^a	0,008 ^{aa}
Trombosit (10 ³ /mm ³)	250,39±55,52 ^a	255,20±75,93 ^a	0,446 ^{aa}
AAO(mg/g kreatinin)	24,06 [8,77-73,48] ^b	20,57 [8,98-59,61] ^b	0,040 ^{bb}
HSI Skoru	44,17±6,35 ^a	42,95±6,18 ^a	0,023 ^{aa}
FSI Skoru	0,83±1,30 ^a	0,55±1,19 ^a	0,038 ^{aa}

^aOrtalama±Standart Sapma, ^bOrtanca [Çeyrekler Arası Fark], ^{aa}WilcoxonTest, ^{bb}PairedSample Test

Empagliflozin tedavisi öncesi hastaların kilo, VKİ, bel çevresi, glukoz, HbA1c, ürik asit, AST, ALT, ALP, GGT, total kolesterol, hemoglobin, hematokrit, albümin atılım oranı, HSI skoru ve FSI skoru değerleri ile empagliflozin tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001, p<0,001, p=0,004, p<0,001, p<0,001, p=0,001, p=0,003, p=0,004, p=0,049, p<0,001, p=0,023, p<0,001, p=0,008, p=0,040, p=0,023, p=0,038**).

Empagliflozin tedavisi öncesi hastaların üre, kreatinin, e-GFR, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri ile empagliflozin tedavisi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05)

Tablo-26: Empaglifozin kullanan Tip2DM hastalarının Δ HSI skoru ile Δ kilo, Δ VKİ, Δ bel çevresi ve Δ HbA1c parametrelerinin korelasyon analizi

	R	P
ΔHSI Skoru – Δkilo	0,373	0,004
ΔHSI Skoru – ΔVKİ	0,472	<0,001
ΔHSI Skoru – ΔBel Çevresi	0,285	0,029
ΔHSI Skoru – ΔHbA1c	0,017	0,898

r=Spearman Korelasyon Katsayısı

HSI skoru değişimi ile kilo değişimi, vücut kitle indeksi değişimi ve bel çevresi değişimi arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (**p=0,004, p<0,001, p=0,029**).

HSI skoru değişimi ile HbA1c değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Tablo-27: Empaglifozin kullanan Tip2DM hastalarının Δ FSI skoru ile Δ kilo, Δ VKİ, Δ bel çevresi ve Δ HbA1c parametrelerinin korelasyon analizi

	R	P
ΔFSI Skoru – Δkilo	0,264	0,043
ΔFSI Skoru – ΔVKİ	0,372	0,004
ΔFSI Skoru – ΔBel Çevresi	0,239	0,068
ΔFSI Skoru – ΔHbA1c	0,193	0,142

r=Spearman Korelasyon Katsayısı

FSI skoru değişimi ile kilo değişimi ve vücut kitle indeksi değişimi arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (**p=0,043, p=0,004**).

FSI skoru değişimi ile bel çevresi değişimi ve HbA1c değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

5.TARTIŞMA

Tip 2 diyabetes Mellitus dünyada diyabetin en sık görülen tipi olup, tüm diyabetlilerin yaklaşık %90-95 ini oluşturmaktadır(3).

Tip 2 diyabetin sıklıkla 45 yaş sonrası görüldüğü bilinmektedir(57). Shaw ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada tüm dünyada diyabetli hasta sayısının en çok 40-59 yaş grubunda olduğu bildirilmiştir(58). Çalışmamızdaki hastalarda yaş ortalaması $55,85 \pm 8,74$ yıl olarak hesaplandı. TURDEP-II çalışmasında kadınlarda diyabet sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir(10). Literatürden farklı olarak çalışmamıza katılan hastaların 32 si (%54,2) erkek ve 27 si (%45,8) kadındı.

PURE çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye’de tedavi altındaki hastaların HbA1c ortalaması %8.3 olarak bulunmuştur(59). Strom Williams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 diyabetli hastaların HbA1c ortalaması 7.8 ± 1.9 , erkeklerin ortalaması 7.8 ± 1.9 iken kadınlardaki ortalama ise 7.9 ± 1.9 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış(60). Bizim çalışmamızda ise HbA1c ortalaması $8,71 \pm 1,57$ bulundu, erkeklerde $8,78 \pm 1,63$, kadınlarda ise $8,63 \pm 1,52$ olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Verma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c seviyelerinin diyabet süresi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gösterilmiş(61). Çalışmamızda da benzer şekilde HbA1c ile diyabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptandı ($p < 0,001$).

TURDEP-II çalışmasında Türkiye’de bilinen diyabetlilerin diyabet süresinin ortalama 6.8 yıl olduğu gösterilmiştir. Diyabetlilerin %50 sinde genel obezite, %71.4 ünde santral obezite, %53 ünde hipertansiyon, %32 sinde ise hem hipertansiyon hem obezite mevcuttur(10). Çalışmamızda ortalama diyabet süresi $6,03 \pm 4,94$ yıl olarak daha kısa olarak bulundu. Çalışmamızdaki hastaların %64.4 ünde obezite, NCEP ATP-III kriterlerine göre bakıldığında kadın hastaların tamamında santral obezite, erkek hastaların ise %65.6 sında santral obezite saptandı. Hastaların cinsiyete göre bel çevresi değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, bel çevresi yüksekliği açısından anlamlı fark görüldü ($p=0,001$). IDF kriterlerine göre değerlendirildiğinde ise kadınların tamamında bel çevresi sınırın üzerindeyken, erkeklerin ise %90,6 ında bel çevresi sınır değerin üzerinde görüldü. Cinsiyetler arasında bel çevresi yüksekliği açısından anlamlı fark görülmedi($p=0,243$).

Hsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %82.9 unda hipertansiyon, %74.3 dislipidemi ve %48.6 sında koroner arter hastalığı mevcut olduğu gösterilmiş(62). Bizim çalışmamızda ise hastaların %100'ünde dislipidemi, %78'inde hipertansiyon, %15,3'ünde koroner arter hastalığı mevcuttu. Çalışmamızda koroner arter hastalığının literatüre oranla daha düşük bulunmasının ortalama diyabet süresinin de daha kısa olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Agrawal ve arkadaşlarının yaptığı tip2DM'li hastalarda mikrovasküler komplikasyonların prevalansını inceleyen çalışmada nefropati %30.2, retinopati 32.5% ve periferik nöropati 26.8% olarak bulunmuş(63). Çalışmamızdaki hastaların ise %54,2'sinde (n=32) diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar, %42,4'ünde (n=25) diyabetik nefropati, %20,3'ünde (n=12) diyabetik periferik nöropati, %8,5'inde (n=5) diyabetik retinopati saptandı. Çalışmamızda retinopati sıklığının nefropatiye oranla düşük görülmesinin çalışmamıza e-GFR<60 altındaki hastaların dahil edilmemesi ve aşık proteinürili hastaların az sayıda olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Hastaların lipid profili incelendiğinde düşük HDL olanlar ; 41 (%69,5); kadın hastaların 18 i (%66,7) : HDL-Kolesterol < 50 mg/dL, erkek hastaların 23 ü (%71,9):HDL-Kolesterol < 40 mg/dL olup düşük HDL-K en sık görülen dislipidemi idi. LDL-Kolesterol > 100 mg/dL olanlar 35 (%59,3), Trigliserid > 150 mg/dL olanlar 30 (%50,8) olarak bulundu.

Çalışmamızdaki hastalar cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınların yaş ortalaması 55,26±8,68 , erkeklerin yaş ortalaması 56,34±8,90 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların bel çevresi, glukoz, HbA1c, trigliserid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kadın hastalarda HDL-K düzeylerinin ortalaması 46,44±8,54 mg/dL, total kolesterol düzeyleri ortanca değer 194 [176-230] mg/dL, LDL-K düzeylerinin ortalaması 124,63±42,55 mg/dL, erkek hastaların HDL-K düzeylerinin ortanca değer 37 [33,25-40,75] mg/dL, total kolesterol düzeyleri ortalaması 171,66±34,67 mg/dL, LDL-K düzeylerinin ortalaması 101,63±28,86 mg/dL saptanmış olup HDL-Kolesterol, total kolesterol, LDL-Kolesterol erkeklere göre yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı.

Begum ve arkadaşlarının HbA1c ile lipid profili arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları çalışmada diyabetli hastalarda daha yüksek serum Trigliserid, Total kolesterol ve LDL-K seviyeleri ile daha düşük serum HDL-K seviyesi saptanmış, HbA1c ile serum TG,TK ve HDL-K arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanırken (p<0.05), diyabetli hastalarda HbA1c ile serum LDL

seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamış(64). Çalışmamızda ise HbA1c ile LDL-Kolesterol, HDL-Kolesterol, total kolesterol ve trigliserid arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Uluslararası Diyabet Tedavi Pratikleri Kayıt çalışması (IDMPS) nın Türkiye 5.Dönem sonuçlarına göre tip2DM'li hastaların %52 sinin yalnızca OAD, %29 unun OAD ve insülin kombinasyon tedavisi , %18 hastanın ise sadece insülin tedavisi aldığı bildirilmiştir. OAD tedavisi alan hastaların %47 si tek OAD ile %36 sı iki OAD kombinasyonu ile %16 sı ise ikiden fazla OAD kombinasyon tedavisi almaktaydı(65). Çalışmamızdaki diyabetli hastaların 59'u (%100) metformin, 19 u (%32,2) DPP-4 inhibitörü, 14 ü (%23,7) sülfonilüre, 2 si (%3,4) pioglitazon, 20 si (%33,9) insülin tedavisi almaktaydı. Çalışma grubunda tek OAD kullanan hastaların sayısı 34 (%57,6), iki OAD kullananların sayısı 15 (%25,4), 3 ve üzeri OAD kullanan hastaların sayısı 10 (%16,9), OAD ve insülin kombinasyonu kullananların sayısı 20 (%33,9) idi. İnsülin kullanan hastaların daha az olmasının nedeni çalışmamıza e-GFR>60 üzerindeki hastaların dahil edilmiş olması olabilir.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenidir. Hastalığın genel popülasyondaki prevalansının %25-30, tip2DM tanılılarda ise %45-75'e ulaştığı bilinmektedir (4,5). ADA ve EASD tarafından tüm tip2DM tanılı hastaların NAYKH açısından taranması önerilmektedir. Bu nedenle de NAYKH tanı ve taramasında biyopsi alternatifi olabilecek basit, kolay uygulanabilen, non invaziv testler geliştirilmektedir(6).

HSI skorunun 36'nın üzerindeki değerlerde %92,4 özgüllükle NAYKH saptadığı , ayrıca 30'un altındaki değerlerde HSI'nin %93,1 duyarlılıkla NAYKH tanısını dışladığı bulunmuştur(6). FSI skoru için ise prediktif ve ayırt edici değerler 0,8421(%95 GA: 0.8314—0.8527) ve 0,7093 (%95 GA: 0,6863-0,7322) olarak bildirilmiştir (66).

Çalışmamızdaki hastaların HSI skoru ortalaması $44,17\pm6,35$, FSI skoru ortalaması $0,83\pm1,30$ olarak saptandı. Çalışmamızdaki diyabetli kadın hastaların HSI skoru $45,95\pm6,72$, erkeklerin HSI skoru $42,67\pm5,70$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,047$). Cinsiyete göre değerlendirilen FSI skorlarında ise anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Çalışmadaki kadın hastaların ALT ortanca değeri 21 [17-28] (U/L), erkeklerin ALT ortanca değeri 26 [19,25-36,25] (U/L) olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). HSI skoru ile kilo, VKİ ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). HSI skoru ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki

saptandı ($p=0,032$). HSI skoru ile diyabet süresi ve HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). FSI skoru ile kilo, VKİ ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). FSI skoru ile yaş, diyabet süresi ve HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde 10 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş, SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin, dapagliflozin, luseogliflozin ve ipragliflozin) alan hastalarda diğer oral antidiyabetiklerle tedavi edilen hastalara kıyasla serum ALT seviyelerinde önemli ölçüde düşüş görülmüş, AST seviyeleri ve FIB-4 skorlarında da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmış olup NAYKH olan tip 2 diyabet hastalarında SGLT-2 inhibitörü kullanımının karaciğer fibrozisini iyileştirdiği düşünülmüştür(67). Shao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 yıl süreyle empagliflozin veya dapagliflozin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum ALT seviyelerine bakıldığında, ortalama ALT değişikliği -5.0 U/L (-6.4 , -3.5), başlangıçta ALT seviyeleri normal aralığın üst limiti ve daha altında olanlarda ALT değişikliği 1.6 U/L (-0.1 , 3.4), başlangıç serum ALT düzeyi normal aralığın üst limitinden yüksek olanların ALT değişikliği ise -26.5 U/L (-28.6 , -24.3) olarak saptanmış, (Erkeklerde üst limit 50 U/L, kadınlarda ise 35 U/L olarak baz alınmış). SGLT-2 inhibitörleri ile tedavinin özellikle yüksek ALT seviyesi olanlarda ALT düzeylerinde belirgin iyileşme sağladığı görülmüş(68). Çalışmamızda empagliflozin tedavisi sonrası hastaların ALT, AST seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü ($p=0,004$, $p=0,003$).

Coelho ve arkadaşlarının 20 randomize klinik çalışma ile yaptıkları meta analizde tip 2 diyabet tanılı NAYKH tanısı olan veya olmayan hastalarda en az 8 hafta SGLT-2 inhibitörü ile tedavi alan grup ile plasebo veya diğer oral antidiyabetikleri alan grup kıyaslanmış, SGLT-2 inhibitörü alan grupta serum ALT seviyelerinde (-7.43 U/L, (-12.14 , -2.71), $p<0.01$), serum AST seviyelerinde (-2.83 U/L, [-4.71 , -0.95], $p<0.01$) ve serum GGT değerlerinde (-8.21 U/L, [-9.52 , -6.91], $p<0.01$), anlamlı derecede düşüş saptanmış, total plazma bilirubin değerlerinde ise anlamlı artış (8.19% [0.79 , 15.59], $p<0.01$) görülmüş. SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi karaciğer yağlanması azalma (-3.39% [-6.01 , -0.77], $p<0.01$) ile ilişkilendirilmiş(69). Hastalarımızın 12 haftalık tedavi sonrasında yapılan ölçümlerinde serum ALT, AST, ALP, GGT değerlerinde anlamlı düşüş saptandı.

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi HSI skoru $44,17 \pm 6,35$, tedavi sonrasında $42,95 \pm 6,18$ hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ($p=0,023$). HSI skoru değişimi ile kilo değişimi, vücut kitle indeksi değişimi ve bel çevresi değişimi arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,004$, $p<0,001$, $p=0,029$). HSI skoru değişimi ile HbA1c değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). FSI skoru tedavi öncesi $0,83 \pm 1,30$, tedavi sonrası ise $0,55 \pm 1,19$ olup istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p=0,038$). FSI skoru değişimi ile kilo değişimi ve vücut kitle indeksi değişimi arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,043$, $p=0,004$). FSI skoru değişimi ile bel çevresi değişimi ve HbA1c değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Mirabelli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SGLT-2 inhibitörleri (empagliflozin, dapagliflozin ve canagliflozin) ile tedavi edilen hastalarda bazal değere göre %12 azalma ile %0.9 HbA1c düşüşü ve açlık plazma glukozunda anlamlı derecede azalma ($p<0.001$) görülmüş. Ayrıca vücut ağırlığında azalma ($p<0.008$) ve diastolik kan basıncında anlamlı ölçüde düşüş ($p=0.004$) saptanmış(70). Scheen ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da metformin tedavisi ile hedefte olmayan hastalarda 2. ilaç olarak SGLT-2 inhibitörleri veya DPP-4 inhibitörleri kullanımında HbA1c düşüşü karşılaştırılmış olup SGLT-2 inhibitörleri grubunda $-0.80 \pm 0.20\%$, DPP-4 inhibitörleri grubunda ise $-0.71 \pm 0.23\%$ düşüş saptanmış. Bazal HbA1c ortalaması $< \%8$ olanlarda ise HbA1c düşüş ortalaması SGLT-2 inhibitörleri ile $-0.735 \pm 0.17\%$, DPP-4 inhibitörleri ile $0.62 \pm 0.16\%$ olup anlamlı fark görülmüş ($p = 0.0117$). Bazal HbA1c $\geq \%8$ olduğunda ise iki grup arasındaki bu fark ortadan kalkmıştır($p=0.2756$). HbA1c düşüşü ile bazal değerler arasındaki bu ilişkinin SGLT-2 inhibitörlerinde hafif derecede daha güçlü olduğu sonucuna varılmış (71). Bizim çalışmamızda mevcut tedavilerine SGLT-2 inhibitörü eklenen hastalarda açlık plazma glukozu ve HbA1c değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü ($<0,001$). Tedavi öncesi hastaların ortalama HbA1c $\% 8,71 \pm 1,57$ olup 12 haftalık tedavi sonrasında HbA1c ortanca değeri $\%7,10$ [6,70-8,00] olarak görüldü. HbA1c düşüşünde SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile birlikte hastaların poliklinik kontrolüne çağırılması ve takiplerinin hastaların yaşam tarzı değişikliği ve uyumunu artırmasının da etkisi olduğu düşünüldü.

Lee ve arkadaşlarının biyopsi ile kanıtlanan NASH tanısı almış tip2DM tanılı hastalarla yaptıkları çalışmada 24 hafta empagliflozin tedavisi sonrası hastaların VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmış(72). Bizim

çalışmamızda da empagliflozin tedavisi öncesi hastaların kilo, VKİ, bel çevresinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü. Hastaların empagliflozin tedavisi öncesi sistolik kan basıncı $140,12 \pm 17,25$ mmHg, diyastolik kan basıncı $84,20 \pm 10,87$ mmHg, ortalama arter basıncı $102,84 \pm 10,87$ mmHg, 12 haftalık tedavi sonrası ise sistolik kan basıncı $136,88 \pm 15,47$ mmHg, diyastolik kan basıncı $81,69 \pm 10,77$ mmHg, ortalama arter basıncı $100,09 \pm 11,08$ mmHg olup hastaların tedavi öncesi diyastolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı değerleri ile empagliflozin tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p=0,034$, $p=0,017$). Empagliflozin tedavisi öncesi hastaların sistolik kan basıncı ve nabız basıncı değerleri ile empagliflozin tedavisi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızdaki tedavi süresinin daha kısa olması veya hasta sayımızın kısıtlılığı nedeniyle hastaların sistolik kan basıncı değerlerinde düşüş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Kahl ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise empagliflozin tedavisi ile plasebo alanların 24 hafta süre sonundaki karaciğer yağ içeriği, kilo ölçümleri kıyaslanmış. Plaseboya göre empagliflozin tedavisi alan hastalarda 2.5 kg kilo kaybı (-3.7 , -1.4 kg, $p<0.001$) gözlenmiş(73). Kurinami ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da empagliflozin tedavisi ile hastaların vücut ağırlığı ve total vücut yağ yüzdesi değişikliğine bakılmış, 4 hafta sonunda vücut ağırlığında 1.04 ± 1.18 kg azalma ($p<0.01$), total yağ kitlesinde 0.62 ± 1.19 kg azalma ($p<0.01$) ve vücut yağ yüzdesinde $\%0.4 \pm 1.4$ ($p<0.01$) azalma olduğu görülmüş(74). Çalışmamızda hastaların tedavi sonrası VKİ, kilo ölçümlerinde anlamlı düşüş görülmüş olup vücut yağ oranı ölçümü yapılamadığından vücut yağ yüzdesi ve total yağ kitlesinde anlamlı düşüş olup olmadığı bilinmemektedir.

Hayashi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada sitagliptin ($n=40$) ile dapagliflozin ($n=40$) tedavisi alan hasta grupları karşılaştırılmış; dapagliflozin alan grupta anlamlı derecede kilo kaybı, sistolik kan basıncı düşüşü, plazma trigliserid ve transaminazlarda düşüş görülürken adiponektin seviyesinde artış gözlenmiş. Sitagliptin alan grupta ise bu ölçümlerde anlamlı değişiklik görülmemiş. Dapagliflozin grubunda HDL kolesterol ve apo A1 seviyeleri artarken LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmamış. Dapagliflozin LDL konsantrasyonunu değiştirmezken potent aterojenik olan sd LDL seviyesini $\%20$ düşürmüş, düşük aterojenitesi olan lb LDL seviyesini ise $\%18$ artırdığı görülmüş. LDL düzeyi

dapagliflozin ile artan 20 hastada ise lb LDL düzeyinde %53 artış saptanmış. LDL kolesterol seviyelerindeki artışın düşük aterojenitesi olan lb LDL konsantrasyonundaki artıştan kaynaklandığı düşünülmüş. Dapagliflozin HDL3 düzeylerini etkilemezken HDL2 seviyesini %18 artırmış sitagliptin ise plazma lipid ve lipoprotein alt tiplerinde anlamlı değişikliğe sebep olmamış(75). Çalışmamızda ise HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, hastaların total kolesterol tedavi sonrası değerlerinde anlamlı düşüş görüldü ($p=0,023$).

Javed ve arkadaşlarının PKOS'lu hastalarda metformin ve empagliflozin verilen hastaların antropometrik ölçümleri, vücut yağ oranları ve metabolik, hormonal parametrelerin kıyaslandığı çalışmada ise empagliflozin alan hastaların kilo ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış (empagliflozin: $-1.4 \pm 3.2\%$ vs metformin: $1.2 \pm 2.3\%$; $P = 0.006$), VKİ (empagliflozin: $-1.4 \pm 3.2\%$ vs metformin: $1.1 \pm 2.2\%$; $P = 0.006$) ve bel çevresi ölçümlerinde de (empagliflozin: $-1.6 \pm 2.8\%$ vs metformin: $0.2 \pm 2.1\%$; $P = 0.029$) anlamlı fark görülmüş ancak 12 haftalık tedavi sonrasında metformin ve empagliflozin alan grupta lipid profili ve insülin direnci, androgen seviyeleri gibi hormonal parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamış(76). Çalışmamızdaki hastaların mevcut metformin tedavisine SGLT-2 inhibitörü tedavisi eklenmiş olup tedavi öncesi hastaların ortalama ağırlığı $85,08 \pm 14,77$ kg, tedavi sonrası $82,76 \pm 14,86$ kg olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Hastaların VKİ değerlerinde benzer şekilde tedavi öncesi ortalama değeri $31,71 \pm 5,06$ kg/m^2 tedavi sonrası ortalama değeri $29,96$ [$27,56-33,30$] kg/m^2 olup istatistiksel anlamlı düşüş görüldü. Çalışmadaki hastaların bel çevresi ölçümlerinde ise tedavi öncesi ortalama $107,36 \pm 10,38$ cm, tedavi sonrası ortalama $104,24 \pm 9,85$ cm olup istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü.

SGLT-2 inhibitörleri tübüler epitel hücrelerinin lümen membranında artan bir ürik asit değişimi ile birlikte idrarda sürekli glikoz kaybına yol açar, bu da daha sonra artan ürik asit atılımına ve daha düşük serum ürik asit seviyelerine neden olur (77). Hussain ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada empagliflozin ve dapagliflozin tedavisi alan 35 tip 2 diyabet hastası ile SGLT-2 inhibitörleri dışındaki oad tedavilerine devam edilen 35 tip 2 dm hastasının 4 haftalık tedavi sonrasındaki serum ürik asit seviyeleri kıyaslandığında SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi alan grupta serum ürik asit seviyelerinin 7.5 ± 2.5 mg/dl den 6.3 ± 0.8 mg/dl ye anlamlı olarak azaldığı saptanmış($p=0.001$)(78). Bizim çalışmamızda benzer olarak empagliflozin tedavisi ile serum ürik

asit seviyelerinin $4,89 \pm 1,53$ mg/dl den $4,35 \pm 1,23$ mg/dl ye istatistiksel anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p=0,001$). Çalışmamız, hastanemizde 24 saatlik idrar ürik asit ölçümü yapılamadığından serum ürik asit seviyesindeki değişiklik ile 24 saatlik idrar volümü, glukoz ve ürik asit atılımı arasındaki ilişkiyi açıklamada yetersiz kalmıştır.

Qu ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde tip 2 diyabet ve kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalarda canagliflozin veya empagliflozin tedavisi ile hemoglobin seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yükselme (0.70 , $0.59-0.82$, $p < 0.0001$) saptanmış, tedavi sonrasında hematokrit seviyelerinde de anlamlı yükselme (0.72 , $0.55-0.90$, $p < 0.05$) görülmüş(79). Hemoglobin ve hematokritteki bu artışın SGLT-2 inhibitörü ilişkili diürez ve natriüreze bağlı plazma volümündeki azalmaya bağlı olabileceği gibi renal korteksin tübüler interstisyel alanındaki hipoksi ve oksidatif stresin iyileşmesi, interstisyel fibroblast benzeri hücreler tarafından eritropoetin(EPO) üretiminin artışı ile demir biyoyararlanımı ve kullanımının artmasına sebep olan hepsidinin inhibisyonu ile gerçekleştiği düşünülmektedir (80). Çalışmamızda hastaların tedavi sonrası hemoglobin, hematokrit değerlerinde literatürle benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p<0,001$, $p=0,008$). Empagliflozin tedavisi öncesi hastaların üre, kreatinin, e-GFR değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında ise anlamlı değişiklik görülmedi($p>0,005$). Tedavi sonrası gördüğümüz hemoglobin, hematokrit değerlerindeki bu anlamlı yükselme EPO üretiminin artışı veya hepsidinin inhibisyonu ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Cherney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 diyabet tanılı mikroalbuminüri ve makroalbuminüri mevcut olan hastalarda 24 haftalık empagliflozin tedavisi sonrası plaseboya kıyasla mikroalbuminüri olan hastalarda üriner albumin kreatinin atılım oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma (-32% , $p < 0.001$), makroalbuminüri mevcut olanlarda üriner albumin kreatinin atılım oranında anlamlı düşüş (-41% , $p < 0.001$) saptanmış. Empagliflozinin üriner albumin kreatinin atılım oranı düşürücü etkisi HbA1c, SKB ya da kilodaki iyileşme ile ilişkili olan SGLT-2 inhibisyonu ile açıklanamamış (81). Bizim çalışmamızda da albumin atılım oranlarında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p=0,040$).

Sonuç olarak çalışmamızda 12 haftalık empagliflozin tedavisi ile NAYKH açısından tip 2 diyabetli hastaların taramasında kullanılabilecek olan hepatosteatoz skorlarından HSI ve FSI skoru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi. Çalışmamızdaki kısıtlayıcı faktör hasta

sayımızın az olması ve tedavi süremizin kısa olmasıydı. Çalışmanın eksiği ise hastalarımızın hepatosteatoz açısından radyolojik görüntüleme veya biyopsi ile kanıtlanan NAYKH varlığının olmaması ve tedavi sonrası radyolojik olarak hepatosteatoz derecesinin değişikliğinin belirlenememiş olmasıdır.

Tip 2 diyabet tedavisinde ADA 2021 kılavuzunda metforminden sonra ilk seçenek olarak önerilmekte olan SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik kontrolü sağlama dışında renoprotektif ve kardiyoprotektif etkileri ile birlikte hepatosteatoz ve karaciğer fibrozisini azaltıcı etkileri de gündeme gelmektedir. NAYKH diyabetli hastalarda kronik karaciğer hastalığı ve HCC ye gidişin yanı sıra artmış kardiyovasküler mortalite ile de ilişkili olan bir komplikasyondur. Bu nedenle de hastaların hem erken tanınması hem de etkin tedavisi için yapılacak daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUÇ

Empagliflozin ile 12 haftalık tedavi sonrasında hastaların kilo, VKİ, bel çevresi, glukoz, HbA1c, ürik asit, AST, ALT, ALP, GGT, albumin atılım oranı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. NAYKH taraması için kullanılabilen HSI ve FSI skorlarında da anlamlı düşüş görüldü. Lipid profilinde ise total kolesterol değerlerinde anlamlı düşüş görülürken HDL-K, LDL-K ve TG düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmedi. Sistolik kan basıncı değerlerinde 12 hafta sonunda düşüş olmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi, diyastolik kan basıncında ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı.

SGLT-2 inhibitörleri ile tedavinin glisemik kontrol ve metabolik parametrelerdeki iyileşme etkilerine ek olarak hepatosteatozu da iyileştirebileceği ve karaciğer fibrozisine gidişi azaltabileceği düşünülmektedir. Bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Kerner, W., & Brückel, J. (2014). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 122(07), 384–386.
2. IDF Diabetes Atlas. 10th Edition: International Diabetes Federation: 2021.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1): S81–S90
4. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73–84.
5. Kim, H.; Lee, D.S.; An, T.H.; Park, H.-J.; Kim, W.K.; Bae, K.-H.; Oh, K.-J. Metabolic Spectrum of Liver Failure in Type 2 Diabetes and Obesity: From NAFLD to NASH to HCC. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4495.
6. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42:503–508.
7. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT Inhibitors in Management of Diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2013) 1(2):140–51.
8. Temd Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, 2020;15-29.
9. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 2009. *Diabetes Care*, 33(Supplement_1), S62–S69.
10. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N ve ark. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2 (TURDEP-2) ön sonuçları.
11. American Diabet Association. Standarts of Medical Care in Diabetes-2011, *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 1):11-61.
12. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı ve Tedavi İzlem Kılavuzu, 2015;
13. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Lernmark Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17016.
14. Paolo Pozzilli, Umberto Di Mario. *Diabetes Care* 2001 Aug; 24(8): 1460-1467.
15. Mahler, R. J., & Adler, M. L. (1999). Type 2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(4), 1165–1171.
16. DeFronzo, R.A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58 (4), 773-795
17. Yki-Jaervinen H. Insulin Resistane in Type 2 Diabetes. In: Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes*, 3rd Ed, Oxford: Blackwell Science, 2003;Ch. 22. p22.1-22.19.
18. Florez JC. Clinical review: the genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4633-4642
19. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:S20–S23.

20. Anık, A., Çatlı, G., Abacı, A., & Böber, E. (2015). Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 28(3-4)
21. Delvecchio, M., Pastore, C., & Giordano, P. (2020). Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Therapy*.
22. Metzger BE, Coustan DR (Eds.): Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 2):B1– B167, 1998
23. Gestational Diabetes Mellitus. (2003). *Diabetes Care*, 27(Supplement 1), S88–S90.
24. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019;15-32
25. N Dinççağ : İç Hastalıkları Dergisi, 2011;18: 181-223
26. Türk Diyabet Vakfı Diyabet Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2019
Erişim:https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf
27. O'Hagan, C., De Vito, G. & Boreham, C.A.G. Exercise Prescription in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Sports Med* 43, 39–49 (2013).
28. Blonde, L. (2010). Current Antihyperglycemic Treatment Guidelines and Algorithms for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*, 123(3), S12–S18.
29. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, 44(Supplement 1), S73–S84.
30. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020;81-127.
31. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*, 44(Supplement 1), S111–S124.
32. Gerich, J. E. (2002). Is Reduced First-Phase Insulin Release the Earliest Detectable Abnormality in Individuals Destined to Develop Type 2 Diabetes? *Diabetes*, 51(Supplement 1)
33. Hasan, F.M., Alsahli, M., Gerich, J.E. (2014), SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes, *Diabetes Res Clin Pract*, 104, 297-322.
34. Chin, E., Zhou, J., Bondy, C. (1993), Anatomical and developmental patterns of facilitative glucose transporter gene expression in the rat kidney, *J Clin Invest*, 91(4): 1810-1815
35. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. 2005. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 54:3427–34
36. Vallon V, Thomson SC. 2012. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu. Rev. Physiol.* 74:351–75
37. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT2 inhibitors beyond increased glucosuria : a review of clinical evidence *Diabetes Metab* 2014;40:S4-S11.
38. Fioretto, P., Zambon, A., Rossato, M., Busetto, L., & Vettor, R. (2016). SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care*, 39(Supplement 2), S165–S171.
39. Vallon, V. (2015). The Mechanisms and Therapeutic Potential of SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus. *Annual Review of Medicine*, 66(1), 255–270.
40. Beatrice C. Lupsa & Silvio E. Inzucchi. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits *Diabetologia* 61 2018; 2118–2125.

41. Türkiye Diyabet Vakfı NASH Çalıştayı Sonuç Raporu ,2018;10-37.
42. Bellentani, S., Scaglioni, F., Marino, M., & Bedogni, G. (2010). Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases*, 28(1), 155–161.
43. Tomic D, Kemp WW, Roberts SK. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(10):1103–1115.
44. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): current concepts. *Curr Pharm Des*. 2018;24 (38):4574–4586.
45. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004;14(5):635–637.
46. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. 2018;41(8):1801–1808.
47. Tobita H, Sato S, Miyake T, et al. Effects of Dapagliflozin on body composition and liver tests in patients with nonalcoholic steato hepatitis associated with type 2 diabetes mellitus: a prospective, openlabel, uncontrolled study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017;87:13–19.
48. Sonsuz A , Baysal B, Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit;Güncel gastroeneteroloji 15/2.
49. Gharaibeh, N. E., Rahhal, M.-N., Rahimi, L., & Ismail-Beigi, F. (2019).SGLT-2 inhibitors as promising therapeutics for non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiology, clinical outcomes, and future directions. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 12, 1001–1012.
50. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2036–2041.
51. Morgan ES, Tai L-J, Pham NC, et al. Antisense inhibition of glucagon receptor by IONIS-GCGR rx improves type 2 diabetes without increase in hepatic glycogen content in patients with type 2 diabetes on stable metformin therapy. *Diabetes Care*. 2019;42:4.
52. Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol*. 2013;715(1–3):246–255.
53. Tang L, Wu Y, Tian M, et al. Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;313:563–576.
54. Itani T, Ishihara T. Efficacy of canagliflozin against nonalcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study. *Obes Sci Pract*. 2018;4(5):477–482
55. Kuchay, M. S., Krishan, S, Mishra, S. K., Farooqui, K. J., Singh, M. K., Wasir, J. S., Mithal, A. (2018). Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*, 41(8), 1801–1808.
56. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2016;47:1072–1078.

57. Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/type2.html>
58. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan;87(1):4-14.
59. Oğuz A, Telci Çaklılı Ö, Tümerdem Çalık B, Pure Investigators. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2018; 46(7): 613-623
60. Strom Williams JL, Lynch CP, Winchester R, Thomas L, Keith B, Egede LE. Gender Differences in Composite Control of Cardiovascular Risk Factors Among Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, (2014). 16(7), 421–427.
61. Verma M, Paneri S, Badi P, Raman PG. Effect of increasing duration of diabetes mellitus type 2 on glycated hemoglobin and insulin sensitivity. *Indian J Clin Biochem.* 2006 Mar;21(1):142-6.
62. Hsu J, Wang CY, Su MM, Lin LY, Yang WS. Effect of Empagliflozin on Cardiac Function, Adiposity, and Diffuse Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Scientific Reports*, (2019). 9(1), 15348
63. Agrawal, R., et al. "Prevalence of micro and macrovascular complications and their risk factors in type-2 diabetes mellitus." *JAPI* 62 (2014): 505.
64. Begum A, Irfan SR, Hoque MR, et al. Relationship between HbA1c and Lipid Profile Seen in Bangladeshi Type 2 Diabetes Mellitus Patients Attending BIRDEM Hospital: A Cross-Sectional Study. *Mymensingh Medical Journal : MMJ.* 2019 Jan;28(1):91-95.
65. İlkova H, Damcı T, Karşıdağ K, Çömlekçi A, Ayvaz G. The International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) - Turkey' s 5th Wave Results. *Türk J Endocrinol Metab* 2016;20:88-96.
66. Motamed, N., Nikkhah, M., Karbalaie Niya, M. H., khoonsari, M., Perumal, D., Ashrafi, G. H., Zamani, F. (2021). The Ability of the Framingham Steatosis Index (FSI) to Predict Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Cohort Study. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 45(6), 101567.
67. Wei Q, Xu X, Guo L, Li J, Li L. Effect of SGLT2 Inhibitors on Type 2 Diabetes Mellitus With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 17;12:635556.
68. Shao SC, Chang KC, Chien RN, Lin SJ, Hung MJ, Chan YY, Kao Yang YH, Lai ECC. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on serum alanine aminotransferase levels in people with type 2 diabetes: A multi-institutional cohort study. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* (2019).
69. Coelho F, Borgesâ CM, von hafe M, neves, João s, Vale C, Leite AR, Carvalho D, Moreira AL. Effects of sglt2 inhibitors on liver parameters and steatosis: a meta analysis of randomized clinical trials. *Diabetes/metabolism research and reviews.* (2020).
70. Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, Vero R, Brunetti FS, Corigliano DM, Arcidiacono B, Foti DP, Puccio L, Brunetti A. 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, 1–8.
71. Scheen A. J. Reduction in HbA1c with SGLT2 inhibitors vs DPP-4 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy according to baseline HbA1c: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes & Metabolism.* (2020).

72. Lee-Lee L, Shireene Ratna V, Nik Raihan N, Sanjiv M, Wah-Kheong C Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Digestive Diseases and Sciences*. (2019).
73. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, Herder C, Machann J, Katsuyama H, Kabisch S, Henkel E, Kopf S, Lagerpusch M, Kantartzis K, Kupriyanova Y, Markgraf D, van Gemert T, Knebel B, Wolkersdorfer MF, Kuss O, Hwang JH, Bornstein SR, Kasperk C, Stefan N, Pfeiffer A, Birkenfeld AL, Roden M. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* (2019).
74. Kurinami N, Sugiyama S, Nishimura H, Morita A, Yoshida A, Hieshima K, Miyamoto F, Kajiwarra K, Jinnouchi K, Jinnouchi T, Jinnouchi H. Clinical Factors Associated with Initial Decrease in Body-Fat Percentage Induced by Add-on Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Drug Investigation*. (2017).
75. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, Yamamoto S, Tomoyasu M, Osamura A, Ohara M, Yamamoto T, Ito Y, Hirano T. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 8(2017).
76. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Rigby AS, Qamar U, Abbas J, Khan AY, Kilpatrick ES, Atkin SL, Sathyapalan T Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: a randomised controlled study. (2019). *Clinical Endocrinology*.
77. Hao Z, Huang X, Shao H, Tian F. Effects of dapagliflozin on serum uric acid levels in hospitalized type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control: a randomized controlled trial. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2407-2413
78. Hussain M, Elahi A, Hussain A, Iqbal J, Akhtar L, and Majid A. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Attenuates Serum Uric Acid (SUA) Level in Patients with Type 2 Diabetes ; *Journal of Diabetes Research*, vol. 2021, Article ID 9973862, 5 pages, 2021.
79. Qu W, Yao L, Liu X, Xu T, Tian B. Effects of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Hemoglobin Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials; *Front. Pharmacol.*, 12 March 2021.
80. Ghanim, H., Abuaysheh, S., Hejna, J., Green, K., Batra, M., Makdissi, A., et al. (2020). Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105, dgaa057.
81. Cherney, D., Lund, S.S., Perkins, B.A. et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 59, 1860–1870 (2016).