



**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**65 YAŞ ÜSTÜ TİP 2 DİYABET MELLİTUS (DM) TANILI HASTALARDA
SERUM RENİN-ALDOSTERON DÜZEYİNİN VÜCUT SIVI VOLÜMÜ VE
ARTERİYEL SERTLİK-KAN BASINCI ARASINDAKİ İLİŞKİSİ**

Dr. Sümeyye YILDIZ ŞEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KONYA-2024

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**65 YAŞ ÜSTÜ TIP 2 DİYABET MELLİTUS (DM) TANILI HASTALARDA
SERUM RENİN-ALDOSTERON DÜZEYİNİN VÜCUT SIVI VOLÜMÜ VE
ARTERİYEL SERTLİK-KAN BASINCI ARASINDAKİ İLİŞKİSİ**

Dr. Sümeyye YILDIZ ŞEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Süleyman BALDANE

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 22122037 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2024

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinde yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini aktaran sayın hocam Prof. Dr. Süleyman Baldane'ye ve uzmanlık eğitimime katkı sağlayan tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım süresince her anımı paylaştığım, yardımlaştığım ve severek çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, eş kıdemlilerime,

Bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme, anneme ve rahmetli babama,

Sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, sevgili eşim Dr. Halil İbrahim Şen'e,

Çok teşekkür ederim.

Dr. Sümeyye Yıldız Şen

Konya 2024

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABPM: Ayaktan Kan Basıncı İzleme

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ACTH: Adrenokortikotropin Hormon

ALT: Alanin Aminotransferaz

AIx: Güçlendirme İndeksi

Ang I: Anjiyotensin I

Ang II: Anjiyotensin II

APG: Açlık Plazma Glikozu

AP-1: Aktivatör Protein-1

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATP: Adenozin Trifosfat

β : Beta

BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu

BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

CRP: C-reaktif Protein

DBP: Diastolik Kan Basıncı

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DKD: Diyabetik Böbrek Hastalığı

DM: Diyabetes Mellitus

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4

DXA: İkili X-ışını Absorpsiyometresi

ECW: Hücre Dışı Sıvı

ED: Endotel Disfonksiyon

e-GFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

FFA: Serbest Yağ Asidi

GBM: Glomerüler Bazal Membran

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GIP: Bağımlı İnsülinotropik Polipeptit

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

GLUT: Kolaylaştırıcı Glikoz Taşıyıcıları

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HHD: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

HMG-CoA: Hepatik Hidroksi-metil-glutaril CoA

HT: Hipertansiyon

HTC: Hematokrit

ICW: Hücre İçi Sıvı

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IR: İnsülin Direnci

K⁺: Potasyum

KB: Kan Basıncı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LA: Laktik Asidoz

LADA: Yetişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MODY: Gençlerin Erişkin Döneminde Başlayan Diyabeti

MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti

Na⁺: Sodyum

NASH: Non-alkolik Steatohepatit

NF-κB: Nükleer Faktör-κB

NHE: Sodyum-hidrojen Değiştiricileri

NO: Nitrik Oksit

NPA: Nötral Protamin Aspart

NPH: Nötral Protamin Hagedron

NPL: Nötral Protamin Lispro

OAB: Ortalama Arter Basıncı

OAD: Oral Antidiyabetik

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

PAC: Plazma Aldosteron Konsantrasyonu

PDH: Periferik Damar Hastalığı

PG: Plazma Glikozu

PRA: Plazma Renin Aktivitesi

PRC: Plazma Renin Konsantrasyonu

PTDM: Posttransplant Diyabetes Mellitus

PWV: Nabız Dalga Hızı

RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron Sistemi

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

RVH: Renovasküler Hastalık

SBP: Sistolik Kan Basıncı

SDBY: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SGLT-2: Sodyum-glikoz Kotransporter-2

SU: Sulfonüüre

SVH: Serebrovasküler Hastalık

T1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TBW: Toplam Vücut Sıvısı

TİT: Tam Otomatik İdrar

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıkları
Epidemiyolojisi Araştırması

TZD: Tiazolidindion

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR

Tablo 2.1: Diyabetes Mellitus Etyolojik Sınıflaması	6
Tablo 2.2: Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	10
Tablo 4.1: Hastaların Cinsiyet, Ek Hastalık, Alışkanlık, Kullandığı İlaçlar ve Komplikasyonlarının Dağılımları	34
Tablo 4.2: Hastaların Aylara Göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.3: Hastaların 1. ve 3. Aydaki Renin Düzeylerinin Klinik ve Labaratuar Parametreleri ile İlişkisi	39
Tablo 4.4: Hastaların 1. ve 3. Aydaki Aldosteron Düzeylerinin Klinik ve Labaratuar Parametreleri ile İlişkisi	40
Tablo 4.5: RAAS Üzerinde Etkili Antihipertansif İlaç Alan ve Almayan Hastaların Başlangıç, 1. ve 3. Ay Renin ve Aldosteron Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.6: Hastaların Aylara Göre Biyoempedans Ölçümlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 4.7: Hastaların Aylara Göre Kan Basıncı ve Arteriyel Sertlik Ölçümlerinin Karşılaştırılması	43

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Diyabetes Mellitus ve Glikoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı	6
Şekil 4.1: SGLT-2 İnhibitörü Sonrası Aylara Göre Glikoz ve HbA1c'nin Değişimi	36
Şekil 4.2: SGLT-2 İnhibitörü Sonrası Aylara Göre Serum Renin ve Aldosteron Konsantrasyonu Değişimi	37
Şekil 4.3: SGLT-2 İnhibitörü Sonrası Serum Renin Konsantrasyonu Düzeyinin Aylara Göre Dağılımı.....	37
Şekil 4.4: SGLT-2 İnhibitörü Sonrası Serum Aldosteron Konsantrasyonu Düzeyinin Aylara Göre Dağılımı.....	38
Şekil 4.5: SGLT-2 İnhibitörü Sonrası Aylara Göre VKİ Değişimi	42
Şekil 4.6: SGLT-2 İnhibitörü Sonrası Ortalama Sistolik ve Diastolik Kan Basınçlarının Aylara Göre Değişimi	44
Şekil 4.7: SGLT-2 İnhibitörü Sonrası PWV'nin Aylara Göre Değişimi.....	44

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	ii
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
İÇİNDEKİLER	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diyabetes Melitus.....	4
2.1.1. Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Patofizyolojisi ve Kliniği	4
2.1.3. Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma.....	5
2.1.4. Diyabet Tanısında HbA1c'nin Önemi	8
2.1.5. Tarama Endikasyonları	9
2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları	9
2.1.7. Diyabet Tedavisi	14
2.1.8. Yaşlılarda Diyabet Yönetimi	23
2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS).....	23
2.3. Hipertansiyon ve Arteriyel Sertlik	25
2.4. Biyoempedans Ölçümü ve Vücut Volümü.....	28
3.MATERYAL METOD	29
3.1. Hasta Seçimi.....	29
3.2. Çalışmada Bakılan Parametreler	29
3.2.1. Biyokimyasal Parametreler	30
3.2.2. Biyoempedans Ölçümü	30
3.2.3. Kan Basıncı ve Arteriyel Sertlik Ölçümü	31
3.3. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
7. KAYNAKÇA	62
8. ÖZET.....	76
9. ABSTRACT	78

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet; beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci, mutlak ya da göreceli insülin eksikliğinden kaynaklanan yüksek kan şekeri düzeyleriyle karakterize, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen kronik metabolik bir hastalıktır. Klasik olarak erken başlangıçlı otoimmün form (tip 1 diyabet: T1DM) ve geç başlangıçlı otoimmün olmayan form (tip 2 diyabet: T2DM) olarak ikiye ayrılrsa da, monogenik diyabet sendromları (örn. gençlerin erişkin döneminde başlayan diyabeti: MODY, gestasyonel diyabet, yetişkinlerde latent otoimmün diyabet: LADA) gibi klinik olarak tanınabilen ek alt tipleri de mevcuttur [1] [2].

Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre, dünya çapında her 10 yetişkinden biri diyabet hastasıdır ve küresel diyabet popülasyonunun 2030 yılına kadar 643 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabet, 2021'de 6,7 milyon ölüme neden olmuştur; bu ölümlerin çoğu, büyük olasılıkla diyabetik vasküler komplikasyonlardan kaynaklanmaktadır [3].

Diyabetes mellitus, bir dizi mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler (iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalıklar) komplikasyonlarla ilişkili bir hastalıktır. Diyabetik makrovaskülopati, büyük arterlerde sertliğin artmasına, anormal nabız dalgasına ve sistolik hipertansiyona yol açan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle ilişkilidir. Yapısal değişiklikler esas olarak duvar bileşenlerinin glikasyonundan kaynaklanır ve fonksiyonel değişiklikler endotel disfonksiyonundan, artan arter sertliğinden ve azalan arteriyel esneklikten kaynaklanır. Bu yapısal ve işlevsel değişiklikler, nabız dalga hızının ve yansıyan dalgaların genliğinin artmasına yol açar, bu da sistolik kan basıncının artırmasına neden olur. Bu mekanizmaların dışında, metabolik, humoral (renin anjiyotensin sistemi, endotelin, sempatik sinir sistemi) ve hemodinamik (arteriyel hipertansiyon ve mekanik zorlanma) faktörler de diyabetik vaskülopatinin gelişimine katkıda bulunur [4].

Diyabete bağlı metabolik bozuklukların ve komplikasyonların önlenmesinde glisemik kontrolün gerekliliği göz önüne alındığında, günümüzde klinik tedavi için bir dizi antidiyabetik ilaç mevcuttur. Son yıllarda, üriner glikoz atılımını artırarak antiglisemik etkiler sergileyen sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT-2)

inhibitörleri, T2DM tedavisi için yeni antihiperglisemik ajanlar olarak önerilmiştir [5].

Renal tübüler proksimal S1 segmentinde eksprese edilen SGLT-2, böbrek tarafından glikozun yeniden emiliminin yaklaşık %90'ına aracılık eder. SGLT-2 inhibitörleri, SGLT-2'nin aktivitesini spesifik olarak inhibe ederek proksimal kıvrımlı tübülden glikozun yeniden emilimini azaltabilir, bu da idrarla glikoz atılımının artmasına yol açar [6].

Tip 2 diyabet (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için önemli bir risk faktörüdür ve diğer bir önemli kardiyovasküler risk faktörü olan arteriyel hipertansiyon, T2DM hastalarında son derece yaygındır. Hipertansiyon ve T2DM, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) hiperaktivasyonu ile hem metabolik ve hemodinamik anormallikleri hem de insülin direnci, hiperinsülinemi dahil patofizyolojik mekanizmaları paylaşır. Hayvan modellerinde hiperinsülineminin distal nefronda sodyumun yeniden emilimini arttırdığı gösterilmiştir. Böbrek perfüzyon basıncının azalması ve distal tübüllerdeki sodyum yükü gibi uyarılara yanıt olarak jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımı önemli ölçüde artar. RAAS'ın aşırı aktivasyonu, hipertansiyonun başlangıç ve sürdürülmesinde önemli olup aynı zamanda insülin direnci ve T2DM'nin gelişiminde de rol oynayabilir. Hiperinsülinemi ve aldosteron ayrıca böbrekte sodyum tutulmasını artırır, bu da plazma hacminin genişlemesine ve kan basıncının (BP) artmasına, vasküler yeniden şekillenmede anormalliklere ve endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açar [7, 8].

Diyabetli kişilerde birçok dokuda endotel fonksiyonu, nitrik oksit (NO) üretiminin azalması, endotelin-1'in artması ve adipokin sekresyonunun değişmesi nedeniyle bozulmaktadır. Endotel disfonksiyon (ED), diyabetik komplikasyonlara katkıda bulunur. Kontrolsüz hiperglisemi, glisemik değişkenlik ve düşük endojen insülin konsantrasyonu, ED'nin patogenezinin sorumlu anahtar faktörlerdir. Endotel disfonksiyon, özellikle diyabetli kişilerde gelecekteki ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalığın önemli bir belirtecidir. Arter sertliği ve ED arasında bağlantılar olduğu düşünülmektedir. Hem hayvan hem de insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar endotelyumun yapısı ve işlevi yoluyla arteriyel sertliğin önemli bir düzenleyicisi olduğunu göstermiştir [9].

Her ne kadar farklı mekanizmalar öne sürülüyor olsa da, glikozun arterler üzerindeki olumsuz etkisi sonucunda arterlerin sertleşmesine ve sonuçta vasküler komplikasyonlara yol açtığı kabul edilmektedir. Arteriyel sertlik, kardiyovasküler hastalıklarla güçlü bir şekilde bağlantılıdır ve hiperglisemi ile vasküler komplikasyonlar arasındaki bağlantının bir belirteci olarak kabul edilir [10].

Yaşlanma, hipertansiyon ve T2DM gibi risk faktörleri elastik arterlerin sertleşmesine yol açar. Sonuç olarak, arteriyel duvardaki sistolik yük daha az tamponlanır; bu durum, geç sistolde yansıyan dalgaların erken geri dönüşüyle daha da güçlenirken, diyastol sırasında sürekli kan akışını koruyan çekme kuvveti azalır. Aortik nabız dalga hızı (PWV), merkezi arter sertliğinin invaziv olmayan değerlendirmesi için altın standarttır ve olumsuz kardiyovasküler sonuçları öngörür [11].

Diyabet tedavisinde glikoz düşürücü etkilerin yanı sıra; antihipertansif etkileri, kilo üzerinde olumlu etkileri, kardiyovasküler faydaları ve diğer metabolik olumlu etkileri nedeni ile SGLT-2 inhibitörleri ile çok sayıda çalışmalar yapılmıştır [12].

Çalışmamızda 65 yaş üstü T2DM tanılı hastalarda, SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile başlangıç, 1. ve 3. aylardaki; vücut kompozisyonunda ve sıvı durumundaki değişimin, arteriyel sertlik ve kan basıncı düzeyindeki değişimin serum renin ve aldosteron düzeyi ile ilgisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Melitus

Diyabet, relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olan hiperglisemi ile karakterize kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur [13].

2.1.1. Epidemiyolojisi

T2DM prevalansı hızla artmaktadır. Dünya çapında yaklaşık 540 milyon yetişkin (11 kişiden biri) diyabetle yaşıyor. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), bu diyabet prevalansının 2045 yılına kadar 783 milyona (her sekiz yetişkinden biri) ulaşacağını tahmin etmektedir [14].

Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıkları Epidemiyolojisi Araştırması'ndan (TURDEP-II) elde edilen yaşa ve cinsiyete özel prevalans verilerinin karşılaştırıldığı bir çalışma; Türkiye'de herhangi bir derecede glikoz intoleransı olan nüfusun (20-84 yaş) 2010'dan 2021'e kadar 5,7 milyonun üzerinde arttığını göstermektedir. Prediyabet ve diyabet prevalansındaki artış yüzde 24,3 olarak gerçekleşmiştir. Genel nüfusta yüzde 35,2, yaşlılarda ise sırasıyla yüzde 46,5 ve yüzde 51,3 artış yaşandı. 2021'de prediyabet ve diyabetin tahmini prevalansı kadınlarda erkeklere göre önemli ölçüde daha yüksekti (prediyabet: %32,6'ya karşı %25,2; diyabet: %17,1'e karşı %14,2). Avrupa nüfus modeline göre karşılaştırmalı yaşa göre düzeltilmiş diyabet prevalansı, dünya nüfus modelinden daha yüksekti (%19,4'e karşı %15,0). Öngörülere göre diyabetli hastaların sayısı 2030'da yüzde 17,5'e, 2045'te ise yüzde 19,2'ye ulaşması beklenmektedir. TURDEP-II araştırmasının yaşa ve cinsiyete özel diyabet prevalansının sabit kaldığı varsayıldığında, bu çalışma, Türkiye'de son 11 yılda genel nüfusta (özellikle yaşlılarda) diyabetli sayısının, artan diyabetli hasta sayısına paralel olarak arttığını ortaya koydu [15].

2.1.2. Patofizyolojisi ve Kliniği

Diyabetes Mellitus vakalarının %90'ından fazlası, pankreatik adacık β hücreleri tarafından yetersiz insülin sekresyonu, doku insülin direnci (IR) ile seyreden T2DM'dir. Hastalığın patofizyolojisi ile ilgili olarak, insülin etkisi ile

insülin sekresyonu arasındaki geri bildirim döngülerinin hatalı çalışması, kanda yüksek glikoz seviyelerine yol açar. β -hücre fonksiyon bozukluğu durumunda insülin sekresyonu azalır ve vücudun fizyolojik glikoz seviyelerini koruma kapasitesi sınırlanır. Öte yandan IR, hem karaciğerde glikoz üretiminin artmasına hem de kas, karaciğer ve yağ dokusunda glikoz alımının azalmasına neden olur. T2DM'li hastalar çoğunlukla obez veya karın bölgesinde yüksek yağ yüzdesine sahiptirler. Bu durumda, yağ dokusu, artan serbest yağ asidi (FFA) salınımı ve adipokin deregölasyonu dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar mekanizmalar yoluyla IR'yi destekler. T2DM risk faktörleri, birbirleriyle etkileşime girerek hastalığın yaygınlığına katkıda bulunan genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir kombinasyonunu içerir. Değiştirilemeyen risk faktörleri (etnik köken ve aile geçmişi/genetik yatkınlık) ile T2DM'ye bireysel yatkınlık zemini oluşurken, birçok T2DM vakasının değiştirilebilir risk faktörlerinin (obezite, düşük fiziksel aktivite ve sağlıksız beslenme) iyileştirilmesiyle önlenileceği de bilinmektedir [16].

Diyabetes Mellitus, hiperglisemi sonucunda; poliüri, polidipsi, yorgunluk ve performans kaybı, açıklanamayan kilo kaybı, görme bozuklukları ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi klasik semptomlara, ketoasidoz veya koma riski taşıyan ketoasidotik olmayan hiperosmolar sendroma kadar yol açabilir. Kronik hiperglisemi ayrıca insülinin salgılanmasında ve/veya etkisinde bozukluklara neden olarak çeşitli doku ve organların (gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları) uzun vadeli hasar ve işlev bozukluğuyla da ilişkilidir [17].

2.1.3. Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma

Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Şekil 2.1'de görülmektedir. Şüphe ya da diyabete ilişkin semptom varlığında açlık plazma glikozu (APG), rastgele plazma glikozu (PG), 75 gr oral glikoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat plazma glikoz (2. st PG) düzeyi ve/veya HbA1c tetkiki ile tanı konulabilir. Bu tetkik sonuçları ile, normalden yüksek olan ancak diyabet tanısı konulacak kadar yüksek olmayan düzeylere bozulmuş açlık glikozu (BAG), bozulmuş glikoz toleransı (BGT) gibi glikoz metabolizmasının diğer bozuklukları saptanarak prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Prediyabetik bireyler, diyabet ve KVH açısından daha yüksek risklidir. Bu sebeple

diyabet önleme programlarına öncelikli olarak dahil edilmeli ve daha yakından takip edilmelidir [18].

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glisozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Şekil 2.1: Diyabetes Mellitus ve Glikoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri [18]

(APG: Açlık plazma glikozu, IFG: Bozulmuş açlık glikozu, IGT: Bozulmuş glikoz toleransı, OGTT: Oral glikoz tolerans testi, PG: Plazma glikozu)

Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization: WHO) 2019 yılında yayınladığı diyabet sınıflandırmasında temelde 4 ana gruba ayrılmıştır, bu gruplar Tablo 2.1'de belirtilmiştir. Tip 1 ve tip 2 diyabet, klinik başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri itibarı ile heterojen hastalıklardır. Geleneksel olarak tip 1 diyabetin, çocuk ve gençlerde akut hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başladığı, buna karşılık tip 2 diyabetin erişkinlerde hafif ve nispeten yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilse de tanı sırasında bazı olgular bu ayırıma uymaz, bu yüzden kesin tiplenenin yapılması zordur [19].

Tablo 2.1: Diyabetes Mellitus Etyolojik Sınıflaması [19]

1-Tip 1 DM
2-Tip 2 DM
3-Gestasyonel DM
4-Spesifik DM Tipleri - a- β hücre fonksiyonlarındaki genetik defekte bağlı - b- İnsülin etkisindeki genetik defekte bağlı - c- Pankreas ekzokrin yetmezliği ile ilişkili - d- Endokrinopatiler - e- İlaç ve kimyasal maddeler sonucu - f- Enfeksiyonlar - g- Diyabetle ilişkilendirilen genetik sendromlar - h- İmmün aracılı nadir görülen diyabet formları

(DM: Diyabetes Mellitus)

2.1.3.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet (T1DM), pankreas adacık beta hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanır ve bu da insülin üretiminin kaybına yol açar. Çevresel faktörlerle birlikte genetik yatkınlığın da önemli rol aldığı kronik otoimmün bir hastalıktır. Genellikle çocukluk döneminde başlar ancak her yaşta ortaya çıkabilir. Yetişkinlerin latent otoimmün diyabeti (LADA), yetişkinlikte başlayan ve insülin sekresyonunun daha yavaş kaybıyla karakterize edilen, T1DM olarak sınıflandırılan otoimmün diyabeti ifade eder [20-22].

2.1.3.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, tüm diyabet olgularının %90-95 kadarını oluşturmaktadır. Etyopatogenezinde; insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon (gıda alımına yanıt olarak gastrointestinal sistemden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlar) yetersizliği vardır. İnsülin kullanımındaki ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glikoz hücre içine absorbe edilerek enerji olarak kullanılamaz. Kas ve yağ doku gibi periferik dokularda insülin etkisi yetersiz olduğu için glikoz tutulumu azalır. Genellikle insülin direnci T2DM tanısı koyulmadan önce başlayarak tabloya hakim olmakta iken, insülin sekresyonundaki azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde eşlik etmektedir. Bunların dışında; pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizin artması, glikoz geri emiliminin artması, bağırsak mikrobiyotası ve nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojide rol oynar [23].

2.1.3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet (GDM), ilk kez gebelikte ortaya çıkan bir glikoz intoleransıdır. Gebelik sırasında artan glikoz seviyeleri hem fetusu hem de anneyi olumsuz yönde etkileyebilir. GDM patogenezinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır [24].

Daha önceden bilinen diyabeti olmayan tüm asemptomatik gebelerde, ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Fetüste makrozomiye bağlı riskleri azaltmak, anne sağlığını korumak ve ileride gelişebilecek tip 2 diyabet açısından riskli kadınları izleyebilmek için, tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır [25].

2.1.3.4. Diğer DM Tipleri

Monogenik diyabet, tek bir gendeki bir veya daha fazla mutasyonun kalıtımından kaynaklanır ve 30 yaşın altındaki diyabet vakalarının %1-3'ünü oluşturur. Gençlerin erişkin döneminde başlayan diyabeti (MODY), bir monogenik diyabet vakası olmasına rağmen; vakaların büyük çoğunluğuna başlangıçta yanlış T1DM veya T2DM tanısı konur [26].

Diyabet ekzokrin pankreas hastalıkları gibi diğer bazı hastalıkların bir sonucu olarak gelişebilir. Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabetin en sık nedenleri kronik pankreatit, pankreas kanserleri, hemokromatoz, kistik fibroz ve geçirilmiş pankreas cerrahisidir. En sık görülen neden olan kronik pankreatit ve ikinci en yaygın neden olan pankreas kanseri vakaların en büyük bölümünü oluşturur. Ayrıca; solid organ nakli sonrası, immunosupresifler ve bazı risk faktörleri sonucunda; posttransplant diyabetes mellitus (PTDM) ortaya çıkabilir [27].

2.1.4. Diyabet Tanısında HbA1c'nin Önemi

Diyabetteki hiperglisemi, proteinlerdeki serbest amino gruplarının artan glikasyonuna yol açar. Eritrosit proteinlerindeki glikasyon sonucunda oluşan, glikozillenmiş hemoglobin olarak tanımlanan HbA1c; ilk kez 1964'te tanımlandı. Diyabette gliseminin yönetimindeki mevcut stratejiler büyük ölçüde HbA1c'ye dayanmaktadır. Testlerinin standardizasyonu, ölçüm kolaylığı ve tedavi modifikasyonundaki kullanım pratikliği nedeniyle HbA1c; diyabet tanı ve komplikasyonlarının takibinde uluslararası olarak kabul edilmektedir. Testlerin standardizasyonuna rağmen, HbA1c'nin glisemik kontrol ve yönetiminin yorumlanması bazı durumlarda etkilenebilir. Bunlara örnek olarak; yaş, etnik köken, cinsiyet, eritrosit döngüsü, anemi, hemoglobinopatiler, gebelik, tiroid hastalıkları, karaciğer ve böbrek hastalıkları sayılabilir [28, 29].

Bazı kaynaklar, HbA1c'nin ötesinde, glisemik değişkenliğin de komplikasyon riskini artırdığını öne sürmektedir. Bu değişkenlik gün içinde (örn. yemek sonrası hiperglisemi), günler arasında (örn. açlık glikozundaki değişkenlik) ve hatta yıllar içinde olabilir. Glisemik değişkenlik, HbA1c düzeyinden bağımsız olarak mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir [30].

2.1.5. Tarama Endikasyonları

Asemptomatik yetişkinlerde diyabet veya prediyabet taraması yapılması gereken bazı kriterler vardır [31].

1. Aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olan aşırı kilolu veya obez ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) yetişkinlerde test yapılması düşünülmelidir.

- Birinci derece akrabada diyabet hastası
- Yüksek riskli ırk/etnik köken (örn. Afrikalı Amerikan, Latin Amerikalı vs.)
- KVH öyküsü
- Hipertansiyon ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ veya antihipertansif alıyor)
- HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) $< 35 \text{ mg/dL}$ ve/veya trigliserit $> 250 \text{ mg/dL}$ olması
- Polikistik over sendromlu kadınlar
- Fiziksel hareketsizlik
- İnsülin direnciyle ilişkili diğer klinik durumlar (örn. şiddetli obezite, akantozis nigrikans)

2. Prediyabetli hastalar ($HbA1c \geq 5,7$, IGT veya IFG) yıllık olarak test edilmelidir.

3. GDM tanısı alan kadınların en az 3 yılda bir ömür boyu test yaptırmaları gerekmektedir.

4. Diğer tüm hastalar için test 35 yaşında başlamalıdır. Sonuçlar normalse, ilk sonuçlara ve risk durumu dikkate alınarak test en az 3 yıllık aralıklarla tekrarlanmalıdır.

2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Tablo 2.2.'de gösterilmiştir [32].

Tablo 2.2. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları [32]

A) Akut Komplikasyonlar
1) Diyabetik Ketoasidoz (DKA)
2) Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)
3) Laktik Asidoz (LA)
4) Hipoglisemi
B) Kronik Komplikasyonlar:
1) Makrovasküler Komplikasyonlar
a) Kardiyovasküler Hastalık (KVH)
b) Serebrovasküler Hastalık (SVH)
c) Periferik Damar Hastalığı (PDH)
d) Renovasküler Hastalıklar (RVH)
2) Mikrovasküler Komplikasyonlar
a) Diyabetik Nefropati
b) Diyabetik Retinopati
c) Diyabetik Nöropati

(DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHD: Hiperosmolar hiperglisemik durum, LA: Laktik asidoz, KVH: Kardiyovasküler hastalık, SVH: Serebrovasküler hastalık, PDH: Periferik damar hastalığı, RVH: Renovasküler hastalık)

2.1.6.1. Akut Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), diyabetin en ciddi iki akut metabolik komplikasyonudur. Kontrolsüz hiperglisemi, metabolik asidoz ve keton konsantrasyonunun artması DKA'yı karakterize eder. HHD, belirgin ketoasidozun yokluğunda şiddetli hiperglisemi, hiperosmolalite ve dehidrasyon ile karakterizedir. Bu metabolik bozukluklar, mutlak veya göreceli insülin eksikliği ile karşıt düzenleyici hormonlardaki (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) artışın birleşiminden kaynaklanır. DKA'lı hastaların çoğu tip 1 diyabetlidir; ancak tip 2 diyabetli hastalar travma, ameliyat veya enfeksiyonlar gibi akut katabolik stres ile DKA'ya girebilir. DKA'lı yetişkin bireylerde genel mortalite <%1'dir; ancak yaşlılarda ve eşlik eden ağır hastalıkları olanlarda %5'in üzerinde ölüm oranı rapor edilmiştir. HHD'ye bağlı ölüm oranı çok daha yüksek olup %5-20'dir. Hiperglisemi; artan glukoneogenez, hızlanan glikojenoliz ve periferik dokularda bozulmuş glikoz kullanımı sonucunda gelişir. DKA'da artan lipoliz, karaciğerde kontrolsüz yağ asidi oksidasyonunun keton cisimlerine (β -hidroksibutirat ve asetoasetat) dönüşmesine yol açarak ketonemi ve

metabolik asidoz oluşturur. HHD, daha şiddetli dehidrasyon (ozmotik diürez nedeniyle) ve insülin kullanılabilirliğindeki farklılıklar ile DKA'dan ayırır. DKA ve HHD gelişimindeki en yaygın tetikleyici enfeksiyonlardır. Diğer tetikleyici faktörlere; insülin tedavisinin yetersiz olması, pankreatit, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve ilaçlar sayılabilir. HHD'li hastaların çoğu, kısıtlı su alımı olan yaşlı bireylerdir. Hem DKA hem de HHD için klasik klinik tablo poliüri, polidipsi, kilo kaybı, kusma, dehidrasyon, halsizlik, karın ağrısı ve mental durum değişikliğini içerir. Fiziksel bulgularda zayıf cilt turgoru, Kussmaul solunumu (DKA'da), taşıkardi ve hipotansiyon görülebilir. Bilinç durumu, tam uyanıklıktan komaya kadar değişebilir; koma durumu HHD'de daha sık görülr. Bulantı, kusma, karın ağrısı DKA hastalarında daha sık görülr. DKA ayrıca laktik asidoz da dahil olmak üzere yüksek anyon açıklı metabolik asidozun diğer nedenlerinden de ayrılmalıdır; salisilat, metanol, etilen glikol alınması ve böbrek yetmezliği ayırıcı tanıda düşünölmelidir. DKA ve HHD'nin tedavisinde dehidrasyon, hiperglisemi ve elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi; beraberinde eşlik eden hızlandırıcı olayların tanımlanması ve sık hasta takibi gereklidir [33].

Laktik asidoz, vücutta aşırı laktik asit seviyeleri ile karakterize bir asidozdur. Laktik asit de dahil olmak üzere kandaki asitlerin birikmesi asit-baz pH dengesini etkileyebilir. Laktik asidoz, altta yatan komorbiditelerin kötüleşmesine ve mortaliteye katkıda bulunur. Laktik asidoz, arteriyel kanda laktat seviyesinin 5 mmol/L'nin üzerinde ve arteriyel kan pH'sının 7,35'in altında olması olarak tanımlanır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında laktik asidoz riskinin metformin indüklenmesiyle daha yüksek olduğu bilinmektedir [34].

Hipoglisemi, kan şekeri çok düşük olduğunda ortaya çıkar ve diyabet tedavisinin önemli bir komplikasyonudur. Yanlış ve yüksek dozda insülin, yoğun egzersiz veya azalan karbonhidrat alımından kaynaklanabilir. Hastada sinirlilik, terleme artışı, bilinç düzeyinde bozukluklar görülebilir. Bilinci açık hastada ağızdan glikoz alınması (örn. tatlı, şekerli meşrubatlar) veya hastanın bilinci kapalı ise intravenöz glikoz uygulanması gerekir [35].

2.1.6.2. Kronik Komplikasyonları

2.1.6.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik böbrek hastalığı (DKD, diyabetik nefropati), diyabetik hastalar arasında görülme sıklığı %30-40'tır. Diyabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığı (SDBY) vakalarının %30-47'sinin nedenini oluşturur. Kan şekeri seviyesinin kontrolü, diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesindeki azalmayla ilişkilidir. Diyabetli hastalarda kan şekerinin sıkı kontrolüne rağmen böbrek hastalığı gelişiminde; oksidatif stres, hiperglisemik hafıza ve lipotoksisite gibi ek etkilerin de kritik rol oynayabileceği düşünülmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı, böbrek dokusunda podosit fonksiyonunun bozulması ve glomerüler bazal membran (GBM) kalınlaşması gibi hem fonksiyonel hem de morfolojik değişiklikleri içerir [36].

Diyabetik nefropatide; sıklıkla e-GFR'de (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) başlangıçta bir artış vardır (hiperfiltrasyon dönemi), bu durum e-GFR'nin zaman içinde azalmasına zemin hazırlar. Buna paralel olarak, idrar albümin atılımı; mikroalbüminüriye (30-300 mg/gün) ve makroalbüminüriye (>300 mg/gün) doğru ilerler. Sonraki aşamalarda böbrek fonksiyonundaki azalmayı hızlandırmak için tek nefron hiperfiltrasyonu (azalan nefron sayılarını telafi için) görülmektedir. Albüminüriye katkıda bulunan ek mekanizma, glomerüler geçirgenlikteki artıştır. Hiperfiltrasyon ve glomerüler kapiller basıncı azaltarak etki gösteren, renin-anjiyotensin sistemi blokörleri ve SGLT-2 inhibitörleri albüminüriyi azaltır [37].

Diyabetik retinopati, hipergliseminin neden olduğu mikrovasküler komplikasyonların klasik örneğidir. Diyabet tanısı konulduğu anda hastaların yaklaşık %20'sinde diyabetik retinopati vardır ve hastaların yaklaşık %40-45'inde hastalığın seyri sırasında retinopati gelişir. İlk, non-proliferatif aşaması, klinik olarak mikroanevrizmalar (kılcal duvar genişlemesi), kanamalar (yırtılma), sert eksüdalar (sızıntı sonucu lipid birikintileri) ve pamuk-yün lekeleri (kapiller nonperfüzyona bağlı aksoplazmik birikimler) ile kendini gösterir. İntraretinal mikrovasküler anormallikler (önceden genişlemiş kılcal damar kümeleri), venöz genişleme ve boncuklanma görülür. Bu anormalliklerin patogenezinde; hipergliseminin neden olduğu fonksiyon bozukluğu, vasküler düz kas hücreleri, perisitler, arterioler ve kapiller endotelial hücrelerinin yetersiz yenilenmesi rol alır. Retinal kapiller yatakların kan akışının bozulmasıyla, retinadaki kapiller basıncı artarak kapiller dilatasyona, sızıntıya,

yırılmaya ve perfüzyonsuzluğa yol açar. Klinik açıdan önemli bir keşif olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), görme kaybı için diyabetik maküla ödemi ve proliferatif retinopatideki nedensel rolünü aydınlatmıştır. VEGF'nin ekspresyonu, hipoksiye yanıt olarak artar, kılcal geçirgenliği artırır ve anjiyogenezi uyarır. Ranibizumab ve bevacizumab gibi anti-VEGF ajanlarıyla yapılan intravitreal tedaviler, diyabetik retinopatide kullanılmaktadır [36, 37].

Diyabet hastalarının neredeyse yarısı otonom ve periferik sinir sistemlerinde diyabetik nöropati olarak bilinen komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Çoğu durumda, diyabetik nöropati, ellerdeki ve alt ekstremitelerdeki periferik duyuşal sinir uçlarını etkileyerek ağrı, yanma, karıncalanma hissinin yanı sıra uyuşukluğa neden olur. Hastalık ilerledikçe alt ekstremitelerdeki motor sinir uçları hasarlanır, denge ve his kaybıyla birlikte ayak uyuşması görülür. Diyabette insülin sinyalinin eksikliği, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna, bozulmuş nörokimyasal senteze ve azalmış rejeneratif kapasiteye yol açarak diyabetik nöropatinin gelişimine katkıda bulunabilir [36].

Diyabetik ayak ülseri, diyabetin ilerleyişi sırasında sık görülen uzun vadeli bir komplikasyondur. DM hastalarının alt ekstremitesindeki periferik damar hastalığı, ayak deformiteleri, artropati ve periferik diyabetik nöropati gibi risk faktörleri varlığında oluşan ayak yaralarının ilerleyerek derin doku enfeksiyonuna yol açmasıdır. Travma başlıca nedendir. Bazı vakalarda alt ekstremitte amputasyonuna ihtiyaç duyulabilir [38].

2.1.6.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabetli kişilerde en önemli kronik komplikasyondur ve diyabetik hastalarda en büyük ölüm nedenidir. Diyabetli kişilerde, diyabeti olmayan kişilere kıyasla KVH gelişme olasılığı iki ila dört kat daha fazladır. Tip 2 diyabetli tüm hastaların neredeyse %50'sinden fazlası KVH nedeniyle ölmektedir. Diyabetli hastalardaki KVH riski; LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol, yüksek kan basıncı ve sigara gibi faktörlerin varlığıyla açıklanmaktadır. Diyabetin vasküler yapı ve endotel üzerindeki olumsuz etkisi, vazokonstriksiyon ve tromboz potansiyelini artırır. Hem hiperglisemi hem de insülin direnci, oksidatif stres ve mitokondriyal süperoksitin aşırı üretimine yol açar. Metabolik anormallikler (hiperglisemi, hiperlipidemi, insülin direnci ve eksikliği),

miyokardiyal fibroze yol açarak diyabetik kardiyomiyopatinin patogeneğinde rol alır. Bu süreçler miyokardiyal relaksasyonu etkileyerek diyastolik fonksiyon bozukluğuna ve takiben sistolik fonksiyon bozukluğuna da yol açar. Diyabet ile kardiyomiyopati arasındaki en güçlü ilişki, mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda gözlenir; bu ilişki, hipergliseminin süresi ve ciddiyetine paraleldir. [3][39].

Serebrovasküler hastalıklar, beyin damarlarının daralması, sertleşmesi veya tıkanması sonucu kan akımının engellenmesiyle oluşmaktadır. Tip 2 diyabetli bireylerin önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Yüksek kan basıncı, sigara içimi, santral obezite, kolesterol seviyesinin yüksek olması bireyin riskini artırır. Kan glikozunun ve hipertansiyonun kontrol altına alınması, erken teşhis, fiziksel aktivite ve önerilen diyet tedavisine uymak serebrovasküler hastalık riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Serebral vasküler hasar; nöronal hücre ölümüne, nöronal bağlantının azalmasına ve sonuçta beyin fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Beyin disfonksiyonu; bilişsel performansın azalması, demans ve depresyon da dahil olmak üzere klinik bilişsel bozukluk olarak kendini gösterebilir [32, 37].

Hiperglisemi; yaş, hipertansiyon, düşük HDL kolesterol seviyesi, sigara, geçirilmiş kardiyovasküler hastalık, periferik nöropati ve retinopati gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak; periferik damar hastalığı (PDH) riskinde artışla ilişkilendirildi. PDH, tip 2 diyabetli bireylerde genel popülasyona göre daha yaygındır. Diyabet, PDH ve alt ekstremitte amputasyonunun ilerleme riskini artırır. HbA1c ile periferik arter hastalığı arasında kesitsel bir ilişki gösterilmiştir [40].

2.1.7. Diyabet Tedavisi

Diyabet tedavisinde; glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Genel diyabetik popülasyonda önerilen hedef HbA1c $\leq 7\%$ 'dir. Ancak; yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden komorbitesi olan hastalarda daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilebilir.

- Yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yok ise; HbA1c $<7\%$,
- Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var ise; HbA1c $<7,5-8\%$,

- Yaşam beklentisi <5 yıl ve majör komorbidite var ise; HbA1c <%8-8,5 hedefleri seçilebilir.

Yaşlı ve diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan gruplarda sıkı metabolik kontrolün hipoglisemiye bağlı kardiyovasküler olay riskini artırdığı gösterilmiştir [41].

T2DM'nin yönetimi genellikle davranışsal müdahaleler (kişiye uygun karbonhidratlı diyet, fiziksel aktivite, sigara ve alkolü bırakma) ile birlikte medikal tedaviyi içermektedir [42].

2.1.7.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar

2.1.7.1.1. Biguanid Grubu İlaçlar

İlk kez 1957'de diyabet tedavisinde kullanılabileceği bildirilen metformin; T2DM tedavisinde birinci basamak ilaç olarak halen kullanılmaktadır. Oral kullanıma takiben proksimal ince bağırsakta (duodenum ve jejunum) emilimi tamamlanır. Metforminin yaklaşık yarısı böbreklerde elimine edilir ve idrarda değişmeden kalır. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarı gereklidir. Metforminin en yaygın yan etkileri mide-bağırsak ilişkili olup; gaz, ishal, bulantı, kusma ve kramplar görülür. Bu semptomlar daha çok metforminin ilk kullanımında veya yüksek doz alımında görülür. Bu yan etkiler, genellikle düşük dozla başlayıp kademeli artırarak veya sürekli salımlı formülasyonlar kullanılarak önlenabilir. Metforminin en ciddi yan etkisi laktik asidozudur. Bu komplikasyon nadirdir ve vakaların çoğunluğu metforminin kendisinden ziyade hastanın karaciğer ve böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. Ayrıca metforminin yüksek doz ve uzun süreli kullanımının B12 vitamini eksikliği görülme sıklığını da arttırmaktadır. e-GFR'si 30 mL/dk/1,73 m²'nin altında olan hastalarda metformin kullanımına izin verilmez. Diyabetle ilişkili doku hipoksisi (dekompanse kalp yetmezliği, akut solunum yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü veya şok), ciddi karaciğer yetmezliği veya alkol zehirlenmesi vakalarında kullanımı kontrendikedir. Metforminin; diyabetin yanı sıra dejeneratif iskelet hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar (diyabetik hastalarda KVH gelişimini hafiflettiği ve morbiditeyi azalttığı), nörodejeneratif hastalıklar, obezite ve diğer metabolik anormalliklerde de etkili olduğu kanıtlanmıştır. Çok sayıda klinik çalışma, metforminin tek başına veya diğer

hipoglisemik ilaçlarla kombinasyonunun T2DM tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir [43, 44].

2.1.7.1.2. İnsulin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar

Sülfonilüre ve glinidler, pankreas β hücrelerinde adenosin trifosfata (ATP) duyarlı potasyum kanalını inhibe ederek, kalsiyum iyonlarının içe doğru akışı ile insülin salınımını uyarır. Ancak bu iki ilaç sınıfının, ciddi hipoglisemiye yol açabileceği unutulmamalıdır. Kilo alımına yol açabilir. Şiddetli böbrek veya karaciğer hastalığı olanlarda kullanımı önerilmemektedir. Artmış hipoglisemi riski nedeniyle yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır [45, 46].

2.1.7.1.3. Tiazolidindion (Glitazon) Grubu İlaçlar

Tiazolidindionlar (TZD'ler), mezenkimal kök hücrelerin adipositlere farklılaşmasını kolaylaştıran, periferik adipositlerde lipogenezi teşvik eden, hepatik ve periferik trigliseritleri azaltan, visseral adipositlerin aktivitesini azaltan ve adiponektini artıran PPAR γ reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla doğrudan insülin direncini azaltan ilaçlardır. Bu etkileriyle, metabolik sendromu iyileştirir ve insülin gereksinimini azaltır. Dislipidemi, endotel disfonksiyonunu, inflamasyonu ve prokoagülan durumu azaltmadaki etkilerin potansiyel kardiyovasküler faydalar sağladığı düşünülmektedir. TZD'lerin hepatik steatozu azaltmadaki etkileri, NASH'ın (non-alkolik steatohepatit) azalmasında terapötik faydalar sağlamaktadır. Ancak TZD'lerin yan etkileriyle ilgili bazı endişeler vardır. Bunlara; artan sıvı tutulumuna bağlı kalp yetmezliği insidansında artış; kilo almak, periferik kırıklarda artış ve bazı kaynaklara göre mesane kanseri riskinde artış örnek verilebilir. Ayrıca rosiglitazon ile ilgili kardiyovasküler güvenlik endişeleri nedeniyle bazı ülkelerde kullanımı sınırlandırılmıştır [47, 48].

2.1.7.1.4. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glukozidaz, nişasta, dekstrinler ve disakkaritlerin emilimi için gerekli olan disakkaritlerin hidrolizinden sorumlu olan bir bağırsak enzimidir. Bu enzimin inhibisyonu, karbonhidratların malabsorbsiyonu ve emiliminin yavaşlamasına neden olur ve kan şekeriindeki postprandiyal artışı azaltır. Akarboz ve miglitol olmak üzere iki alfa glukozidaz inhibitörü diyabet tedavisinde tercih edilmektedir. Her iki ajanın da ortak yan etkileri şişkinlik, karın şişkinliği ve ishaldir. Ayrıca akarboz, karaciğer hasarıyla da ilişkilendirilmiştir [49].

2.1.7.1.5. Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri (DPP-4 İnhibitörleri, Gliptinler)

İnkretin etkili hormonlar olarak bilinen glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP), ince bağırsaklardaki besinlere yanıt olarak enteroendokrin hücrelerden salgınır. Bu homonlar, glukagon sekresyonunu baskımlarken, glikoza bağımlı bir şekilde insülin sekresyonunu uyararak glikoz regölasyonunu kolaylaştırır. T2DM hastalarında, GLP-1 ve GIP'e bozulmuş insülin yanıtı vardır. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri kendisi hipoglisemik aktiviteye sahip değildir, aktif hormon seviyelerini arttırmak için GLP-1 ve GIP'in parçalanmasını bloke ederek etki gösterir. DPP-4 inhibitör sınıfı ilaçların kardiyovasküler güvenliği kanıtlamıştır. Kilo üzerinde olumsuz etki veya hipoglisemi riskinde artış yoktur. Bildirilen yan etkiler arasında bulantı, kusma, baş ağrısı, kas ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları, nadiren cilt reaksiyonları vardır. Sitagliptin, saksagliptin ve vildagliptin dahil olmak üzere çoğu DPP-4 inhibitörü böbreklerden atılır. Bu nedenle orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. Linagliptin hepatik yolla elimine olduğu için böbrek hastalığının tüm evrelerinde doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir [50-52].

2.1.7.1.6. Sodyum Glikoz Kotransporter-2 İnhibitörleri (Glukoretikler, Gliflozinler)

Böbrekler büyük miktarda glikozun yeniden emilimi ile metabolik dengenin korunmasında önemli bir role sahiptir. Sağlıklı insanlarda yaklaşık 180 g/gün glikoz renal glomerulustan süzölür ve bunun %99'undan fazlası tüböler sistemde yeniden emilir. Sodyum Glikoz Kotransporter-2; glikozun, amino asitlerin ve bazı iyonların taşınmasında rol oynayan geniş bir membran protein ailesidir. SGLT-1 ve SGLT-2, böbrekteki proksimal tüböler hücrelerde görevlidir. Düşük kapasiteli, yüksek afiniteli SGLT-1 esas olarak gastrointestinal sistemde bulunur ve böbrekte daha az role sahiptir; yüksek kapasiteli, düşük afiniteli SGLT-2 ise esas olarak böbrekte bulunur ve glikozun yeniden emiliminin çoğundan sorumludur. SGLT-2, proksimal tübölün S1 segmentinin apikal membranında bulunur. SGLT'ler ile uyum içinde çalışan, glikozun hücre zarı boyunca taşınmasındaki temel görevliler ise; kolaylaştırıcı glikoz taşıyıcıları (GLUT) ve sodyumdur [53].

Flavonoid florizin, yaklaşık 200 yıl önce elma ağacı kabuğundan izole edilmiştir. Daha sonra florizinin glikozüri ve kan şeker düzeylerinde düşüşe neden

olduğu görülmüştür. 1987 yılında florizin, diyabetik sıçanlarda hiperglisemiye düzeltme ve insülin duyarlılığını sağlamada etkili olduğu gösterildi; ancak oral uygulamayı takiben florizinin zayıf emilimi ve olumsuz gastrointestinal etkiler, bu maddenin antidiyabetik bir ilaç olarak farmakolojik kullanımını sınırladı ve SGLT-2 inhibitörlerinin geliştirilmesine yol açtı [54].

Beş ana SGLT inhibitörü vardır: dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin ve sotagliflozin. Bunların arasında yalnızca sotagliflozin ikili SGLT-1/2 inhibitörüdür [55].

Klinik araştırmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler olaylarda olumlu etkilerini göstermiştir. Net mekanizmaları henüz bilinmese de, çeşitli mekanizmalar önerilmiştir;

- Hemodinami ve oksijenasyonun iyileştirilmesi: SGLT-2 inhibitörleri, diürez ve glikozüriyi artırarak intravasküler hacmi azaltır, böylece kardiyak ön ve ard yükü azaltarak kalp debisini artırır. Bu da, arteriyel sertliğin azalmasına, endotel fonksiyonunun iyileşmesine yol açabilir. Sonuçta sol ventrikül hipertrofisinin azalmasına katkıda bulunur. Ayrıca, SGLT-2 inhibitörlerinin hematokrit ve hemoglobin düzeylerini artırdığı ve eritropoietin üretimini normalleştirerek oksijenasyonun iyileşmesine katkı sağladığı öne sürülmektedir. SGLT-2 inhibitörleriyle gözlenen hemoglobin ve hematokrit artışı, bu ajanların diüretik etkilerine bağlı olarak plazma hacmindeki azalmayla da açıklanabilir.
- Epikardiyal yağ dokusunun azaltılması: Canagliflozin'in koroner aterogeneze bağlantılı olan epikardiyal yağ dokusunu azalttığı gösterilmiştir.
- Ketogenezin uyarılması: SGLT-2 inhibitörleri serbest yağ asidi oksijenasyonunu artırır ve ketogenezi uyarır. Bu durum, ATP üretimini artırarak miyokardiyal performansı artırır.
- İnflamatuar medyatörlerin azaltılması: SGLT-2 inhibitörlerinin, interlökin-6, Aktivatör Protein-1 (AP-1) ve Nükleer Faktör-κB (NF-κB) gibi inflammatuar belirteçlerin plazma düzeylerini azalttığı bulunmuştur. Vasküler inflamasyonun azalmasına ve endotel fonksiyonunun iyileşmesine katkıda bulunduğu düşünülebilir.

- Kardiyak mitokondriyal fonksiyonun düzenlenmesi: SGLT-2 inhibitörleri, kardiyak sodyum-hidrojen değiştiricileri (NHE) üzerinde baskılayıcı etki göstererek, mitokondriyal kalsiyum konsantrasyonunu artırır. Böylece, miyokard aritmilerinde azalma ve miyokardiyal hipertrofide, fibrozda ve olumsuz yeniden şekillenmede azalmaya neden olabilir [54].

Kalıcı hiperglisemi böbreklerde inflamasyona, endotel disfonksiyonuna ve oksidatif strese neden olur ve diyabetik böbrek hastalığına yol açar. Diyabet, renal hemodinamik otoregölasyon sistemini bozarak glomerüler hipertansiyona neden olur. Afferent arteriyolde daha belirgin olmak üzere glomerüllere bağlanan arteriyollerin dilatasyonunu içerir. Efferent arterioler dirençte orantılı olarak daha büyük bir artışa neden olarak intraglomerüler basıncın artmasına yol açar. Ayrıca böbrek hastalığının ilerlemesine eşlik eden nefron kaybı, kalan nefronlarda telafi edici hiperfiltrasyona neden olur. Bu telafi mekanizması, daha sonra podosit kaybına ve albüminüriye yol açarak böbrek hastalığının ilerlemesini hızlandırır. Bu nedenle intraglomerüler basıncın azaltılması böbrek koruması açısından faydalıdır. Bunun için uzun zamandır RAAS inhibitörleri kullanılmaktadır. Diyabetli hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı; makula densaya artan sodyum iletimi, tübüloglomerüler geri bildirimin düzenlenmesi ve natriürece yol açarak, proteinürik diyabetik nefropatinin ana patofizyolojik suçlusu olan afferent arteriyol vazodilatasyonunu azaltmaktadır. RAAS inhibitörleri gibi intraglomerüler basınçtaki azalmaya neden olarak böbrek koruyucu etki göstermektedir. Bu etkinin RAAS inhibitörlerinden farklı olarak, afferent arteriyoldeki vazokonstriksiyona değil, efferent arteriyoldeki vazodilatasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, SGLT-2 inhibitörlerinin antiinflamatuvar ve antifibrotik etkilere sahip olduğu ve renal hipoksiyi tersine çevirerek böbrek koruyucu etki gösterebildiği de öne sürülen bir diğer mekanizmadır [56, 57].

Hiperürisemi, diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığı ilerlemesi riskiyle ilişkilidir. Ürik asit inflamasyonu, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini ve endotel disfonksiyonunu indükleyerek böbrek hasarını hızlandırır ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Bu nedenle ürik asit, böbrek hastalığının ilerlemesini önlemede bir hedeftir, SGLT-2 inhibitörlerinin idrarla ürik asit atılımını arttırdığı öne sürülmektedir [56].

SGLT-2'nin blokajı aynı zamanda sodyumun yeniden emiliminin inhibisyonuna ve sonuç olarak idrarda daha yüksek sodyum atılımına ve artan diürece yol açar. Bu diüretik etki beraberinde ozmotik bir etki de yaratır. Ayrıca; plazma hacmi, vücut ağırlığı ve visseral yağlanmanın azalmasının yanı sıra arteriyel sertlikte iyileşme, endotel disfonksiyonu ve vasküler dirençte azalma, SGLT-2 inhibitörlerinin kan basıncı düşürücü etkisine katkıda bulunan ek mekanizmalar olarak önerilmiştir [57].

İnsülininden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden dolayı metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilen SGLT-2 inhibitörlerinin başlıca avantajları; kilo kaybı sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması, kan basıncını düşürmesi, serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi azaltmasıdır. Kontrendikasyon yoksa, SGLT-2 inhibitör grubu ilaçların kalp yetersizliği olan, kanıtlanmış KVH'lı veya KVH bakımından yüksek riskli hastalarda ve diyabetik böbrek hastalığı olan kişilerde kullanımı öncelikli tercih edilmelidir. Bilinen yan etkileri; poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi (diüretik kullananlarda ve yaşlı hastalarda dehidratasyon yönünden dikkatli olunmalıdır), öglisemik ketoasidoz, genitoüriner sistem enfeksiyonları, genital enfeksiyonlar (daha çok kadınlarda görülüyor olup, nadiren fournier gangreni de görülebileceği akılda tutulmalıdır) sayılabilir. Başlangıçta geçici olarak LDL kolesterol ve serum kreatin düzeyinde bir miktar artış olabilir [58].

2.1.7.2. Diyabetin Enjektabl Tedavileri

2.1.7.2.1. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 Analogları)

Yapılan araştırmalarda, eşdeğer miktarda plazma glikoz artışının; ağız yoluyla alınan glikoza oranla, intravenöz olarak verilenden çok daha fazla insülin salınımını tetiklediği keşfedildi. Bu durum inkretin etki olarak adlandırıldı. Inkretin etkinin, iki bağırsak hormonu olan GLP-1 ve GIP ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Buradan yola çıkılarak, GLP-1 reseptörü agonizmine dayalı tedaviler T2DM ve obezite tedavisinde tercih edilmeye başlandı. GLP-1 reseptör agonistleri, genellikle enjektabl olarak kullanılmaktadırlar. Eksenatid, liraglutid, liksisenatid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid ve tirzepatid (ülkemizde ruhsatlı değildir) bu gruptaki ilaçlardır. Bulantı, kusma, diyare, daha az sıklıkla kabızlık, karın ağrısı, nabızda

hafif artış, pankreatit ve safra taşı oluşumuna yatkınlık yan etkileri arasında sayılabilir [59, 60].

2.1.7.2.2. İnsülin Tedavisi

İnsülin, 1920’lerde kullanılmaya başlanmasından sonra hayat kurtarıcı bir ajan olarak diyabet tarihine geçmiştir. İlk kullanılan insülin preparatları hayvan pankreasından elde edilen pankreas ekstreleriydi. Bu preparatların yarı ömrü kısa ve yan etki riski oldukça yüksekti. Sonraki teknolojik gelişmeler ile insülin içine çinko ve protamin eklenmesiyle etki süresi uzatılmıştır ve ardından saflaştırma işlemleri ile monokomponent insülinler bulunmuştur. İnsülin teknolojisinde en büyük aşama ise, rekombinant teknolojiyle elde edilen insan insülinidir. İnsan insülinine karşı ilaç reaksiyonu, antikor gelişme olasılığı düşüktür. Bunlar kısa etkili (regüler insülin) ve orta etkili (NPH: nötral protamin Hagedron) insülinlerdir. Aminoasit zincirindeki değişikliklerle oluşturulan farklı etki süresi ve etki başlama hızı olan insülinlere analog insülinler denir. Hızlı etkili insülin analogları lispro, aspart ve glulisindir. Uzun etkili insülin analogları ise glargin ve detemirdir. Ayrıca kısa veya hızlı etkili insülinlerin orta etkili insülinlerle oluşturulan hazır kombinasyonları da mevcuttur. Bunlar kısa etkili regüler insan insülin-NPH karışımı, hızlı etkili lispro-orta etkili nötral protamin lispro (NPL) karışımı ve hızlı etkili aspart-orta etkili nötral protamin aspart (NPA) karışımıdır [61, 62].

İnsülin T2DM tedavisinde oral hipoglisemiklerle kombine edilerek kullanılabilir. T2DM hastalarında en sık kullanılan insülin protokolü alışılmış insülin tedavisi denilen ikili insülin kullanımıdır. Bu protokole sabah kahvaltı öncesi günlük dozun 2/3’ü ve akşam yemekten önce 1/3’ü olmak üzere iki kez kısa ve orta etkili insülin kombinasyonu kullanılır. Bu protokol ile genellikle orta derecede bir glisemik kontrol sağlamak mümkündür. Çoğu kez tedavi protokolünde bazı modifikasyonlar yapmak gerekir. Bazı hastalarda sabah açlığı devamlı yüksek seyredebilir. Bu yüksekliğin 3 ana nedeni olabilir. Birincisi, akşam yapılan orta etkili insülin dozunun fazla olması nedeniyle gece hipoglisemisine cevap olarak açlık hipergliseminin ortaya çıkmasıdır (Somoggy etkisi). Bir diğer neden, gece boyu ölçülen glikoz değerlerinin yüksek seyretmesi yani akşam dozunun yetersizliğidir. Üçüncü bir neden ise, sabaha karşı yükselen büyüme hormonunun etkisiyle glikoz seviyesinin sabahın erken saatlerinde yüksek olmasıdır (Down fenomeni). Son yıllarda DM komplikasyonların gelişiminde metabolik kontrolün öneminin

gösterilmesiyle sıkı bir glisemik kontrolün sağlanması gündeme gelmiştir. Bu amaçla fizyolojik insülin salınımına en yakın insülin protokolünün uygulanması gerekmektedir. Yoğun insülin tedavisi denilen bu protokole sık insülin enjeksiyonları ile fizyolojik salınım taklit edilir. Amaç, açlık şekerinin 60-90 mg/dL, postprandiyal şekerin ise 120 mg/dL altında tutulmasıdır. Yoğun insülin tedavisinde her yemekten önce kısa etkili insülin ile tokluk hiperglisemisi engellenir. Gün boyu bazal insülin düzeyi ise gece yapılan orta veya uzun etkili insülinle sağlanmaya çalışılır. Bu protokol insülin infüzyon pompaları kullanılarak da uygulanabilir. Yoğun tedavide günlük insülin dozunun %25-40 kadarı bazal insülin, geri kalan doz ise 3 ana yemek öncesine bölünerek kısa etkili olarak verilir [61].

Günlük insülin gereksinimi, vücut ağırlığına göre hesaplanır. Ayrıca, hastanın fenotipi, fiziksel aktivite durumu, diyabet komplikasyonları ve daha önce insülin kullanıp kullanmadığı da göz önüne alınmalıdır. Tip 1 diyabette 0.4-1.0 IU/kg/gün, Tip 2 diyabette 0.3-1.2 IU/kg/gün dozu ile başlanabilir [63].

İnsülin endikasyonları;

- Tip 1 diyabetli hastalarda hem bazal insülin sekresyonu hem de yemek sonrası insülin pikleri kaybolmuştur. Bu nedenle insülin tedavisi hayati açıdan elzemdir.
- Tip 2 diyabette ise, oral tedavi ve yaşam tarzı değişimi ile kan şekeri yeterinde kontrol altında olmadığında insüline başlanmalıdır. Oral tedavinin istenmeyen yan etkileri, eşzamanlı akut stres durumları, karaciğer ve böbrek yetersizliği durumlarında insülin tedavisi gerekebilir.
- Gestasyonel diyabette, açlık glisemisinin 90 mg/dl, 1. saat tokluk glisemisinin 120 mg/dl üzerinde seyretmesi halinde insülin başlanmalıdır.

İnsülin tedavisinde; hipoglisemi, hiperinsülinemi, ateroskleroz, kilo artışı, masif hepatomegali, ödem, insülin antikorlarına bağlı alerji, lipoatrofi, lipohipertrofi, kanama ve sızma gibi komplikasyonlar görülebilir [64].

2.1.8. Yaşlılarda Diyabet Yönetimi

Diyabet, dünya çapında giderek artan bir sorun olup, özellikle yaşlı nüfusun sağlık hizmetlerinde büyük bir ekonomik yük getirmektedir. Diyabetli kişiler arasında 65 yaş ve üzeri yetişkinlerin sayısının 2040 yılına kadar 200 milyonu aşacağı tahmin ediliyor. Diyabet, yaşlılar arasında altıncı önde gelen ölüm nedeni olarak listelenmektedir. Diyabetli yaşlı kişiler, diyabeti olmayan aynı yaştaki kişilere göre iki kat daha fazla ölüm oranına sahiptir. Burada başlıca sorumlu, makrovasküler komplikasyonlardır. Bununla birlikte, diyabetli yaşlı yetişkinler polifarmasi, fonksiyonel yetersizlikler, bilişsel bozukluk, depresyon, idrar kaçırma, düşme, beslenme sorunları gibi yaygın geriatrik sendromlar açısından da yüksek risk altındadır. Bu nedenle yaşlı yetişkinlerde diyabetin tedavisinde bu durumlar dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir [65-68].

Hastaların kendi kendini yönetebilme yeteneği de tedavi rejiminin belirlenmesinde önemli bir faktördür; her tedavi seçeneğinin başarısı, hastanın reçete edilen tedaviyi yerine getirme yeteneğine bağlıdır. Bozulmuş bilişsel işlev, sınırlı günlük yaşam aktivitesi ve eşlik eden hastalıklar, yaşlı hastalarda uygun tedavi rejiminin uygulanmasında önemli engellerdir [69].

2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin, azalmış renal perfüzyon basıncı, sempatik aktivasyon ve makula densadaki azalmış tübüler sodyum iletimi gibi uyarılara yanıt olarak böbreklerdeki jukstaglomerüler hücreler tarafından üretilir. Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e (Ang I) çevirir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) daha sonra Ang I'den anjiyotensin II'yi (Ang II) ayırır. Ang II'nin hacim ve kan basıncı düzenlemesi üzerinde etkileri vardır. vazokonstriksiyonun indüklenmesi, proksimal tübüler hücrelerde sodyum-hidrojen değiştiricinin aktivasyonu, sodyumun yeniden emiliminin artması, zona glomerulosadaki adrenal korteksten aldosteron salgılanmasının uyarılması, adrenal medulladan katekolamin salınımının arttırılması, sempatik gangliyonlar üzerindeki uyarıcı etki göstermesi ve hipotalamus-arka hipofizden vazopressin salınımının arttırılması ile etki gösterir. Ang II fizyolojik ve patofizyolojik etkilerini tip 1 (AT1-R) ve tip 2 (AT2-R) olmak üzere iki tip Ang reseptörü aracılığı ile gerçekleştirir [70, 71].

Dolaşımdaki hormon sisteminin yanı sıra lokal, dokuya bağlı RAAS da mevcuttur. Damar duvarındaki endotel hücreleri dolaşımdaki ve yerel olarak üretilen Ang I'den Ang II üretme kapasitesine sahiptir ve otokrin ve parakrin etkiler ile lokal bir doku renin-anjiyotensin sistemi (RAAS) olarak görev yapabilir. Ang II, vasküler inflamasyon ve oksidatif hasara yol açarak hücre ölümü yollarını (apoptoz) aktive eder, vasküler inflamasyon doğrudan aterosklerotik sürece dahil olup akut koroner sendrom, kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda rol oynamaktadır [71].

Geçtiğimiz on yılda, diyabetik popülasyonlarda antihipertansif tedavinin mikro ve makrovasküler son noktadaki rolünü ele alan çok sayıda çalışma yapılmıştır. RAAS'ı kesintiye uğratan bazı antihipertansif ajanların böbrek koruması açısından üstün olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır [72].

Ayrıca Ang II'nin, pankreas β -hücrelerine kan akışını bozabilecek önemli vazokonstriktif etkileri olduğu gösterilmiştir. RAAS'ın inhibisyonu, adacık hücrelerindeki fibrotik, yıkıcı tepkiyi zayıflatıyor gibi görünmektedir. Pankreas β -hücrelerinin korunmasına ek olarak, ACE inhibitörleri ve ARB'lerin (anjiyotensin reseptör blokörleri) insülin duyarlılığını artırarak glikoz regülasyonunu etkilediği görülmektedir. Temel olarak bradikinin ve nitrik oksidin aracılık ettiği lokal hemodinamik etkiler ile RAAS'ın inhibisyonu, insülin duyarlılığını arttırarak, Ang II'nin katkıda bulunduğu insülin direncini engeller. Ek olarak Ang II'nin, preadipositlerin olgun adipositlere farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu tür etkiler, lipidlerin kas, karaciğer ve pankreas gibi dokularda birikmesini destekleyerek insülin direncine yol açabilir. Son çalışmalar ACE inhibitörleri veya ARB'ler ile RAAS blokajının, bir sıçan modelinde adiposit morfolojisini değiştirerek insülin duyarlılığının artmasına yol açtığını göstermiştir [73].

Adrenal bez tarafından sentezlenen başlıca mineralokortikoid olan aldosteronun salgılanması, zona glomerulozada sıkı bir şekilde düzenlenir. Aldosteron, elektrolitlerin ve suyun emilimini düzenlemesiyle kan basıncının kontrolünden büyük ölçüde sorumludur. Ang II, potasyum (K^+) ve adrenokortikotropin hormon (ACTH); aldosteron sekresyonunu düzenleyen ana fizyolojik agonistlerdir [74].

2.3. Hipertansiyon ve Arteriyel Sertlik

Tekrarlanan ölçümler ile sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanır [75].

Kan basıncı, intravasküler volüm ile periferik vasküler direnç arasındaki ilişki tarafından kontrol edilir. Vasküler direnç, vasküler yeniden yapılanma ve RAAS dahil vazoaaktif ajanlardan etkilenen vasküler tonus tarafından düzenlenir. Arteriyoskleroz gelişimi, oksidasyon stresi, inflamasyon, vazoaaktif ajanlar, sitokinler ile oluşan endotel disfonksiyonu, vasküler yeniden yapılanmanın ilerlemesini sağlar. Eş zamanlı risk faktörlerinin (örn. hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi) varlığı ile organ hasarına neden olur [76].

Hipertansiyon, genellikle metabolik sendromun bileşeni olduğu için tip 2 diyabetli bireylerde sık görülür. T2DM'de hipertansiyon prevalansı tanı anında dahi %40-50 arasındadır. Metabolik sendromun diğer bileşenleri olan santral obezite, dislipidemi ve bunlara eşlik eden oksidatif stres, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, insülin direnci, hiperinsülinemi gibi faktörler tip 2 diyabette hipertansiyon gelişmesinin altında yatan diğer nedenlerdir. Albuminüri, hipervolemi, hiperürisemi, nokturnal kan basıncı düşüklüğünün kaybolması, sol ventrikül hipertrofisi gibi diğer faktörler de katkıda bulunur. Diyabetli hastalarda kan basıncı hedefleri, geçtiğimiz on yıl içinde yayımlanan klavuzlarda defalarca değiştirilmiştir. Güncel klavuzlar, diyabetli hastalar için kan basıncı hedefi 140/90 mmHg olarak belirlemiştir. Ancak yine de pek çok rehberde yaşlılar için daha esnek hedefler tavsiye edilmiştir. Hipertansiyon tedavisinde başlıca yaşam tarzı değişikliklerini (tuz kısıtlaması, egzersiz, stresin azaltılması, sigaranın kesilmesi gibi) kapsayan non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi birlikte uygulanmalıdır [77].

Hipertansiyon, yaşlı diyabetik popülasyonda genel popülasyona göre daha sık görülür ve yaş ilerledikçe artan bir prevalans gösterir. T2DM'li yaşlı hastaların yaklaşık üçte ikisinin hipertansiyona sahip olduğunu bilinmektedir. Hipertansiyonun birlikteliği bu hastalarda makro ve mikrovasküler komplikasyonların sıklığını arttırmaktadır. Hem diyabet hem de hipertansiyon, kardiyovasküler olay ilişkili morbidite ve mortalitenin bağımsız risk faktörleridir [78, 79].

Yapılan çalışmalarda, 65 yaş üzeri yüksek riskli, diyabetli hipertansif hastalarda, kan basıncının $<140/90$ mmHg olması, kardiyovasküler sonuçlar üzerinde

belirgin bir koruyucu etki gösterdi. Daha yoğun KB hedefine (<130/80 mmHg) ulaşıldığında ise serebrovasküler olaylar başta olmak üzere eşlik eden risk durumlarında artış olabileceği öngörüldü [80].

Hipertansif hastaların tedavisinde ayaktan kan basıncı izlemenin (ABPM) önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. 24 saatlik kan basıncı profili, hastalarda gece kan basıncı düşüşü (daldırma) yokluğunun belirlenmesine ve kan basıncı (KB) kontrolünün değerlendirilmesine yardımcı olur. Beyaz önlük veya maskelenmiş hipertansiyonu tespit etme yeteneği, ABPM ile artırılır. ABPM'nin avantajları açıkça görülse de, kullanım maliyeti, veri değerlendirmesinin karmaşıklığı ve hastaya verdiği rahatsızlık da dikkate alınmalıdır. Ofis KB ölçümleri genellikle sınırlı ölçüm sağlar. Farklı klinik ziyaretler arasında KB'de büyük farklılıklar görülebilir. Hipertansiyon tanısı alan hastaların yüzde yirmi ila otuz beşi, yalnızca tıbbi bakım ortamında kan basıncında artış (beyaz önlük hipertansiyonu) gösterebilir. Klinikte normal kan basıncı düzeylerine sahip, tıbbi bakım ortamı dışında yüksek kan basıncı değerlerinin varlığı olarak tanımlanan maskeli hipertansiyon da gösterilmiştir. Bu nedenle ofis KB ölçümleri bazı bireylerde gerçek basınç değerlerini temsil etmeyebilir. Hastaların çoğunda uyku sırasında uyanık döneme göre kan basıncında yaklaşık %10-30 oranında azalma gözlenir. Bununla birlikte, hipertansif hastaların yaklaşık %25-35'inde gece kan basıncında daha az bir düşüş vardır. Daldırma olmayan patern, uyku kan basıncında azalma olmaması (%10'dan az düşüş olması); yaşlı popülasyonda, diyabetiklerde ve menopoz sonrası kadınlarda daha sık görülür. Diyabetik bireylerde daldırma olmayan patern, kardiyovasküler otonomik nöropati ile ilişkilendirilmiştir. Hiperglisemi de; dolaşımdaki plazma hacmi ve böbrek hemodinamisi üzerindeki etkileriyle normal gece düşüşünü bozar. Bu patern, sol ventriküler hipertrofisi, albüminüri ve beynin mikrovasküler hastalığı dahil olmak üzere artan hedef organ hasarı ile ilişkilidir. Daldırma olmayan paterne sahip hastalar konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, felç ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeye daha yatkındır [81, 82].

Arter sertliği, hipertansif hastalarda subklinik organ hasarının bir göstergesi ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir öngörüsü olarak kabul edilmektedir. PWV (nabız dalga hızı) ölçümü genellikle arteriyel sertliği belirlemek için en basit, girişimsel olmayan ve tekrarlanabilir yöntem olarak kabul edilir. PWV

günlük rutinde ölçüm için altın standarttır. Önceki meta-analizler gelecekteki kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin tahmini için PWV'nin değerini 10 m/s'lik bir kesme değeriyle göstermiştir [83-85].

Merkezi basınç dalga formlarında yansıyan dalgaların belirlenmesinde bazı sorunlar vardır. Yansıyan dalganın zamanlaması ve oranını, yani basınç dalgasının yansıma alanına ulaşması için gereken süreyi değerlendirmek gerekir. Çoğu nabız dalgası yansıyıp geri döndüğü için, yansıyan basınç dalgasının oranı AIX (güçlendirme indeksi) aracılığıyla değerlendirilir. AIX ölçümü, kan basıncından ziyade kalp hızı ve kasılmasındaki değişikliklere bağlıdır. Arteriyel sertliğin doğrudan ölçümü olan PWV'nin aksine; merkezi basınç ve AIX, arteriyel sertliğin dolaylı ölçümleridir. Genel olarak kabul edilen görüş, arteriyel sertlikteki artışın, geç sistolde yansıyan dalgaların erken geri dönüşüne neden olarak merkezi nabız basıncını ve dolayısıyla sistolik kan basıncını (SBP) arttırdığı yönündedir. SBP, sol ventrikül üzerindeki yükü artırarak miyokardın oksijen ihtiyacını artırır. Diyastolik KB'deki azalma ise subendokardiyal iskemiye neden olabilir [85].

Çok sayıda yayın, artan arteriyel sertlik ve dalga yansımaları ile ilişkili çeşitli patofizyolojik durumlar bildirmiştir. Yaşlanmanın baskın etkisinin yanı sıra, düşük doğum ağırlığı, menopoza, fiziksel aktivite eksikliği, ailede hipertansiyon öyküsü, genetik yatkınlık, miyokard enfarktüsü, obezite, sigara içme, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, bozulmuş glikoz toleransı, metabolik sendrom, diyabet, hiperhomosisteinemi, yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyi, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, romatoid artrit, sistemik vaskülit ve sistemik lupus eritematoz gibi romatolojik hastalıklar örnek verilebilir [85].

Arteriyel sertlik ve endotel disfonksiyonunu içeren vasküler disfonksiyon, hem yaşlanmanın hem de diyabetin ortak paydasıdır. Arteriyel sertlik yaşla birlikte artar, yapılan çalışmalarda uzun süre diyabet ile takip edilen hastalarda arteriyel sertlikte daha fazla artış görüldü. Bu artışın; vasküler bozukluğa neden olan ileri glikasyon son ürünlerinin artması, oksidatif stres, vasküler inflamasyon, nitrik oksit biyoyararlanımının azalması, endotel hücre apoptozu ve ateroskleroz nedeniyle olduğu düşünülmektedir [86, 87].

Arteriyel sertlikteki iyileşme, altta yatan patofizyolojik mekanizma ile ilişkili görünmektedir ve buna yönelik tedavi araştırmaları içine girilmiştir. SGLT-2 inhibitörleri glisemiği iyileştirir, kan basıncında azalmaya yol açan ozmotik diürezi teşvik eder, endotel fonksiyonunu iyileştirir, oksidatif stresi baskılar ve anti-inflamatuar etkiler ile arteriyel sertlik üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceği ön görülebilir. SGLT-2 inhibitör tedavisinin arteriyel sertlik parametreleri üzerinde olumlu etki gösterdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [83, 88, 89].

2.4. Biyoempedans Ölçümü ve Vücut Volümü

Biyoempedans, sıvı bölmesi hacimlerinin ve vücut kompozisyonunun tahmin edilebildiği, cilde bağlanan elektrotlar aracılığıyla elektrik akımının uygulanmasıyla, vücut dokularının direncinin ve reaktansının (elektriğin akışına gösterdiği direnç) girişimsel olmayan bir yolla ölçümüdür. Biyoempedans ölçümleri, düşük elektronik akımların hücre zarından geçememesi ve yalnızca hücre dışı sıvıdan geçmesi nedeniyle, hücre içi ve hücre dışı sıvı arasında ayırım yapılmasını sağlar. Hacim durumu ve vücut kompozisyonu; hücre dışı sıvı (ECW), hücre içi sıvı (ICW) ve toplam vücut sıvısı (TBW) kullanılarak hesaplanır. Vücut kompozisyonu modeli ise, yağ kütlelerini, yağsız kütleyi ve kalan su oranını hesaplar [90, 91].

Vücut yağının dağılımı, kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesinin yanı sıra obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların tedavisi için de önemli bir faktördür. Obeziteyle ilgili sorunlar, genel yağlanmadan çok iç organlardaki yağlanmayla ilişkilidir. VKİ, obezitenin en yaygın kullanılan ölçüsüdür. Ancak, VKİ yağsız kütle ile yağ kütlesi arasında ayırım yapamaz. Bu nedenle biyoelektrik empedans kullanarak antropometrik indeksleri ve vücut kompozisyonu parametrelerinin ölçümü daha doğru sonuçlar vermektedir [92, 93].

SGLT-2 inhibitörleri tip 2 diyabetli hastalar için güçlü antihiperglisemik ilaçlardır ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir. Ancak hangi vücut bölümlerinin ve dokularının değiştiği belirsizdir. Teorik olarak, SGLT-2 inhibitörü tedavisi altındaki kilo kaybı; enerji dengesi üzerindeki olumsuz etkisiyle yağ kütlesi kaybindan veya diüretik etki nedeniyle sodyum ve hücre dışı hacim kaybindan veya her ikisinin birleşiminden kaynaklanabilir [91].

3.MATERYAL METOD

Çalışmamız Ocak - Eylül 2023 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen, T2DM tanısı olan 65 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Bu hastaların tedavisine klinik gereklilik doğrultusunda SGLT-2 inhibitörü eklendi. İlk başvuru, SGLT-2 inhibitörü başlandıktan sonraki birinci ay ve üçüncü ayda kontrol testleri yapılmıştır. Çalışmaya T2DM tanısı ile takipli olan 19'u kadın, 19'u erkek toplam 38 hasta dahil edildi. Toplamda 6 hasta 3. aydaki kontrollerine gelmedi. 4 hasta ise ilk başvuru sonrasında ulaşım problemleri, yaşlılık belirtileri ve bazı özel durumlara bağlı çalışmayı terk etmiştir. Toplamda 34 hasta ile çalışma tamamlandı.

Çalışma prospektif bir kohort çalışması olarak planlandı. Çalışma protokolü Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uygun hazırlandı. Çalışmamız için Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 02.03.2023 tarihli 2023/005 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından 22122037 proje numarasıyla desteklendi.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya T2DM tanısı olup oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alan, 65 yaş ve üzeri, VKİ 45 kg/m^2 'nin altında olan hastalar dâhil edildi. Çalışmaya katılan her hastaya gönüllü onam formu açıklanarak imzalatıldı.

65 yaş altı hastalar, malinitesi olanlar, aktif enfeksiyonu olan hastalar, kalp yetmezliği tanısı olan hastalar, e-GFR $<30 \text{ ml/dak/1,73m}^2$ olan, karaciğer fonksiyon testlerinde normalin üst sınırının 3 katından fazla yüksekliği olan ve son 3 ay içinde sistemik steroid alma öyküsü olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

3.2. Çalışmada Bakılan Parametreler

Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, diyabet süreleri, diyabetik komplikasyonlarının varlığı, alışkanlıkları, ilaç yan etkileri olup olmadığı, kullandığı diyabet ve antihipertansif ilaçları kaydedildi.

SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların başlangıç, birinci ve üçüncü ay kontrollerinde; hemogram, kreatinin, üre, e-GFR, sodyum, potasyum, alanin

aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, glikoz, HbA1c, CRP, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı, spot idrarda sodyum, tam otomatik idrar tetkiki çalışıldı. Mevcut hastaların rutin kontrol sırasında alınan atık kanlar atılmayıp, uygun koşullarda saklanarak plazma renin konsantrasyonu (PRC) ve plazma aldosteron konsantrasyonu (PAC) çalışılmıştır.

Hastalara ayrıca; başlangıç, birinci ve üçüncü ayki kontrollerinde boy, kilo, VKİ ölçümü yapıldı. Biyoempedans cihazı ile her kontrolde; hücre içi sıvı, hücre dışı sıvı, yağsız kütle, kas ve yağ miktarı ölçümü yapıldı.

Eş zamanlı olarak 24 saatlik ambulator holter ile; arteriyel sertlik belirteçleri, PWV, Alx, ortalama arteriyel basınç (OAB), nabız basıncı, ortalama sistol ve diastol kan basıncı takibi yapıldı.

3.2.1. Biyokimyasal Parametreler

Kan örnekleri antekübital venden yaklaşık 8 saatlik açlık sonrasında alındı, hastalardan kan tetkiki alınmadan önce en az 15 dakika dinlenmeleri istenildi ve oturur şekilde kan örnekleri alındı. Alınan örnekler 6 saat içerisinde çalışıldı. İdrar örnekleri kan örnekleri ile aynı esnada alındı ve 4 saat içerisinde çalışıldı. Alınan kan örnekleri Selçuk Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Hemogram tetkikleri Sysmex Xn 300 cihazında çalışıldı. Biyokimya parametreleri Cobac c 702 Roche cihazında çalışıldı. Spot idrarda sodyum, protein ve kreatinin değerleri Cobac c 702 Roche cihazında çalışıldı. HbA1c düzeyi Premier Hb9210 model cihazda immünotürbidimetrik yöntem ile çalışıldı. Atık kandan elde edilen numunelere ait absorbans değerleri CLARIOstar microplate reader cihazında ölçülerek, standartlardan kalibrasyon grafiği yardımıyla renin ve aldosteron konsantrasyonları Cobac 8000 cihazında çalışıldı.

3.2.2. Biyoempedans Ölçümü

Hastaların başlangıç, birinci ve üçüncü ayki poliklinik başvuruları sırasında, Tanita Inner-scan dual markalı biyoempedans cihazı ile vücut analizi yapıldı. Ölçüm sırasında hastalar, yaklaşık 8 saatlik açlık sonrası çıplak ayak ile cihaz üzerine çıktı, tek kat ince bir kıyafet ile ölçüm yapıldı. Metalik aksesuarlar çıkartıldı. Biyoempedans cihazı ile her kontrolde; kilo, hücre içi sıvı, hücre dışı sıvı, yağsız

kütle, kas ve yağ miktarı ölçümü yapıldı. Kilo ve boy ölçümü yapıldı; hastanın kilosu (birimi kg), boyun karesine (birimi cm²) bölünerek VKİ hesaplandı.

3.2.3. Kan Basıncı ve Arteriyel Sertlik Ölçümü

Hastalara ilk başvuru sırasında, birinci ve üçüncü ayki başvuruları sırasında; IEM markalı Mobil-O-Graph ambulator holter cihazı ile ölçüm yapıldı. Ölçüm sabah saatlerinde başlatılıp, ertesi gün sabah sonlandırılmıştır, ölçüm sonuçları poliklinik kontrolünde değerlendirilmiştir. Hastalar, en az beş dakika sandalye üzerinde ayakları yere dokunur, dik şekilde oturtulmuş ve dinlendirilmiştir. Ölçümden en az 30 dakika önce kafeinli içecekler, çay, kahve tüketmemiş olması ve sigara içmemiş olmasına dikkat edilerek ölçüm yapıldı. Sol kol üst kısmına, hastanın kol çapına uygun boyutta manşon takıldı. Ölçüm yapılacak kol eşit yükseklikte bir masa ile desteklenerek, brakiyal arterden otomatik kan basıncı ölçümü yapıldı. Takiplerinde hastanın gündüz 15 dakikada bir, gece ise 30 dakikada bir otomatik ölçümü alındı. Hastaya, cihazın ölçüm yaptığı sırasında dikkat etmesi gereken hususlar anlatıldı. Gün içinde, kullandığı mevcut antihipertansif ilacı var ise devam etmesi gerektiği anlatıldı. Ambulator kan basıncı ölçümü ile, hastaların sistolik ve diastolik kan basıncı takipleri, nabız basıncı, OAB'si, gece kan basıncı düşüşü olup olmadığı (daldırma) ve diğer arteriyel sertlik belirteçlerine bakıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler R version 4.1.2. (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org>) istatistiksel yazılım dili yardımıyla gerçekleştirildi. Analizler öncesinde verilerin normalliği Shapiro-Wilk'in normallik testi ve Q-Q grafikleri yardımıyla; küresellik varsayımı Mauchly testi ile kontrol edildi. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmada yer alan sayısal değişkenlere ait bulgular ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan ile birlikte çeyreklikler [1.çeyreklik – 3.çeyreklik] olarak, kategorik değişkenler ise sıklık (n) ve yüzdelik olarak sunuldu. 65 yaş üzeri diyabetik hastalara ilişkin başlangıç, 1. ve 3. aydaki klinik ve laboratuvar bulgularında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı tekrarlı ölçümler varyans analizi, sonrasında Bonferroni güven aralıkları ile; küresellik varsayımı sağlanmadığı durumda Greenhouse-Geisser düzeltmeli Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi sonrasında Bonferroni güven aralıkları ile normal dağılım göstermeyen gruplarda

Friedman testi, sonrasında anlamlı bulunan parametreler için Bonferroni düzeltmeli Durbin Conover testi ile çoklu karşılaştırmalar yapılarak değerlendirildi.

Ayrıca hastalara ilişkin başlangıç, 1. ay ve 3. aydaki tam otomatik idrar testinde enfeksiyon varlığı, Cochran'ın Q testi; glikozüri olup olmadığı, varsa düzeyi Kendall's W testi ile incelendi.

Diyabetik hastalara ilişkin 1. ve 3. aydaki PRC ve PAC düzeyleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı Spearman'ın ρ korelasyon katsayısı ile incelendi. Ayrıca RAAS üzerinde etkili antihipertansif ilaç alan (n: 21) ve almayan (n: 13) diyabetik hastaların başlangıç, 1. ve 3. ay renin ve aldosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Ocak - Eylül 2023 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı - Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen, T2DM tanısı olan 65 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Bu hastaların tedavisine gereklilik doğrultusunda SGLT-2 inhibitörü olarak empagliflozin veya dapagliflozin eklendi. İlk başvuru, birinci ay ve üçüncü ayda kontrol takipleri yapıldı. Çalışmaya T2DM tanısı ile takipli olan toplam 38 hasta dahil edildi. Toplamda 4 hasta 1.ve 3. ay kontrollerine gelmediği için çalışmadan çıkartıldı. 6 hasta ise 3. ay kontrollerine gelmedi.

Çalışma, yaş ortalaması 69.71 ± 4.20 (65 – 79) olan 18'i kadın, 16'sı erkek toplam 34 hasta ile tamamlandı. Hastaların beraberinde en sık kullandığı oral antidiyabetikler metformin ve DPP-4 inhibitörleriydi (sırasıyla %71 ve %68). Ayrıca hastaların %29'u sulfonilüre, %3ü TZD, %3'ü akarboz grubu oral antidiyabetik kullanırken, %62'si ise eş zamanlı insülin tedavisi almaktaydı. Toplam 9 hastada eşlik eden hiperlipidemi, 24 hastada hipertansiyon ve 11 hastada ise KAH mevcuttu. Hastaların geçmiş öyküsü sorgulandığında %18'inde hem nefropati hem de nöropati görülürken, %50'sinde nöropati eşlik etmekteydi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların cinsiyet, ek hastalık, alışkanlık ve komplikasyon varlığı dağılımları Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Hastaların Cinsiyet, Ek Hastalık, Alışkanlık, Kullandığı İlaçlar ve Komplikasyonlarının Dağılımları

Özellikler		n (%)
Yaş		69.71 ± 4.20
Cinsiyet	Erkek	16 (47)
	Kadın	18 (53)
Sigara	Hiç İçmemiş	23 (68)
	Aktif İçen	3 (9)
	Eskiden İçmiş	8 (24)
Diyabetik Süre (Yıl)		15.18 ± 7.38
Tedavide OAD kullanımı	Metformin	24 (71)
	SU	10 (29)
	DPP-4 İnhibitörü	23 (68)
	TZD	1 (3)
	Akarboz	1 (3)
Tedavide İnsülin Kullanımı		21(62)
Eşlik Eden Hiperlipidemi		9 (26)
Eşlik Eden HT		24 (71)
Antihipertansif kullanımı	Beta Blokör	7 (21)
	MRA	1 (3)
	ACE İnhibitörü	3 (9)
	ARB	10 (29)
	KKB	3 (9)
	Kullanmıyor	10 (29)
Eşlik Eden KAH		11 (32)
Nefropati		6 (18)
Retinopati		6 (18)
Nöropati		17 (50)

(ACE: Anjiotensin Dönüştürücü, ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü, DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4, , GLP-1: Glukagon Benzeri Protein-1, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, OAD: Oral Antidiyabetik, SU: Sulfonilüre, TZD: Tiazolidindion)

Çalışmamızdaki, 65 yaş üzeri diyabetik hastalara ilişkin başlangıç, 1. ve 3. aydaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Aylara Göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Parametre	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	p- Değeri
Glikoz (mg/dL)	208.50 [152.25 – 276.75] ^a	149.50 [119.25 – 195] ^b	140 [111.75 – 176.75] ^b	0.001²
HbA1c (%)	8.95 [7.90 – 10] ^a	7.90 [7 – 8.80] ^b	7.55 [6.70 – 8.42] ^c	0.001²
e-GFR (ml/dk/1,73m ²)	87.13 ± 17.34	85.06 ± 18.95	85.74 ± 17.80	0.148 ¹
Üre (mg/dL)	32 [27 – 38]	32.50 [28.25 – 38]	33.50 [29.25 – 38.75]	0.899 ²
Kreatin (mg/dL)	0.77 [0.65 – 1.01]	0.78 [0.66 – 1.07]	0.80 [0.67 – 0.99]	0.789 ²
Na (mEq/L)	139 [136.25 – 140]	139 [138 – 141]	139 [138 – 140]	0.340 ²
K (mmol/L)	4.71 ± 0.43	4.63 ± 0.52	4.71 ± 0.62	0.712 ¹
CRP (mg/l)	3.20 [3.20 – 4.87] ^a	3.70 [3.20 – 7.52]	3.60 [3.20 – 7] ^b	0.019²
Spot İdrarda Protein/Kreatin Oranı (mg/g)	166.97 [136.65 – 264.12]	158.68 [129.06 – 225.44]	138.81 [118.03 – 241.66]	0.163 ²
Spot İdrarda Na (mmol/L)	83.64 ± 37.56	81.02 ± 47.87	95.47 ± 44.76	0.091 ¹
LDL (mg/dL)	109.09 ± 34.46 ^a	95.44 ± 27.80 ^b	99.85 ± 28.14	0.012¹
Trigliserit (mg/dL)	127 [89 – 195.75]	100 [77.25 – 178]	122 [80.25 – 177.25]	0.488 ²
HDL (mg/dL)	47.50 [41.25 – 57]	46.50 [39.50 – 55.75]	46.50 [42.25 – 54.50]	0.439 ²
Total Kolesterol (mg/dL)	186.59 ± 40.35	174.91 ± 41.47	180.94 ± 39.93	0.055 ¹
Hemoglobin (g/dL)	13.91 ± 1.41	14.04 ± 1.45	14.04 ± 1.50	0.563 ¹
HTC (%)	41.45 [39.28 – 44.75]	43 [39.38 – 45.08]	43.20 [41 – 45.83]	0.223 ²
İdrarda Enfeksiyon Varlığı	6 (18)	2 (6)	2 (7)	0.565 ³
Glikozüri	Yok 1+ 2+ 3+	8 (24) 1 (3) 3 (9) 21 (64)	9 (32) - 3 (11) 16 (57)	0.130 ⁴
İdrar Dansitesi	1021.03 ± 10.43	1025.03 ± 11.85	1023.29 ± 8.29	0.180 ¹
AST (U/L)	15.94 ± 4.75	16.79 ± 4.58	18 ± 5.74	0.129 ¹
ALT (U/L)	15.50 [12.25 – 20]	14.50 [12 – 18.75]	15 [13 – 19]	0.789 ²
Renin Konsantrasyonu (ng/L)	158.87 [135.48 – 174.32]	160.03 [140.59 – 190.50]	140.22 [107.53 – 166.24]	0.063 ²
Aldosteron Konsantrasyonu (pg/ml)	59.43 [46.57 – 84.23]	84.43 [51.98 – 161.28]	87.63 [54.30 – 173.45]	0.201 ²
PAC/PRC (ng/dl – ng/L)	0.04 [0.02 – 0.05]	0.04 [0.03 – 0.08]	0.06 [0.03 – 0.12]	0.253 ²

⁽¹⁾ Küresellik varsayımı sağlanan Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi, ⁽²⁾ Friedman testi, ⁽³⁾ Cochran'ın Q testi, ⁽⁴⁾ Kendall's W)

^(a) Diğer aylara oranla istatistiksel olarak anlamlı değişikliğin olduğu ilk değer, ^(b) Başlangıç değerine oranla istatistiksel olarak anlamlı değişiklik, ^(c) İstatistiksel olarak birinci ve üçüncü ayda anlamlı değişiklik

(ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein, e-GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, HbA1c: Glikolize Hemoglobin, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, HTC: Hemotokrit, K: Potasyum, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, Na: Sodyum, PAC/PRC: Plazma Aldosteron Konsantrasyonu/Plazma Renin Konsantrasyonu Oranı)

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan [çeyreklikler] veya sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu.

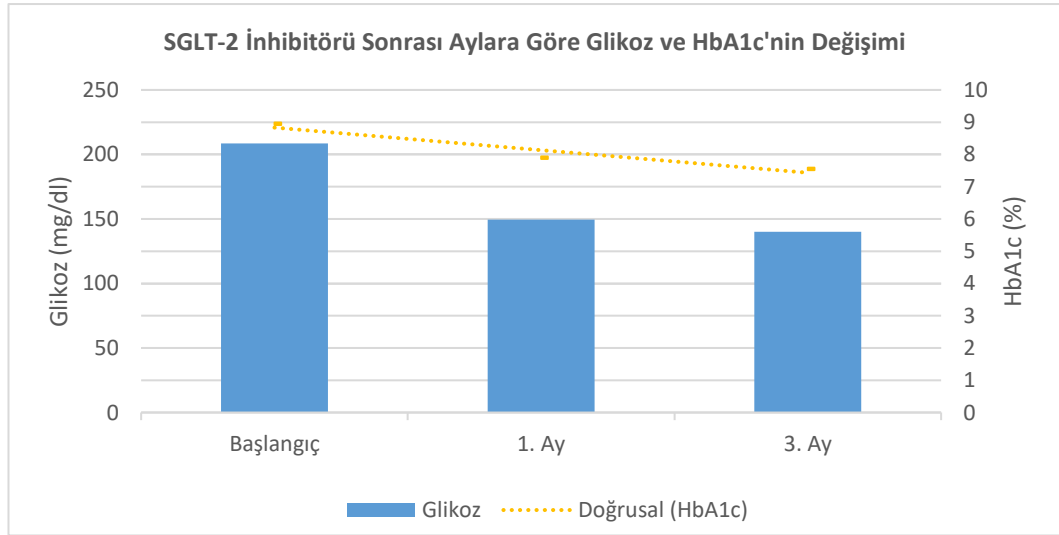
Elde edilen laboratuvar bulgularına göre; glikoz düzeyi başlangıç ölçümü (208.50 [IQR, 152.25 – 276.75]), 1. ay (149.50 [IQR, 119.25 – 195], düzeltilmiş $p < 0.001$) ve 3. ay (140 [IQR, 111.75 – 176.75], düzeltilmiş $p < 0.001$) ölçümlerine, HbA1c düzeyi başlangıç ölçümü (8.95 [IQR, 7.90 – 10]), 1. ay (7.90 [IQR, 7 – 8.80],

düzeltilmiş $p<0.001$) ve 3. ay (7.55 [IQR, 6.70 – 8.42], düzeltilmiş $p<0.001$) ölçümlerine, 1. ay ölçümü de 3. ay (düzeltilmiş $p<0.001$) ölçümüne, LDL düzeyi başlangıç ölçümü, 1. ay (109.09 $\pm$ 34.46 vs. 95.44 $\pm$ 27.80, düzeltilmiş $p=0.031$) ölçüm düzeyine kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi.

Öte yandan CRP düzeyi başlangıç ölçümünün, 3. aydaki (3.20 [IQR, 3.20 – 4.87] vs. 3.60 [IQR, 3.20 – 7], düzeltilmiş $p=0.005$) ölçüm değerine kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü.

e-GFR, üre, kreatin, sodyum, potasyum, spot idrarda protein/kreatin oranı, spot idrarda sodyum, trigliserit, HDL, total kolesterol, hemoglobin, HTC, TİT dansitesi, AST, ALT, renin, aldosteron ve PAC/PRC başlangıç, 1. ay ve 3. ay ölçüm düzeyleri benzerdi (tüm $p>0.05$). Ayrıca başlangıç, 1. ay ve 3. aydaki TİT enfeksiyon oranı ve glikozüri düzeyi oranları birbirine benzerdi (tüm $p>0.05$).

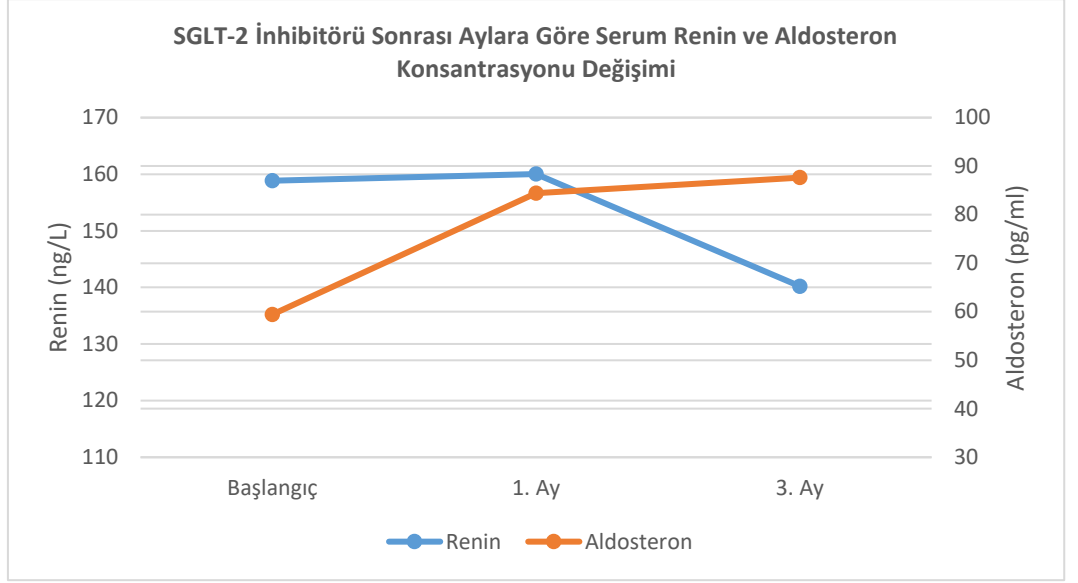
SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların takiplerinde; iki kadın hastada üriner sistem enfeksiyonu oluştu, alınan kültür üremeleri temiz gelen hastaların idrar tetkikleri birinci basamak antibiyoterapi ile temizlendi. Ayrıca takiplerde bir hastada ise baş dönmesi şikayeti oluştu. Ancak; mevcut yan etkiler sonrasında hastaların SGLT-2 tedavisinde değişiklik ihtiyacı olmadı.



(HbA1c: Glikolize hemoglobin, SGLT-2: Sodyum-glikoz kotransporter-2)

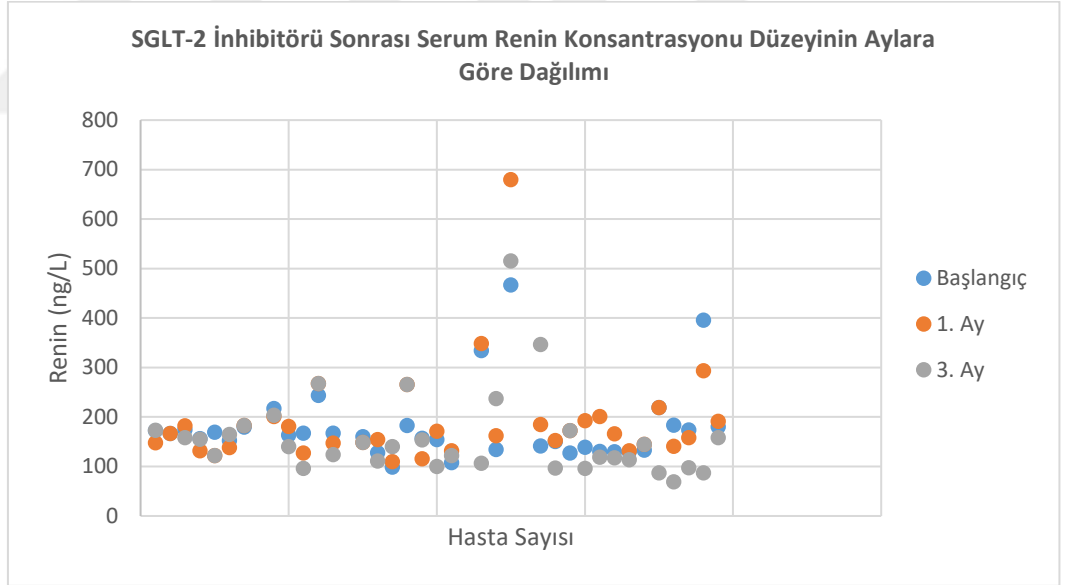
Şekil 4.1. SGLT-2 İnhibitörü Sonrası Aylara Göre Glikoz ve HbA1c'nin Değişimi

Çalışmamızda; SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların başlangıç, 1. ay ve 3. aydaki glikoz ve HbA1c değerleri anlamlı bir şekilde düşüş eğilimindeydi ($p=0.001$).



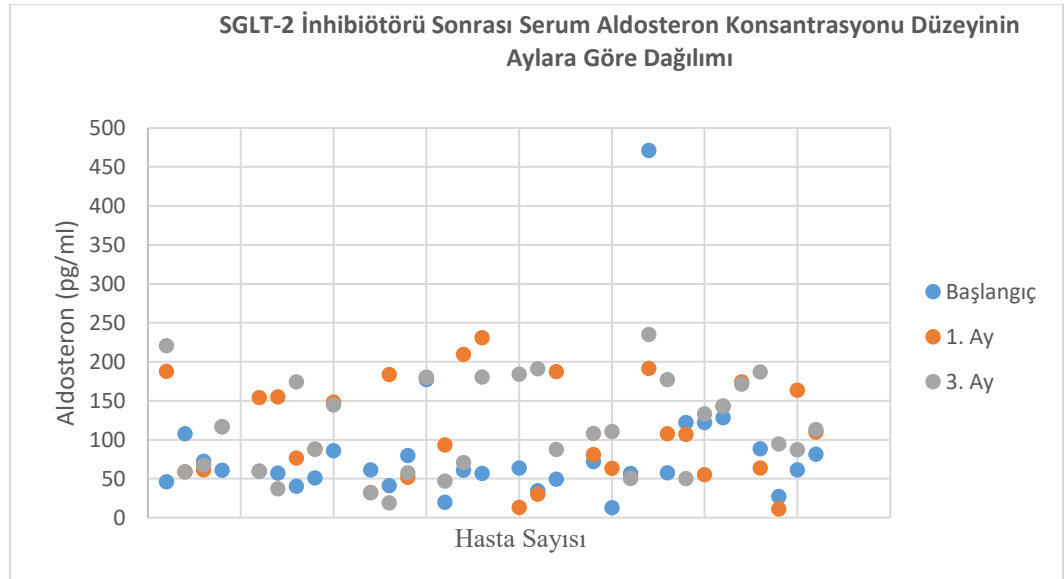
(SGLT-2: Sodyum-glikoz kotransporter-2)

Şekil 4.2. SGLT-2 İnhibitörü Sonrası Aylara Göre Serum Renin ve Aldosteron Konsantrasyonu Değişimi



(SGLT-2: Sodyum-glikoz kotransporter-2)

Şekil 4.3. SGLT-2 İnhibitörü Sonrası Serum Renin Konsantrasyonu Düzeyinin Aylara Göre Dağılımı



(SGLT-2: Sodyum-glikoz kotransporter-2)

Şekil 4.4. SGLT-2 İnhibiötörü Sonrası Serum Aldosteron Konsantrasyonu Düzeyinin Aylara Göre Dağılımı

Çalışmamızda; PRC, PAC ve PAC/PRC başlangıç, 1. ay ve 3. ay ölçüm düzeyleri incelendiğinde sonuçlar benzerdi. SGLT-2 inhibitörü sonrası serum renin ve aldosteron konsantrasyonlarındaki değişimler anlamsızdı ($p>0.05$).

Hastaların 1. ve 3. aydaki PRC ve PAC düzeyleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.3. ve Tablo 4.4’de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, 1. aydaki PAC ile HbA1c (Spearman’ın $\rho=-0.344$, $p=0.046$) ve e-GFR (Spearman’ın $\rho=-0.518$, $p=0.002$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir ilişki saptandı. Ayrıca 1. aydaki PAC ile kreatinin (Spearman’ın $\rho=0.527$, $p=0.001$) düzeyi arasında ve 3. aydaki PRC ile nabız basıncı (Spearman’ın $\rho=0.386$, $p=0.024$) istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki saptandı. Öte yandan 1. ve 3. ay PRC ile 3.ay PAC düzeyleri ile biyokimyasal parametrelerden glikoz, HbA1c, e-GFR, üre, kreatin, Na, K, CRP, spot idrarda protein/kreatin oranı, spot idrarda Na, LDL, trigliserit, total kolesterol, hemoglobin, idrar dansitesi ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (tüm $p>0.05$). Ayrıca biyoempedans ölçümlerinden VKİ, hücre içi sıvı, hücre dışı sıvı, yağsız kütle, yağ oranı ve ambulator holter ölçümlerinden ortalama sistolik kan basıncı, ortalama diastolik kan basıncı, OAB ve PWV düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı (tüm $p>0.05$).

Tablo 4.3. Hastaların 1. ve 3. Aydaki Renin Düzeylerinin Klinik ve Labaratuar Parametreleri ile İlişkisi

Parametre	Plazma Renin Konsantrasyonu			
	1. Ay Spearman'ın rho	1. Ay p-değeri	3. Ay Spearman'ın rho	3. Ay p-değeri
Glikoz (mg/dL)	-0.066	0.712	-0.033	0.854
HbA1c (%)	0.221	0.209	-0.005	0.979
e-GFR (ml/dk/1,73m ²)	-0.033	0.852	-0.231	0.190
Üre (mg/dL)	0.228	0.194	0.247	0.158
Kreatin (mg/dL)	0.087	0.625	0.212	0.229
Na (mEq/L)	0.264	0.132	-0.257	0.142
K (mmol/L)	0.301	0.084	0.291	0.095
CRP (mg/l)	-0.053	0.765	0.136	0.443
Spot İdrarda Protein/Kreatin Oranı (mg/g)	0.098	0.583	0.257	0.143
Spot İdrarda Na (mmol/L)	0.160	0.366	-0.197	0.265
LDL (mg/dL)	0.172	0.332	0.295	0.090
Trigliserit (mg/dL)	0.114	0.520	0.004	0.984
Total Kolesterol (mg/dL)	0.123	0.487	0.182	0.303
Hemogloblin (g/dL)	0.150	0.396	0.011	0.949
İdrar Dansitesi	0.106	0.551	-0.093	0.601
VKİ (kg/m ²)	0.074	0.678	-0.022	0.903
Hücre İçi Sıvı (kg)	-0.041	0.816	-0.006	0.975
Hücre Dışı Sıvı (kg)	0.118	0.507	-0.118	0.507
Yağsız Kütle (kg)	-0.036	0.842	-0.173	0.328
Yağ Oranı (kg)	0.208	0.238	-0.041	0.818
Ortalama SBP (mmHg)	-0.004	0.983	0.297	0.088
Ortalama DBP (mmHg)	0.021	0.906	-0.006	0.974
PWV (m/s)	-0.029	0.872	-0.083	0.642
Nabız Basıncı (mmHg)	0.005	0.977	0.386	0.024
OAB (mmHg)	-0.063	0.724	-0.085	0.633

(CRP: C-Reaktif Protein, e-GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, HbA1c: Glikolize Hemogloblin, DBP: Diastolik Kan Basıncı, K: Potasyum, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, Na: Sodyum, OAB: Ortalama Arteriyel Basıncı, PWV: Nabız Dalga Hızı, SBP: Sistolik Kan Basıncı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi)

Tablo 4.4. Hastaların 1. ve 3. Aydaki Aldosteron Düzeylerinin Klinik ve Labaratuar Parametreleri ile İlişkisi

Parametre	Plazma Aldosteron Konsantrasyonu			
	1. Ay Spearman'ın rho	1. Ay p-değeri	3. Ay Spearman'ın rho	3. Ay p-değeri
Glikoz (mg/dL)	-0.197	0.263	-0.089	0.616
HbA1c (%)	-0.344	0.046	-0.169	0.341
e-GFR (ml/dk/1,73m ²)	-0.518	0.002	0.073	0.682
Üre (mg/dL)	0.334	0.053	0.125	0.482
Kreatin (mg/dL)	0.527	0.001	0.010	0.954
Na (mEq/L)	0.119	0.502	0.265	0.130
K (mmol/L)	0.067	0.708	-0.017	0.924
CRP (mg/l)	0.201	0.254	0.023	0.896
Spot İdrarda Protein/Kreatin Oranı (mg/g)	-0.001	0.997	0.005	0.977
Spot İdrarda Na (mmol/L)	-0.299	0.086	0.099	0.576
LDL (mg/dL)	-0.125	0.480	-0.153	0.389
Trigliserit (mg/dL)	0.196	0.266	0.033	0.854
Total Kolesterol (mg/dL)	-0.283	0.104	-0.157	0.375
Hemoglobin (g/dL)	0.210	0.234	0.046	0.797
İdrar Dansitesi	-0.040	0.821	-0.064	0.719
VKİ (kg/m ²)	-0.148	0.405	-0.298	0.087
Hücre İçi Sıvı (kg)	0.277	0.112	-0.061	0.730
Hücre Dışı Sıvı (kg)	0.241	0.169	0.042	0.814
Yağsız Kütle (kg)	0.255	0.146	-0.014	0.936
Yağ Oranı (kg)	-0.98	0.580	-0.281	0.107
Ortalama SBP (mmHg)	-0.280	0.109	-0.269	0.124
Ortalama DBP (mmHg)	-0.431	0.011	-0.197	0.265
PWV (m/s)	-0.036	0.840	-0.055	0.758
Nabız Basıncı (mmHg)	-0.163	0.357	-0.166	0.350
OAB (mmHg)	-0.287	0.100	-0.065	0.713

(CRP: C-Reaktif Protein, e-GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, HbA1c: Glikolize Hemoglobin, DBP: Diastolik Kan Basıncı, K: Potasyum, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, Na: Sodyum, OAB: Ortalama Arteriyel Basıncı, PWV: Nabız Dalga Hızı, SBP: Sistolik Kan Basıncı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi)

RAAS üzerinde etki gösteren antihipertansif ilaç kullanan (MRA, beta blokör, ARB, ACE inhibitörü) ve kullanmayan (hiçbir antihipertansif ilaç almayan ve KKB kullanan) diyabetik hastalara ilişkin başlangıç, 1. ve 3. ay renin ve aldosteron

düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.5’de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, iki grup arasında başlangıç, 1. ve 3. ay renin ve aldosteron konsantrasyonlarının benzer olduğu görüldü (tüm $p>0.05$).

Tablo 4.5. RAAS Üzerinde Etkili Antihipertansif İlaç Alan ve Almayan Hastaların Başlangıç, 1. ve 3. Ay Renin ve Aldosteron Düzeylerinin Karşılaştırılması

	RAAS Üzerinde Etkili Antihipertansif İlaç		
	Almayan (n=13)	Alan (n=21)	p-değeri
Renin			
Başlangıç	164.87 [135.33 – 206.26]	156.75 [137.60 – 173.07]	0.777
1. ay	156.15 [149.66 – 201.07]	163.98 [139.99 – 183.13]	0.724
3. ay	120.39 [107.52 – 146.54]	142.68 [110.34 – 168.26]	0.564
Aldosteron			
Başlangıç	58.55 [43.47 – 63.16]	59.93 [7.57 – 96.53]	0.266
1. ay	60.94 [36.96 – 102.50]	100.18 [54.60 – 175.59]	0.438
3. ay	73.60 [57.82 – 106.60]	97.77 [53.04 – 175.57]	0.467

p değerleri Mann-Whitney U testi ile elde edilmiştir.

Hastaların başlangıç, 1. ve 3. aydaki antropometrik ölçümleri ve biyoempedans bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.6’de verilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların Aylara Göre Biyoempedans Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Parametre	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	p-Değeri
VKİ (kg/m ²)	26.25 [23.72 – 28.57] ^a	24.50 [23.15 – 28.13] ^b	23.80 [22.83 – 27.85] ^b	0.001²
Hücre İçi Sıvı (kg)	20 [18 – 22.75]	21 [18.25 – 23]	21 [18.25 – 22]	0.482 ²
Hücre Dışı Sıvı (kg)	16 [13.25 – 19]	15.50 [14 – 18]	16 [14 – 18.75]	0.489 ²
Kas Miktarı (kg)	45.86 ± 6.45 ^a	46.34 ± 6.55 ^a	47.14 ± 6.29 ^b	<0.001¹
Yağ Miktarı (kg)	23.85 [17.10 – 29.08] ^a	21.10 [15.45 – 26.28] ^b	19.30 [13.60 – 26.25] ^c	<0.001²

(¹ Küresellik varsayımı sağlanan Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi, ² Friedman testi)

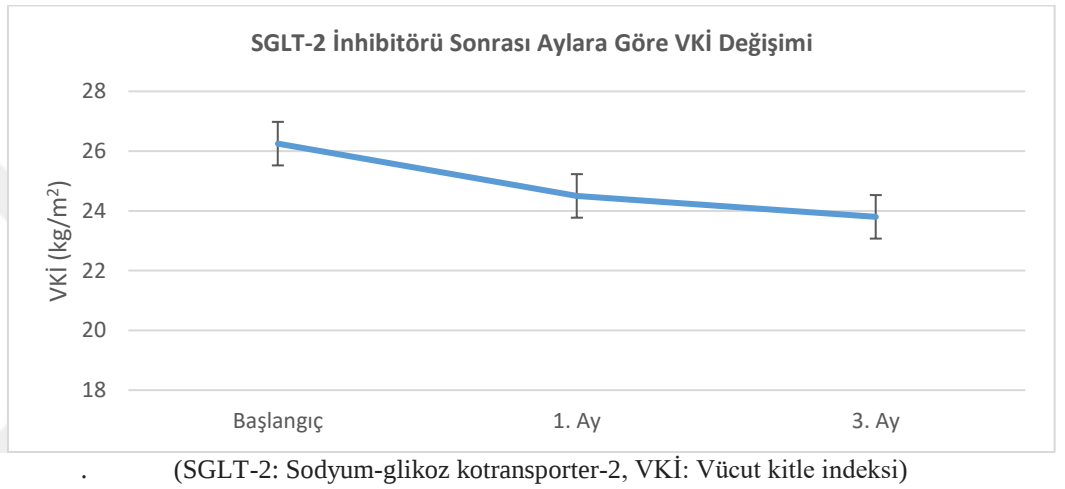
(VKİ: Vücut kitle indeksi)

(^a Diğer aylara oranla istatistiksel olarak anlamlı değişikliğin olduğu ilk değer, ^b Başlangıç değerine oranla istatistiksel olarak anlamlı değişiklik, ^c İstatistiksel olarak birinci ve üçüncü ayda anlamlı değişiklik)

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan [çeyreklikler] veya sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu.

Biyoempedans ölçümleri incelendiğinde; VKİ başlangıç ölçümü (26.25 [IQR, 23.72 – 28.57]), 1. ay (24.50 [IQR, 23.15 – 28.13], düzeltilmiş $p<0.001$) ve 3. ay (23.80 [IQR, 22.83 – 27.85], düzeltilmiş $p<0.001$) ölçümlerine, yağ başlangıç

ölçümü (23.85 [IQR, 17.10 – 29.08]) 1. ay (21.10 [IQR, 15.45 – 26.28], düzeltilmiş $p<0.001$) ve 3. ay (19.30 [IQR, 13.60 – 26.25], düzeltilmiş $p<0.001$) ölçümlerine, 1. ay ölçümü de 3. ay (düzeltilmiş $p<0.001$) ölçümüne kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi. Öte yandan yağsız kütle başlangıç ölçümünün 3. ay (48.01 ± 6.55 vs. 49.24 ± 6.75 , düzeltilmiş $p=0.005$) ölçümüne, kas oranı başlangıç (45.86 ± 6.45 , düzeltilmiş $p<0.001$) ve 1. ay (46.34 ± 6.55 , düzeltilmiş $p=0.020$) ölçümlerinin de 3. ay (47.14 ± 6.29) ölçümüne kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. Öte yandan hücre içi sıvı ve hücre dışı sıvı; başlangıç, 1. ay ve 3. ay ölçüm düzeyleri benzerdi (tüm $p>0.05$).



Şekil 4.5. SGLT-2 İnhibitörü Sonrası Aylara Göre VKİ Değişimi

Biyoempedans ölçümleri incelendiğinde; VKİ başlangıç ölçümü, 1. ay ve 3. Ay ölçümlerine kıyasla anlamlı şekilde yüksek olup, düşüşü anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların başlangıç, 1. ve 3. aydaki ambulator kan basıncı ve arteriyel sertlik bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların Aylara Göre Kan Basıncı ve Arteriyel Sertlik Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Parametre	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	p-Değeri
PWV (m/s)	9.80 [9.40 – 10.10] ^a	9.55 [9.13 – 10] ^b	9.60 [9.13 – 10.07] ^b	<0.001 ²
AIx (%)	30.09 ± 8.16 ^a	27.85 ± 7.55 ^b	27.18 ± 7.81 ^b	<0.001 ¹
Ortalama SBP (mmHg)	129 ± 12.46 ^a	118.24 ± 13.17 ^b	119.74 ± 12.16 ^b	<0.001 ¹
Ortalama DBP (mmHg)	77.32 ± 7.76	75.06 ± 8.18	75.24 ± 8	0.182 ¹
Nabız Basıncı (mmHg)	51.14 ± 10.87 ^a	46.52 ± 10.59 ^b	47.52 ± 12.23	0.004 ³
OAB (mmHg)	101.08 ± 9.27 ^a	95.41 ± 9.57 ^b	94.88 ± 9.91 ^b	<0.001 ¹

(¹ Küresellik varsayımı sağlanan Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi, ² Friedman testi)

(AIx: Güçlendirme indeksi, PWV: Nabız dalga hızı, SBP: Sistolik kan basıncı, DBP: Diastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arteriyel basınç)

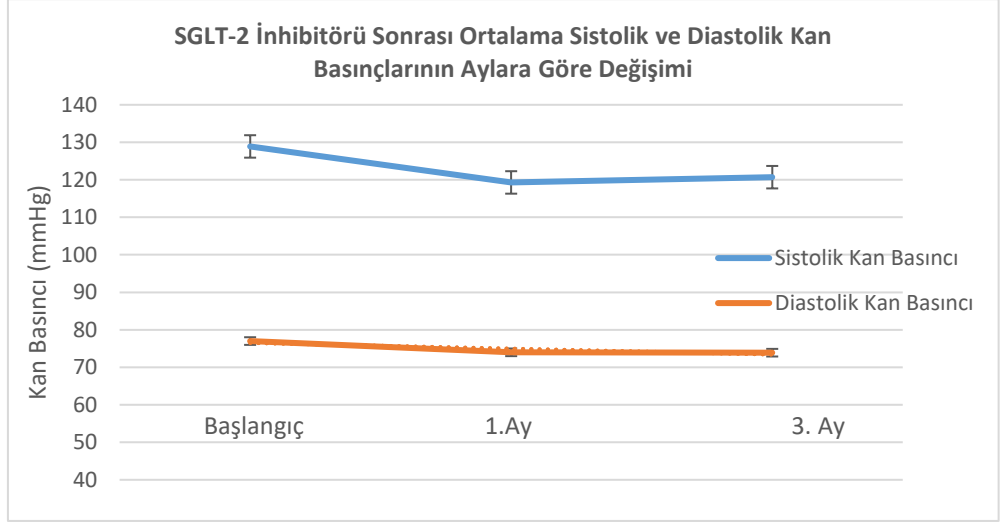
(^a Diğer aylara oranla istatistiksel olarak anlamlı değişikliğin olduğu ilk değer, ^b Başlangıç değerine oranla istatistiksel olarak anlamlı değişiklik)

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan [çeyreklikler] veya sıklık (n) ve yüzdelik (%) olarak sunuldu.

Ortalama sistolik kan basıncı başlangıç ölçümü (129 ± 12.46) 1. ay (118.24 ± 13.17, düzeltilmiş $p < 0.001$) ve 3. ay (119.74 ± 12.16, düzeltilmiş $p < 0.001$) ölçüm düzeyine kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi. Ortalama diastolik kan basıncı ölçümü başlangıç, 1. ay ve 3. ay ölçüm düzeyleri benzerdi (tüm $p > 0.05$).

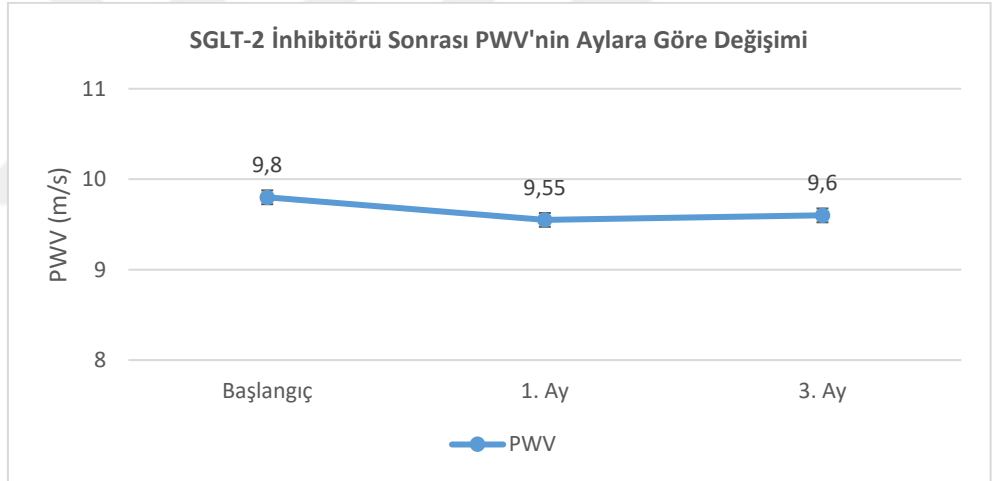
PWV başlangıç ölçümü (9.80 [IQR, 9.40 – 10.10]) 1. ay (9.55 [IQR, 9.13 – 10], düzeltilmiş $p < 0.001$) ve 3. ay (9.60 [IQR, 9.13 – 10.07], düzeltilmiş $p < 0.001$) ölçümlerine, AIx başlangıç ölçümü (30.09 ± 8.16) 1. ay (27.85 ± 7.55, düzeltilmiş $p = 0.006$) ve 3. ay (27.18 ± 7.81, düzeltilmiş $p = 0.001$) ölçümüne kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi.

OAB başlangıç ölçümü (101.08 ± 9.27) 1. ay (95.41 ± 9.57, düzeltilmiş $p = 0.001$) ve 3. ay (94.88 ± 9.91, düzeltilmiş $p < 0.001$) ölçümlerine; nabız basıncı başlangıç ölçümü 1. aydaki ((51.14 ± 10.87 vs. 46.52 ± 10.59, düzeltilmiş $p < 0.001$) ölçüm düzeyine kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi.



(SGLT-2: Sodyum-glikoz kotransporter-2)

Şekil 4.6. SGLT-2 İnhibitörü Sonrası Ortalama Sistolik ve Diastolik Kan Basınçlarının Aylara Göre Değişimi



(PWV: Nabız dalga hızı, SGLT-2: Sodyum-glikoz kotransporter-2)

Şekil 4.7. SGLT-2 İnhibitörü Sonrası PWV'nin Aylara Göre Değişimi

Ortalama sistolik kan basıncı başlangıç ölçümü, 1. ay ve 3. aylarda anlamlı şekilde düştü ($p < 0.001$). Ortalama diastolik kan basıncı ölçümü başlangıç, 1. ay ve 3. ay ölçüm düzeyleri benzerdi (tüm $p > 0.05$). PWV başlangıç ölçümü, 1. ay ve 3. ay ölçümlerine kıyasla anlamlı şekilde yüksek izlendi ($p < 0.001$).

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus ve komplikasyonları, tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir. SGLT-2 inhibitörleri, son yıllarda T2DM tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir ilaç grubudur [94].

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sistemik vasküler direncin yanı sıra kan basıncı ve sıvı-elektrolit dengesini düzenleyen hormonal bir sistemdir. Kardiyovasküler ve renal komplikasyonlar başta olmak üzere diyabet ve komplikasyonların gelişimi RAAS ile yakın ilişkilidir [95-98].

SGLT-2 inhibitörlerinin diüretik ve natriüretik etkisinin; dolaşım hacmi ve jukstaglomerüler aparat basıncının azalmasına yol açarak renin üretimini uyardığı düşünülmektedir. Renindeki artış, artan Ang II üretimi yoluyla aldosteron salgısını uyarır. Mevcut veriler, SGLT-2 inhibitörleri ile tedavinin erken evresinde PRA'da artışa neden olduğunu, tedavinin uzun döneminde ise PRA ve PAC seviyelerinin değişmeden kaldığını göstermektedir. Ayrıca, T2DM ile ilişkili metabolik anormallikler, RAAS aktivasyonuna neden olabilir. RAAS aktivasyonu, özellikle plazma aldosteron seviyesindeki yükselme; kardiyovasküler ve renal etkileri yoluyla hipertansiyonun patogeneziyle yakın ilişkilidir. Ang II güçlü bir vazokonstriktördür ve doğrudan vasküler düz kas tonusunu artırır. Ang II aynı zamanda aldosteron salgılanmasını da uyararak sodyum ve suyun tutulmasını teşvik eder, böylece hacim genişlemesi ile kan basıncının yükselmesine yol açar [82, 98-100].

Çalışmamızda, 65 yaş üzeri tip 2 diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin PAC ve PRC düzeyleri üzerine etkisi ile vücut sıvı kompartmanları üzerindeki etkilerini inceledik. Ayrıca, SGLT-2 inhibitörlerinin ambulator holter ölçümü ile kan basıncı ve arteriyel sertlik üzerindeki etkilerini araştırdık.

Yale ve ark.'nın ortalama yaşı 68,5 olan diyabetik hastalarda canagliflozin ile yaptığı randomize ve çift kör çalışmada; hastaların e-GFR değerlerinde başlangıça göre düşüş izlendi. Bu düşüş 3. haftada en yüksek düzeydeydi ve daha sonra 26. haftada başlangıç noktasına doğru geri döndü. Bu geçici değişikliklerin SGLT-2 inhibitörlerinin hafif diüretik etkileri ile ilişki olabileceği düşünüldü [101].

Scholtes ve ark., proteinürisi olan T2DM hastalarına dapagliflozin tedavisi başladı. Hastalar RAAS blokörü kullanan ve kullanmayan olarak iki gruba ayrıldı.

Her iki hasta grubunda da e-GFR değerinde anlamlı değişiklik görülmedi [102]. Seidu ve ark.'nın diyabetik hastalarla yaptığı çalışmada da benzer şekilde RAAS blokörü kullanımından bağımsız olarak SGLT-2 inhibitör tedavisi sonrası e-GFR'de anlamlı değişiklik olmadı [103].

Bilgin ve ark.'nın tedavisine empagliflozin eklenen diyabetik hastalar ile yaptığı çalışmada ise; serum elektrolitlerinde, e-GFR ve kreatinde anlamlı değişiklik saptanmadı, ancak ürede istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi [104]. Mirabelli ve ark.'nın SGLT-2 inhibitörü kullanan diyabetik hastalarla yapılan kohort çalışmasında da; 18 aylık SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrasında serum elektrolitlerinde ve e-GFR'de anlamlı bir değişiklik izlenmedi [105]. Piperidou ve ark.'nın SGLT-2 inhibitörü kullanan diyabetik hastaları kapsayan meta analizinde de benzer şekilde e-GFR'de değişiklik saptanmadı [106].

SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan birçok çalışmada serum elektrolit değerlerinde değişiklik görülmedi [107-111]. Higashikawa ve ark.'nın yaşlı T2DM hastalarında SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile ilgili çalışmasında, 3 ay ara ile yaptığı 1 yıllık takipte elektrolit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi. Bu durum kırılğan ve dehidratasyona daha yatkın olan yaşlı grupta SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının güvenilir olabileceğini gösterdi [112].

Ito ve ark.'nın SGLT-2 inhibitörü başlanan T2DM hastalarının uzun dönem etkilerini takip ettiği çalışmasında; tedavi süresi boyunca geçici bir düşüşe rağmen, e-GFR'nin 104. haftada başlangıç seviyesine yakın bir seviyeye geri geldiği görüldü [113].

Doğruel ve ark.'nın T2DM'li hastalar ile yaptığı çalışmada; SGLT-2 inhibitörü başlanmış olan hastalarda e-GFR'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü [114]. Griffin ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde; empagliflozin başlanan diyabetik hastalarda 6 aylık takip sonunda e-GFR'de azalma, kreatinde ise anlamlı bir artış izlendi [115].

Park ve ark.'nın diyabetik-hipertansif kalp yetmezliği olan hibrid sıçanlarla yaptığı bir çalışmada; 6 haftalık oral empagliflozin uygulanması sonrası, hem zayıf kontrol hem de obez sıçan gruplarında ürede artış görüldü (kontrol grubunda sırasıyla 5,8 mmol/L ve 8,7 mmol/L; obez grupta ise sırasıyla 6,8 mmol/L ve 7,5 mmol/L); kreatin değeri ise, obez sıçan grubunda azalma eğilimindeydi (sırasıyla 33,1 umol/L

ve 31,2 umol/L) [116]. Vallon ve ark.'nın diyabetik farelerle yaptığı çalışmada ise, empagliflozin uygulanması sonrasında e-GFR'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi [117].

Yapılan çoğu çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin diüretik ve natriüretik etkilerine bağlı olarak erken dönemde geçici e-GFR düşüşü olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda ise e-GFR, üre, kreatin, serum elektrolitlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı. Bu durum hastaların takip süresi ile ilişkili olabilir.

Wilcox ve ark.'nın yaptığı çalışmada; sağlıklı deneklere sırasıyla bir diüretik olan bumetanid ve dapagliflozin uygulandı. Her iki ilacın uygulandığı kontrol gruplarında idrarla Na atılım oranı anlamlı olarak artış gösterdi (dapagliflozin ile 22 mmol/gün, bumetanid ile 74 mmol/gün artış, her iki grupta da $p < 0,005$). Ardından bumetanid kullanan gruba bir hafta sonra dapagliflozin uygulandı ve idrarda yaklaşık iki kat kadar fazla Na atılımı olduğu gösterildi [118].

Thomson ve ark.'nın diyabetik sıçanlarda dapagliflozin uygulaması sonrası üriner Na atılımını incelediği çalışmasında; akut SGLT-2 blokajı sodyum atılımını üç kat arttırırken, kronik SGLT-2 blokajı, sodyum atılımını önemli ölçüde etkilemedi. Diyabetik ve diyabetik olmayan fareler ile yapılan diğer çalışmalarda da; SGLT-2 inhibitörü sonrası idrarda Na atılımında artış görüldü [119-121].

Masuda ve ark.'nın diyabetik olan ve olmayan sıçanlara SGLT-2 inhibitörü uyguladığı çalışmasında; diyabetik sıçanlarda SGLT-2 inhibitörü sonrası idrar hacmi ve idrar Na atılımı arttı ancak muhtemelen gıda ve sıvı alımındaki telafi edici artış nedeniyle vücut sıvısı hacminin değişmediği düşünüldü. Diyabetik olmayan sıçan grubunda ise idrarla sodyum atılımı değişmedi [122].

Çalışmamızda ise Griffin ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde spot idrarda sodyum atılımı; 3. ayda artış gösterirken, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı [115]. İdrarla sodyum atılımı değerlendirilirken; hastaların günlük diyetindeki tuz tüketimi farklılıkları ve kullandığı mevcut antihipertansif ilaçların etkileri olabileceğini de düşünebiliriz.

Cherney ve ark., SGLT-2 inhibitörü kullanan T2DM hastalarının takiplerinde albuminüri oranının azaldığını ve diyabetik böbrek gelişimi açısından daha düşük risk taşıdıklarını göstermiştir [123]. Yine Patoulas ve ark.'nın yaptığı çalışmada da;

SGLT-2 inhibitörü tedavisinin T2DM hastalarında albuminüriyi belirgin şekilde azalttığı görüldü [83].

Karalliedde ve ark. yaptığı, dapagliflozin ve bir ACE inhibitörü olan ramiprili karşılaştırdığı çalışmada; idrarla albümin atılımında, dapagliflozin ve ramiprilin birlikte verildiği grupta, tek başına ramipril veya tek başına dapagliflozin uygulanan gruplara oranla daha belirgin düşüş gözlemlendi [124]. Proteinürisi olan T2DM hastalarında dapagliflozinin etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada ise; RAAS blokörü kullanan ve kullanmayan her iki hasta grubunda da, tedaviye SGLT-2 inhibitörü eklenmesi ile idrarda albümin/kreatin oranında belirgin oranda azalma görüldü [102].

Piperidou ve ark.'nın yaptığı çalışmada; SGLT-2 inhibitörü başlanan T2DM'li hastaların 3 aylık takibinde, albüminüride istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülmüştür, bu azalmanın makroalbuminürisi olan hastalarda, mikroalbuminürisi olanlara göre daha belirgin olduğu görüldü [106]. Ito ve ark.'nın çalışmada da benzer şekilde tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenen T2DM hastalarında; idrar albümin/kreatinin oranı önemli ölçüde azaldı [113].

Doğruel ve ark.'nın SGLT-2 inhibitörü kullanan diyabetik hastalar ile yaptığı çalışmada; RAAS blokeri kullanımından bağımsız olarak idrar protein/kreatin oranında, SGLT-2 inhibitörü kullanımı sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Proteinürideki düşüş; RAAS blokerlerini SGLT-2 inhibitörü ile birlikte alan hastalarda, almayanlara göre daha anlamlı bulundu [114].

Park ve ark.'nın diyabetik ve hipertansif kalp yetmezliği olan hibrid sıçanlarda, empagliflozinin etkilerini incelediği çalışmada; empagliflozin tedavisi hem zayıf kontrol grubunda hem de obez sıçan grubunda glikozüriyi arttırdı. Obez sıçan grubunda ayrıca, proteinüriyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttı [116].

Shin ve ark.'nın tip 2 diyabetli sıçanlar ile yaptığı bir çalışmada; 12 haftalık takipte 24 saatlik idrar mikroalbumin seviyeleri, plasebo verilen kontrol grubuna kıyasla dapagliflozin verilen grupta anlamlı düşüş gösterdi [125]. Nagata ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde SGLT-2 inhibitörü uygulanan diyabetli farelerde albüminüride anlamlı düşüş görülmüştür [126]. Benzer şekilde Tahara ve ark.'nın yaptığı çalışmada da; tip 2 diyabetik farelerde 4 hafta boyunca tekrarlanan SGLT-2

inhibitörü uygulaması sonrası, farelerde kreatinin klirensinde ve proteinüride azalma gösterdi [127].

Cruz-Lopez ve ark., diyabetik-hipertansif sıçanlar ile yaptığı çalışmada; gruplara sırasıyla bir ARB olan valsartan, empagliflozin ve her iki ilacı birlikte uyguladı. Valsartan ve empagliflozinin tek başına uygulandığı gruplara oranla birlikte uygulandığı grupta, albuminüride daha belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü [128].

Literatürdeki çoğu çalışma; diyabetik nefropati zeminini oluşturan albuminürinin SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası gerilediğini göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki hasta takiplerinde ise spot idrarda protein/kreatin oranı gerileme eğilimi gösterdi, ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu durum takip sürecinin uzunluğu ile ilgili olabilir.

Çoğu çalışmada; SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası, hastalarda başlangıca göre hemoglobin ve orantılı olarak HTC değerinde artış olmuştur [83, 101, 115, 129]. Karalliedde ve ark.'nın yaptığı çalışmada da; T2DM tanılı hastalar iki gruba ayrıldı; gruplara sırasıyla bir ACE inhibitörü olan ramipril ve dapagliflozin başlandı. 6 aylık takip sonucunda HTC değeri, ramipril alan gruba oranla dapagliflozin alan grupta daha yüksek izlendi [124].

Wang ve ark.'nın diyabetik hastalarla yapılan çalışmalar ile yaptığı meta-analizde ise; SGLT-2 inhibitör tedavisi sonrası HTC'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü [130]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hemoglobin ve HTC değerleri hasta takiplerinde ılımlı artış göstermiş olup, istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu artışın SGLT-2 inhibitörlerinin volüm kaybına bağlı hemokonsatrasyon ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

SGLT-2 inhibitörleri; böbreklerde glikoz yeniden emilimini azaltarak glikozüriyi tetiklemesi nedeniyle, genital ve idrar yolu enfeksiyonu riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu durumun, idrar yolunda bakteri üremesine daha elverişli bir ortam yarattığı düşünülmektedir [131]. Daha önce yapılmış birçok çalışmada, SGLT-2 inhibitörü sonrası ciddi olmayan yan etkilerde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı görüldü [132-135]. Ancak Donnan ve ark.'nın yaptığı meta-analizde, SGLT-2 inhibitörü kullanan diyabetik hastalarda genital ve idrar yolu enfeksiyonu riskinin plasebo ile benzer olduğu görüldü [136]. Shrikrishna ve ark. tarafından yapılan

retrospektif bir çalışmada ise; diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımı sonrasında, kadınlarda enfeksiyon insidansı erkek hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark yoktu [137].

Yang ve ark.'nın diyabetik hastalarda yaptığı çalışmada ise; genital enfeksiyon ve idrar yolu enfeksiyonu riski ile SGLT-2 inhibitörü kullanımı arasındaki ilişki her yaş grubu için istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü; ancak en belirgin artış 60 yaş üstü bireylerde gözlemlendi [138].

Bizim çalışmamızda ise; hastaların tam idrar tahlili incelendiğinde; enfekte idrara sahip olan hasta sayısında anlamlı bir değişiklik olmadı. Çalışmamızda, 2 kadın hastada takiplerinde idrar yolu enfeksiyonu görüldü. Ancak birinci basamak antibiyoterapi ile giderildi, kontrol idrar kültürlerinde üreme görülmedi ve SGLT-2 inhibitörü tedavisinin kesilmesi, değiştirilmesi gerekmedi.

Sawamura ve ark.'nın hipertansif T2DM hastalarında yaptığı çalışmada; SGLT-2 inhibitör tedavisi sonrası 2. ve 6. aydaki takiplerinde PRA ve PAC değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı [139].

Manosroi ve ark.'nın diyabetik hastalar ile yaptığı meta-analizde ise, SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanan diyabetik hastalarda PAC'de istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik olmazken, PRA düzeyinde anlamlı artış gözlemlendi. PRA'daki artış; sadece 3 aydan daha kısa süreli SGLT-2 inhibitörü kullanımında anlamlı görülürken, kronik kullanımında anlamlı değişiklik olmadı [100].

Schork ve ark.'nın yaptığı çalışmada; T2DM'li hastaların tedavisine eklenen SGLT-2 inhibitörü sonrası PRA düzeyi, başlangıça oranla 1. ayda yaklaşık 2 kat yükseldi. Devam eden takiplerde; 3. ve 6. aydaki ölçümlerde ise başlangıç düzeyine geri döndüğü görüldü. PAC değerinde ise anlamlı bir değişiklik izlenmedi [91].

Mori ve ark.'nın diyabetli hastalarda başlanan SGLT-2 inhibitörlerinin 6 ay boyunca RAAS üzerindeki etkileri incelediği çalışmasında; PRA'nın yalnızca 1 ay boyunca önemli ölçüde arttığı, sonraki süreçte değişmediği görüldü. PAC düzeyinde ise, hem 1. hem de 6. ayda anlamlı değişiklik gözlemlenmedi [140].

İsshiki ve ark., ortalama yaşı 64,7 ($\pm$ 6,3) olan, daha öncesinde RAAS blokörü alan diyabetik hastalara 24 hafta boyunca dapagliflozin tedavisi verdi. Bu çalışmada dapagliflozin verilmeyen kontrol grubuna oranla; dapagliflozin alan grupta

PRA düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı artış görürken, PAC düzeyinde belirgin bir değişiklik saptamadı [141].

Higashikawa ve ark., yaş ortalaması 82,0 ($\pm$ 6,5) olan 56 (32 kadın, 24 erkek) yaşlı diyabetik hastaya 1 aylık tofogliflozin tedavisi uyguladı. 1. ayın sonunda serum renin ve aldosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış oldu (sırasıyla 3,9 μ g/mL ve 6,7 μ g/mL; 88 μ g/mL ve 97,4 μ g/mL) [95]. Higashikawa ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise; yaşlı T2DM hastalarında 3 aylık tofogliflozin tedavisi sonrası PRA istatistiksel olarak anlamlı şekilde artarken; PRC ise sabit seyretti [142].

Eickhoff ve ark., tip 2 diyabetli ve albuminüresi olan, herhangi bir RAAS inhibitörü kullanan hastaların tedavisine dapagliflozin ekledi. 3 aylık takip sonucunda serum renin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi (sırasıyla 21,6 mIU/L ve 77,4 mIU/L), bu artışın idrarla sodyum atılımı ile de korele olduğu düşünüldü [143].

Griffin ve ark.'nın empagliflozin tedavisi başlanan diyabetik hastalar ile ilgili yaptığı çalışmasında; başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında, PRC'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken (sırasıyla 40,3 mIU/L ve 70,2 mIU/L; $p=0,005$), PAC'de anlamlı bir değişiklik saptanmadı [115].

Wilcox ve ark.'nın bir diüretik olan bumetanid ile dapagliflozin alan T2DM'li hastaları karşılaştırdığı çalışmasında, her iki grupta da PRA'nın anlamlı düzeyde değişmediği görüldü, bu çalışmada aldosteron düzeyine ise bakılmamıştı [118].

Karalliedde ve ark., diyabetik ve bir ACE inhibitörü olan ramipril kullanan hastaları iki gruba ayırdı. Çalışmada bir gruba dapagliflozin eklendi, diğer gruba ise ek tedavi verilmedi. SGLT-2 inhibitörü eklenen ve eklenmeyen grupta sırasıyla; PRA 48,1 ng/L ve 27,1 ng/L iken, PAC 84,7 ng/L ve 99 ng/L şeklinde değişiklik gösterdi. Her iki grup karşılaştırıldığında; ramipril kullanan gruba SGLT-2 inhibitörünün eklenmesi sonucunda RAAS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (tüm p değerleri $>0,05$) [124].

Antlanger ve ark. diyabetik olan ve olmayan KBH hastalarında tedaviye, kullandıkları ACE inhibitörüne ek olarak SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozin ekledi. 3 aylık takibin sonunda; diyabetli hastalarda kombine SGLT-2 inhibitörü ve

ACE inhibitörü kullanımı, PRA'yı önemli ölçüde artırdı ve anjiyotensin I ve anjiyotensin-(1-7) düzeylerinde artış görüldü. Diyabeti olmayan KBH hastalarında ise RAAS üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı [97].

Cruz-Lopez ve ark.'nın diyabetik ve hipertansif sıçanlar ile yaptığı çalışmada; gruplara sırasıyla empagliflozin, bir ARB olan valsartan ve her ikisi birlikte verildi. Tek başına empagliflozin uygulanması ile PRA'da anlamlı değişiklik olmadı. PRA'daki artış en fazla empagliflozin ve valsartanın birlikte verildiği grupta izlendi. Empagliflozin uygulaması; RAAS'ın diğer parametreleri üzerinde de anlamlı değişiklik yapmadı [128]. Shin ve ark.'nın tip 2 diyabetli sıçanlar ile yaptığı çalışmada ise; SGLT-2 inhibitörü uygulanan grup ve SGLT-2 inhibitörü verilmeyen kontrol grubu arasında PRA veya PRC düzeyinde anlamlı fark görülmedi [125].

Li ve ark.'nın; subtotal nefrektomize edilen (KBH benzeri bir klinik oluşturulan) diyabetik olmayan sıçanlara, SGLT-2 inhibitörünü uyguladığı çalışmada; PRA düzeyi artış eğilimindeydi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. SGLT-2 inhibitörlerinin intrarenal RAAS üzerindeki etkisinin incelendiği bu çalışmada; kronik süreçte belirgin değişiklik izlenmedi [144].

Gallo ve ark.'nın çalışmasındaki oral empagliflozin uygulanan diyabetik olan ve olmayan farelerde ise; hem plazma hem de intrarenal renin aktivitesinin arttığı bulunmuştur (diyabetik olan ve olmayan gruplarda sırasıyla $p=0,058$ ve $p=0,059$) [145].

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde SGLT-2 inhibitörlerinin RAAS üzerindeki etkileri hakkında farklı sonuçlar olduğu görüldü. Bu durum; çalışmadaki hastaların dermografik verilerinin, kilo ve vücut sıvısı gibi antropometrik değerlerinin farklı olması gibi durumlarla açıklanabilir. Bizim çalışmamızda ise; PAC'de başlangıça oranla 1. ve 3. aylarda artış izlenmiş olup, bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi. PRC'de ise; aylara göre bakıldığında başlangıç ve 1. ayda değişiklik olmadı, 3.ayda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş izlendi. PAC/PRC (ng/dl – ng/L) oranında da, benzer şekilde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik görülmedi.

Primer aldosteronizm taramasında da kullanılan PAC/PRC oranının yaşlı ve hipertansif hastalarda daha yüksek olduğu bilinmektedir [146]. Griffin ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, SGLT-2 inhibitörü tedavisinin PAC/PRC oranında ılımlı bir

düşüşe neden olduğu ve bu sebeple primer aldosteronizm taramasında yanlış negatif sonuçlara neden olabileceği öne sürüldü [99]. Ancak; literatürde 65 yaş üzeri hastalarda SGLT-2 inhibitörü tedavisinin PAC/PRC oranı üzerindeki etkisi ile ilgili çalışma görülemedi.

Çalışmamızda serum renin ve aldosteron konsantrasyonu ile diğer parametrelerin arasında korelasyon olup olmadığını gösterebilmek için Spearman testi yapıldı. Sonuçlarda 3. aydaki PRC ile nabız basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki saptandı. PRA ile HbA1c ve e-GFR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir ilişki saptandı. Ayrıca 1. aydaki PAC ile kreatin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki saptandı. Ortalama diastolik kan basıncı ile de 1. aydaki PAC arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir ilişki saptandı. Öte yandan 1. ve 3. ay serum renin ve aldosteron konsantrasyonu ile diğer parametreler arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı (tüm $p>0.05$).

Çalışmamızda ayrıca RAAS üzerinde etki gösteren antihipertansif ilaç alan ve almayan diyabetik hastalara ilişkin başlangıç, 1. ve 3. ay plazma renin ve aldosteron konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, her iki grupta da PAC ve PRC düzeylerinin benzer olduğu görüldü (tüm $p>0.05$). Bu sonuçlar doğrultusunda, yaşlı diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin RAAS üzerinde olumsuz etki göstermediği düşünülebilir.

Çalışmamızdaki takipli hastalara kontrollerinde yaptığımız biyoempedans ölçümlerinin sonuçları incelendiğinde; hücre içi ve hücre dışı sıvı miktarlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Vücut sıvı kompartmanı değişimi ile PAC ve PRC arasında ilişki görülmedi.

Daha önce yapılan birçok çalışma ve meta-analizde diyabetiklerde ve diyabetik olmayan obez hastalarda; SGLT-2 inhibitörlerinin kilo kaybı sağladığı gözlemlenmiştir [147-153].

Sotagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin ile yapılmış olan çalışmaların incelendiği meta-analizde, diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının kilo kaybı üzerinde olumlu etkileri olduğu görüldü [104, 154, 155]. Wang ve ark.'nın T2DM'li hastaların SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar ile yaptığı meta-analizde ise; yağ dokusunun azalması ile VKİ arasında

güçlü bir korelasyon olduğu ve azalan yağ dokusunun daha çok visseral yağ dokusu olduğu görüldü (visseral yağ dokusu -1,42 kg, $p < 0,0001$; vücut ağırlığı -2,6 kg, VKİ -0,81 kg/m²) [156].

Çalışmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin yağsız vücut kütlelerini korurken yağ dokusu kütlelerini azalttığını göstermiştir. Aşırı kilo kaybına bağlı kas kaybı özellikle yaşlı yetişkinlerde istenmeyen bir durumdur; geriatric diyabetik popülasyonda SGLT-2 inhibitörlerinin kas kütlesi üzerindeki etkilerini incelemek için yapılan EMPA-ELDERLY çalışmasında kas kütlesi veya yağsız vücut kütlelerinde başlangıca göre anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bununla birlikte, yağ kütlelerinde ve hücre dışı sıvıda anlamlı azalmalar olmuştur. SGLT-2 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda hacim azalmasına bağlı olarak dehidrasyon ve ozmotik diürez ortaya çıkabilir. Geriatric hastalar bu açıdan daha riskli olsa da yapılan çalışmalarda plaseboya göre anlamlı fark bulunamamıştır [157, 158].

Sakai ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki sonuçlara benzer şekilde; Gerlanc ve ark.'nın yaptığı meta-analizde de, SGLT-2 inhibitörü kullanan diyabetik hastalarda kilo kaybı ve yağ miktarındaki azalmalar obez grupta ve kontrol grubunda benzer oranlarda olmuştur [159, 160].

Cefalu ve ark., metformin tedavisi ile yeterince kontrol altına alınamayan diyabetik hastaların tedavisine çift-kör ve randomize olarak canagliflozin ve sülfonilüre grubundan glimepiridi ekledi. 52. Haftanın sonunda yapılan ölçümlerde, canagliflozin alan gruptaki kilo kaybının yaklaşık üçte ikisinin yağ kütlelerindeki azalmaya, üçte birinin ise yağsız kütledeki azalmaya bağlı olduğunu gösterdi (yağ kütlelerindeki azalma %-2,9 ve yağsız dokudaki azalma %-0,9). Her iki grup karşılaştırıldığında açıkça canagliflozin alan grupta, kilo ve yağ doku üzerinde daha belirgin olumlu etkiler görüldü [161].

Matsuba ve ark.'nın yaptığı çalışmada, diyabetik hastalarda 1 yıllık canagliflozin tedavisi sonrası vücut ağırlığı anlamlı düşüş gösterdi (sırasıyla 77,3 kg ve 74,3 kg); vücut kompartmanlarından vücut yağında daha yüksek oranda azalma görüldü (sırasıyla 24,6 kg ve 22,1 kg, $p<0,001$). Toplam vücut sıvısındaki değişiklikler hücre içi sıvıyı etkilememiş ve özellikle erken dönemde hücre dışı sıvıda anlamlı bir azalma gözlenmiştir (sırasıyla 14,85 kg ve 14,34 kg, $p=0,005$). Mevcut çalışmada kas kütlelerinin etkilenmediği de gösterildi [162].

Iemitsu ve ark.'nın yaptığı çalışmada; SGLT-2 inhibitörü başlanan diyabetik hastalar 24 hafta boyunca takip edildi. Takip sürecinde hem vücut sıvısının hem de vücut yağının 4. haftaya kadar azaldığı, ancak vücut yağının, vücut sıvısında önemli bir değişiklik olmadan 4. haftadan 24. haftaya kadar azalmaya devam ettiği gösterildi [163]. SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanan Japon diyabetik hastalarla ilgili başka bir gözlemsel çalışmada ise; toplam kilo kaybının %71'i vücut yağından, %22'si ise hücre dışı sıvı ve iskelet kasından olduğu gözlemlendi [164]. Kawata ve ark.'nın diyabetik hastalarda yaptığı çalışmada ise 24 haftalık SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası kas kütlesi ve hücre içi sıvıda anlamlı bir değişiklik görülmezken, hücre dışı sıvıda anlamlı azalma görüldü ($p<0,001$) [165].

Bolinder ve ark. T2DM'li hastalarda dapagliflozin tedavisi sonrası, vücut kompartmanını ikili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile değerlendirdi; yağ kütlesindeki azalmanın 102 hafta boyunca devam ettiği ve toplam vücut yağ kütlesi değişiminin başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde azaldığı görüldü [166].

Bazı çalışmalar SGLT-2 inhibitörlerinin T2DM hastalarında kas atrofisini tetikleyebileceğini göstermiştir. Pan ve ark.'nın yaptığı meta-analizde, diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin diğer oral antidiyabetik ilaçlarla yapılan karşılaştırılmasında; vücut ağırlığı, VKİ, yağ kütlesi, visseral yağ oranı, yağsız kütle ve iskelet kası kütlesinde azalma olduğu görüldü. Bununla birlikte, vücut kompartmanlarındaki azalmaların incelendiği alt grup analizi ile yağ kütlesindeki azalmanın daha belirgin olduğu görüldü [152, 167].

Ohara ve ark.'nın diyabetik nefropatisi olan hastalarda yaptığı çalışmada; SGLT-2 inhibitörü olan dapagliflozin, loop diüretik furosemid ve vazopressin reseptör antagonisti tolvaptana verilen sıvı yanıtı karşılaştırıldı. Hücre dışı sıvı miktarı, yalnızca dapagliflozin grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş gösterdi. Dapagliflozin verilen grubun başlangıca göre 7. gündeki hücre içi sıvı miktarı 21,8 kg'dan 20,7 kg'a, hücre dışı sıvı ise 15,5 kg'dan 14,3 kg'a düşmüştür. Her iki sıvı kompartmanı için de $p<0,001$ 'dir [168].

Kamei ve ark.'nın tofogliflozin kullanan T2DM'li bireylerde vücut kompozisyonunu değerlendirdiği çalışmanın sonuçlarına göre; vücut ağırlığında önemli ölçüde azalma görüldü. Tedaviden sonra vücut yağ kütlesi, kas kütlesi ve

sarkopeni belirteci olan kas indeksinde azalma görüldü (sarkopeni belirteci için başlangıç ve 12. hafta sırasıyla; kadında 7 kg/m² ve 6,9 kg/m², erkekte 9,1 kg/m² ve 8,9 kg/m²). Ancak; kas indeksindeki azalma sarkopeni kriterlerinin sınır değerinden oldukça uzaktı (Asya sarkopeni kriterleri; erkekte <6,9 kg/m² kadında <5,5 kg/m²). Toplam vücut sıvısı ile hücre içi ve hücre dışı sıvı da özellikle 4 hafta boyunca önemli ölçüde azaldı (başlangıç, 4. hafta ve 12. haftada sırasıyla; toplam vücut sıvısı 39,5 kg, 38,7 kg, 38,6 kg; p <0,05). Tofogliflozin tedavisinden sonra HbA1c düzeyindeki düşüş ile visseral yağ miktarındaki azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı [169].

Higashikawa ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, yaşlı T2DM hastalarında SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası hücre içi, hücre dışı sıvı ve kas kütlesi korunurken vücut yağı azalma eğilimi gösterdi [142].

Diyabetik hastalarda Yasui ve ark.'nın yaptığı çalışmada; tedavide SGLT-2 inhibitörü başlandı, takipte hücre dışı sıvı miktarının 1 hafta içinde geçici olarak azaldığı ve daha sonra 4. haftada ise başlangıç değerine döndüğünü gösterildi [170]. Benzer şekilde Schork ve ark.'nın yaptığı çalışmada da; diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörleri ile 6 aylık tedavi sonrasında vücut ağırlığında azalma izlendi (-2,6 kg, p=0,001). Bu azalmanın, tedavinin ilk günlerinde hücre dışı sıvının azalması nedeniyle olduğu ve sonraki süreçte yağ dokusundaki azalmadan kaynaklandığı bulundu. SGLT-2 inhibitörlerinin vücut sıvı durumundaki değişikliklerinin geçici olduğu gösterildi. Hücre dışı sıvı 3. günde hızla azaldı (-0,4 L/1,73m²), ancak 3 ve 6 ay sonraki ölçümlerde başlangıç değerine geri döndü. Yağsız dokuda ise anlamlı değişiklik saptanmadı [91].

Masuda ve ark.'nın diyabetik olan ve olmayan sıçanlarda SGLT-2 inhibitörü uyguladığı çalışmasında; sıçanlarda biyoempedans spektroskopisi ile belirlenen sıvı dengesi her iki grupta da benzer olup, anlamlı değişiklik saptanmadı [122].

Çalışmamızdaki biyoempedans ölçümlerinden; VKİ ve yağ miktarı, istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmışken; kas miktarı, yağsız kütle ise istatistiksel açıdan artış gösterdi. Sonuçlar, SGLT-2 inhibitörlerinin kilo ve yağ oranı üzerindeki olumlu etkilerini ve kırılgan olan yaşlı hastalarda sarkopeni riski açısından güvenilir olabileceğini de gösterdi. Ayrıca hastaların, 65 yaş üzeri olduğu

da göz önüne alınarak günlük kalori alımları, diyetle uyumlarının farklılık gösterdiği de düşünülmelidir.

Karalliedde ve ark.'nın diyabetli hastalarla yaptığı dapagliflozin ve bir ACE inhibitörü olan ramiprili karşılaştırdığı çalışmasında; arteriyel sertlik belirteci olan PWV değerinde her iki grup arasında anlamlı bir değişiklik olmadı. HbA1c'deki düşüş ile PWV'de gözlenen değişiklikler arasında ilişki saptanmadı [124].

SGLT-2 inhibitörlerinin arteriyel sertlik üzerindeki etkisini inceleyen diğer çalışmalarda olumlu etkileri olduğu bulunmuştur, bu çalışmalarda RAAS blokörü kullanmayan hastalar da mevcuttu [171, 172]. Yine SGLT-2 inhibitörlerinden empagliflozin ve dapagliflozinin diyabetli hastalarda PWV değerini istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşürdüğü, ayrıca; Alx değerini de düşürdüğünü gösteren çalışmalar da yapıldı [129, 173, 174].

SGLT-2 inhibitörlerinin kan basıncı üzerindeki etkilerini inceleyen pek çok çalışmada sistolik ve diastolik kan basıncında düşüş izlenmiştir [83, 104, 129, 153, 154, 175, 176]. Empagliflozinin tip 2 diyabetli Çinli yaşlı hipertansiyon hastalarında kan basıncı üzerindeki etkisini inceleyen çalışmada hastalara 24 saatlik ABPM uygulandı. 12. haftada ortalama SBP ve DBP'de başlangıca göre anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla -8,14 mmHg ve -5,27 mmHg). Bunun altında yatan mekanizmalar muhtemelen empagliflozin ile ilişkili endotel fonksiyonu ve arteriyel sertlikteki iyileşmeler olduğu düşünüldü [177].

Papazaftropoulou ve ark.'nın ortalama yaşı 65 olan T2DM hastalarına empagliflozin tedavisi başladığı ve 3 ay boyunca takip ettiği çalışmasında; ortalama SBP ve DBP'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi (gündüz ölçümlerinde sırasıyla -1,4 mmHg ve +0,2 mmHg; gece ölçümlerinde sırasıyla -8,9 mmHg ve -4,5 mmHg). Nabız basıncı ve PWV'de de anlamlı düşüş izlendi (sırasıyla -2 mmHg, $p=0,28$; -0,72 m/s, $p=0,02$) [178].

Cherney ve ark., komplike olmayan tip 1 diyabetli hastalara 8 hafta boyunca empagliflozin tedavisi verdi. Takip ve tedavinin sonunda yapılan ambulatuvar ölçümlerde nabız ve ortalama arteriyel basınçta anlamlı düşüş görüldü (her ikisinde de $p<0,001$) [179]. Yine Kourtidou ve ark.'nın diyabetli hastalarla yaptığı çalışmada da literatür ile uyumlu olarak, SGLT-2 inhibitörü kullanımı sonrası PWV, Alx ve nabız basıncında düşüş görüldü [88].

Patoulas ve ark.'nın, empagliflozin veya dapagliflozin verilen ortalama yaşı 62,9 ($\pm$ 8,5) diyabetik bireyleri 6 ay boyunca takip ettiği çalışmada; SGLT-2 inhibitörü tedavisinin PWV üzerinde anlamlı etkisinin olmadığını ve Alx değerini ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde düşürdüğünü buldu [83].

Papadopoulou ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise; dapagliflozin başlanan diyabetik hastaların 24 saatlik ambulator holter takibinde 12. hafta sonunda PWV değerinde anlamlı bir düşüş izlendi (dapagliflozin grubunda $-0,16 \pm 0,32$ m/s iken, plasebo verilen kontrol grubunda $0,02 \pm 0,27$ m/s; $P=0,007$). 24 saatlik Alx değerinde ise plasebo grubu ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi [129].

Cruz-Lopez ve ark.'nın diyabetik ve hipertansif sıçanlar ile yaptığı çalışmada; empagliflozin ve valsartanın birlikte verildiği sıçan grubunda, tek başına verildiği gruba oranla kan basıncında daha etkili bir düşüş izlendi. Sonuçlara göre; SGLT-2 inhibitörlerinin ARB'lerden farklı bir mekanizma ile etki ettiğini ve birlikte kullanımının sinerjistik etkileri olabileceği düşünüldü [128].

Park ve ark.'nın obez diyabetik ve hipertansif kalp yetmezliği olan hibrid sıçanlarda, 5 hafta boyunca empagliflozin uyguladığı çalışmada; takip sonunda sistolik kan basıncı ve arteriyel sertlik parametrelerinde iyileşmeler görüldü [116].

Çalışmamızdaki hastalara başlangıç, 1. ay ve 3. aydaki takiplerinde 24 saatlik ambulator holter takibi yapıldı. Ölçümlerimizde arteriyel sertlik belirteçleri olan nabız basıncı, PWV ve Alx'de başlangıç ile kıyaslandığında birinci ve üçüncü aylarda istatistiksel açıdan anlamlı düşüş izlendi. Ortalama sistolik kan basıncında ve OAB'de istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş izlendi. Ortalama diastolik kan basıncında ise, istatistiksel açıdan anlamlı olmamasına rağmen düşüş saptandı. Bu sonuçlar, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak koruyucu etkisini göstermekte olup literatür ile uyumludur.

Sonuç olarak; 65 yaş üzeri T2DM tanılı hastalarda yaptığımız çalışmamızda, yan etkiler açısından daha savunmasız olan yaşlı hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı takip süreci boyunca yaşam kalitesini bozmadı [158]. İdrar yolu enfeksiyonu, dehidratasyon, hipotansiyon, sıvı-elektrolit dengesizlikleri gibi korkulan yan etkiler gözlenmedi. Uzun süredir diyabet ile takipli olan yaşlı popülasyonda; proteinüri, hipertansiyon, arteriyel sertlik gibi durumlar da sıklıkla

eşlik etmektedir. Çalışmamızda bu durumlar üzerinde de olumlu etkiler izlendi. Bu sonuçlar; diyabet tedavisinde güçlü bir tercih olan SGLT-2 inhibitörlerinin yaşlı hasta popülasyonunda kullanımı ve güvenilirliği açısından da önem taşımaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda, 65 yaş üzeri diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin RAAS ile ilişkisi, PAC ve PRC üzerine etkisi, diüretik ve metabolik etkileri, vücut sıvı kompartmanları üzerindeki etkilerini inceledik. Ayrıca, SGLT-2 inhibitörlerinin ambulatuvar holter ölçümü ile kan basıncı ve arteriyel sertlik ilişkisini araştırdık.
- Yaptığımız çalışmamızda; SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası e-GFR, üre, kreatin, sodyum ve potasyumda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı. Bu durum hastaların takip süresi ve başlangıç e-GFR düzeyi ile ilişkili olabilir.
- Diyabetik nefropati, ön planda protein kaçağı sonucu oluşan glomerüler hasar ve glikoz toksisitesi ile oluşmaktadır. Diyabetik hastalarda proteinürinin takip ve tedavisi önemlidir. Bizim çalışmamızda ise spot idrarda protein/kreatin oranı, SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrasında gerileme eğilimi gösterdi, ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu durum takip sürecinin yetersizliği ile ilgili olabilir.
- Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda, hemoglobin ve HTC değerleri hasta takiplerinde ılımlı artış göstermiş olup, istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu artış SGLT-2 inhibitörlerinin volüm kaybına bağlı hemokonsatrasyon ile ilişkilendirilebilir.
- SGLT-2 inhibitörleri; glikozüriyi arttırması nedeniyle, genital ve idrar yolu enfeksiyonu riskinin artırabilir. Bizim çalışmamızda ise; hastaların tam idrar tahlili incelendiğinde; enfekte idrara sahip olan hasta sayısında anlamlı bir değişiklik olmadı. Çalışmamızda, 2 kadın hastada idrar yolu enfeksiyonu görüldü. Birinci basamak antibiyoterapi ile giderildi ve kültür üremesi olmadı. Glikozüride ise, beklenildiği üzere, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; genel anlamda idrarda glikoz miktarında artış izlendi. Ayrıca idrar dansitesinde de anlamlı bir değişiklik olmamıştır.
- Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde SGLT-2 inhibitörlerinin RAAS üzerindeki etkileri hakkında farklı sonuçlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise; PAC’de başlangıca oranla 1. ve 3. ayda artış izlenmiş olup, bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi. PRC’de ise; başlangıç ve 1. ayda anlamlı değişiklik olmamış olup, 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş

izlendi. PAC/PRC (ng/dl – ng/L) oranında da, benzer şekilde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik görülmedi.

- Çalışmamızda plazma renin ve aldosteron konsantrasyonu ile diğer parametrelerin arasında korelasyon ilişkisine bakıldı. Sonuçlarda PRC ile nabız basıncı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve pozitif korelasyon görüldü. PAC ile; HbA1c, e-GFR, ortalama DBP arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir ilişki saptanırken; kreatin düzeyi arasında ise anlamlı ve pozitif bir ilişki saptandı. Öte yandan 1. ve 3. ay plazma renin ve aldosteron konsantrasyonu ile diğer parametreler arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- Çalışmamızda ayrıca RAAS üzerinde etki gösteren antihipertansif ilaç alan ve almayan diyabetik hastalara ilişkin başlangıç, 1. ve 3. ay PRC ve PAC değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, her iki grupta da PAC ve PRC benzer olduğu görüldü.
- Çalışmamızdaki takipli hastalara yaptığımız biyoempedans ölçümlerinin sonuçları incelendiğinde; hücre içi ve hücre dışı sıvı miktarlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Vücut sıvı volümündeki değişim ile PAC ve PRC arasında ilişki görülmedi.
- Biyoempedans ölçümlerinden; VKİ ve yağ miktarı, istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmışken; kas miktarı, yağsız kütle ise artış göstermiştir.
- Yapılan 24 saatlik ambulator holter takibi sonucuna göre; arteriyel sertlik belirteçleri olan nabız basıncı, PWV ve Alx’de istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş izlendi. SBP ve OAB’de istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş izlendi. DBP’de ise, istatistiksel açıdan anlamlı olmamasına rağmen düşüş saptandı.
- Sonuç olarak 65 yaş üzeri T2DM tanılı kırılğan hastalarda yaptığımız çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı, yaşlı hastalarda, çalışma sürecimiz boyunca yaşam kalitesini bozmadı. İdrar yolu enfeksiyonu, dehidratasyon, hipotansiyon, sıvı-elektrolit dengesizlikleri gibi korkulan yan etkiler gözlenmedi. Diyabete sıklıkla eşlik eden artmış proteinüri, hipertansiyon, arteriyel sertlik gibi durumlar üzerinde de olumlu etkiler izlendi.

7. KAYNAKÇA

- 1.Cole and Florez. 2020. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*, 16(7): p. 377-390.
- 2.Mirzaei M., et al. 2020. Epidemiology of diabetes mellitus, pre-diabetes, undiagnosed and uncontrolled diabetes in Central Iran: results from Yazd health study. *BMC Public Health*. 20(1): p. 166.
- 3.Hosomi Y., et al. 2023. Predictive power of isolated high home systolic blood pressure for cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus: KAMOGAWA-HBP study. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 20(6): p. 147.
- 4.Rahman S., et al. 2007. Diabetes-associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 9(6): p. 767-780.
- 5.Tahara A., et al. 2017. Characterization and comparison of SGLT2 inhibitors: Part 3. Effects on diabetic complications in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol*. 809: p. 163-171.
- 6.Feng M., et al. 2019. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 98(30): p. e16575.
- 7.Berra C., et al. 2020. Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. *Pharmacological Research*. 60: p. 105.
- 8.Ansary T.M., et al. 2019. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(3): p. 629.
- 9.Dubsky M., et al. 2023. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus: New Insights. *Int J Mol Sci*. 24(13).
- 10.Gordin and P.H. 2016. Groop, Aspects of Hyperglycemia Contribution to Arterial Stiffness and Cardiovascular Complications in Patients With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 10(5): p. 1059-64.
- 11.An D.W., et al. 2023. Derivation of an Outcome-Driven Threshold for Aortic Pulse Wave Velocity: An Individual-Participant Meta-Analysis. *Hypertension*. 80(9): p. 1949-1959.
- 12.Hsia D.S., et al. 2017. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 24(1): p. 73-79.
- 13.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022: p. 16.

- 14.Asghar S., et al. 2023. Microalbuminuria as the Tip of Iceberg in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Risk Factors, and Associated Diabetic Complications. *Cureus*. 15(8): p. e43190.
- 15.Satman I., ve ark. 2023. Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Türkiye. *Eur J Epidemiol*. 38(3): p. 313-323.
- 16.Galicia-Garcia U., et al. 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 21(17).
- 17.Harreiter and Roden. 2023. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention. *Wien Klin Wochenschr*. 135(Suppl 1): p. 7-17.
- 18.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022: p. 16-17.
- 19.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022: p. 22-24.
- 20.van den Oever I.A., et al. 2010. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2010: p. 792393.
- 21.Primavera M., et al. 2020. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11: p. 248.
- 22.Harreiter and Roden. 2019. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention. *Wiener klinische Wochenschrift*. 131(1): p. 6-15.
- 23.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022: p. 25-26.
- 24.Torun G.I., ve ark. 2023. The Relationship Between Gestational Diabetes Mellitus and Adipocytokine Levels. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 57(1): p. 79-85.
- 25.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022: p. 32.
- 26.Misra and Hattersley. 2017. Monogenic Causes of Diabetes, in *Textbook of Diabetes*. p. 241-261.
- 27.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022: p.29.
- 28.Nayak A.U., et al. 2019. Potential Clinical Error Arising From Use of HbA1c in Diabetes: Effects of the Glycation Gap. *Endocrine Reviews*. 40(4): p. 988-999.
- 29.Campbell L., et al. 2019. HbA1c: a review of non-glycaemic variables. *Journal of Clinical Pathology*. 72(1): p. 12-19.

- 30.Klein and J.B. 2020. The trials and tribulations of determining HbA1c targets for diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 16(12): p. 717-730.
- 31.Committee A.D.A.P.P. 2021. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 45: p. S17-S38.
- 32.Eroğlu. 2018. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonlari. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*. 1(2): p. 6-12.
- 33.Kitabchi A.E., et al. 2009. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 32(7): p. 1335-1343.
- 34.Rahman and Tuba. 2022. Lactic Acidosis Associated with Metformin in Patients with Diabetic Kidney Disease. *Med Arch*. 76(4): p. 297-300.
- 35.Farmaki P., et al. 2020. Complications of the Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rev*. 16(4): p. 249-251.
- 36.Demir S., ve ark. 2021. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci (Weinh)*. 8(18): p. e2100275.
- 37.Stehouwer. 2018. Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle With Widespread Consequences. *Diabetes*. 67(9): p. 1729-1741.
- 38.Mariadoss A.V.A., et al. 2022. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 151: p. 113134.
- 39.Laakso M., Heart in diabetes: a microvascular disease. *Diabetes Care*, 2011. 34 Suppl 2(Suppl 2): p. S145-9.
- 40.Adler A.I., et al. 2002. UKPDS 59: Hyperglycemia and Other Potentially Modifiable Risk Factors for Peripheral Vascular Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 25(5): p. 894-899.
- 41.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022: p. 54-55.
- 42.Singh M., et al. 2022. Lower carbohydrate diets for adults with type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 39(3): p. e14674.
- 43.Chen S., et al., Metformin in aging and aging-related diseases: clinical applications and relevant mechanisms. *Theranostics*, 2022. 12(6): p. 2722-2740.
- 44.Di Mauro S., et al. 2022. Metformin: When Should We Fear Lactic Acidosis? *International Journal of Molecular Sciences*. 23(15): p. 8320.

- 45.Xie W., et al. 2022. Glucose-lowering effect of berberine on type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 13.
- 46.Longo M., et al. 2019. Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 10: p. 45.
- 47.Lebovitz H.E. 2019. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep*. 19(12): p. 151.
- 48.Di Pino and DeFronzo. 2019. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev*. 40(6): p. 1447-1467.
- 49.Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012 [Updated 2021].
- 50.Yin R., et al. 2022. Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. *Molecules*. 27(10).
- 51.Deacon C.F. 2020. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 16(11): p. 642-653.
- 52.Gilbert and R.E. 2020. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11: p. 178.
- 53.Vallon and Sharma. 2010. Sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 19(5): p. 425-31.
- 54.van der Aart-van der Beek A.B., et al. 2022. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. *Nature Reviews Nephrology*. 18(5): p. 294-306.
- 55.Chen M.B., et al. 2021. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 100(6): p. e24593.
- 56.Takata T. and H. Isomoto, Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Renoprotective Mechanisms beyond Glycemic Control. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(9).
- 57.Piperidou A., et al. 2021. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. *Journal of Human Hypertension*. 35(1): p. 12-25.
- 58.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022: p. 98.

- 59.Reimann F. and Dorothy. 2023. lecture 2023: The enteroendocrine system - Sensors in your guts. Diabetic Medicine. 40(12): p. e15212.
- 60.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022: p. 95-96.
- 61.Bayraktar M. 2001. Türkiye Tıp Dergisi; 8(Ek 1): p. 20-28.
- 62.Atmaca H. 2011. Journal of Experimental and Clinical Medicine, Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi. Doi: 10.5835/jecm.omu.29.s1.009.
- 63.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2022: p. 104-113.
- 64.Dinççağ N. 2005. İnsulin Tedavisi (Tihud Kongresi). Doi: <https://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/7/7.37.pdf>.
- 65.Meneilly G.S. 2006. Diabetes in the Elderly. Medical Clinics of North America. 90(5): p. 909-923.
- 66.Lau D.C.W. 2016. Diabetes in the Elderly: A Silent Global Tsunami. Canadian Journal of Diabetes. 40(1): p. 2-3.
- 67.Kirkman M.S., et al., Diabetes in older adults. Diabetes Care, 2012. 35(12): p. 2650-64.
- 68.Moreira d.S.B., et al. 2016. The Relationship Between Diabetes Mellitus, Geriatric Syndromes, Physical Function, and Gait: A Review of the Literature. Current Diabetes Reviews. 12(3): p. 240-251.
- 69.Ikegami H., et al. 2022. Insulin-dependent diabetes mellitus in older adults: Current status and future prospects. Geriatr Gerontol Int. 22(8): p. 549-553.
- 70.Kanugula A.K., et al. 2023. Renin-Angiotensin System: Updated Understanding and Role in Physiological and Pathophysiological States. Cureus. 15(6): p. e40725.
- 71.Lim H.S., R.J. et al. 2004. Diabetes Mellitus, the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, and the Heart. Archives of Internal Medicine. 164(16): p. 1737-1748.
- 72.Jandeleit-Dahm and M.E. 2006. Hypertension and Diabetes: Role of the Renin-Angiotensin System. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 35(3): p. 469-490.
- 73.Aguilar and S.D. 2006. ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Antagonists and the Incidence of New-Onset Diabetes Mellitus. Drugs. 66(9): p. 1169-1177.

- 74.Hattangady N.G., et al. 2012. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol.* 350(2): p. 151-62.
- 75.Aydoğdu S., ve ark. 2019. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 47(6): p. 535-546.
- 76.Ohishi M. 2018. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertension Research.* 41(6): p. 389-393.
- 77.TEMD Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2022: p. 105-127.
- 78.Sabuncu T., ve ark. 2021. Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Hypertension Study). *Primary Care Diabetes.* 15(2): p. 332-339.
- 79.Yandrapalli S., et al. 2018. Drug treatment of hypertension in older patients with diabetes mellitus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 19(7): p. 633-642.
- 80.Olsen E., et al. 2021. Cardiovascular outcomes at recommended blood pressure targets in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Blood Pressure.* 30(2): p. 82-89.
- 81.White and Gulati. 2015. Managing Hypertension with Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Current Cardiology Reports.* 17(2): p. 2.
- 82.Naha S., et al. 2000. Hypertension in Diabetes, in *Endotext*, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).
- 83.Patoulas D., et al. 2022. Effect of Empagliflozin and Dapagliflozin on Ambulatory Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Co-Morbidities: A Prospective, Observational Study. *Medicina (Kaunas).* 58(9).
- 84.Natale F., et al. 2011. Ambulatory arterial stiffness index: a marker of subclinical organ damage in treated and untreated dipper hypertensive patients. *Hypertension Research.* 34(2): p. 161-161.
- 85.Campbell and W.B. 2017. Utility of ambulatory blood pressure monitoring for the management of hypertension. *Current Opinion in Cardiology.* 32(4): p. 365-372.
- 86.Heubel A.D., et al. 2022. Role of arterial stiffness and endothelial dysfunction on lower limb performance in older adults with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Journal of Diabetes and its Complications.* 36(8): p. 108260.
- 87.Vasan R.S., et al. 2022. Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 79(5): p. 1045-1056.

- 88.Kourtidou C., et al. 2023. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Markers of Vascular Damage. *J Pers Med.* 13(3).
- 89.Rahman A., et al. 2017. Cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors are possibly associated with normalization of the circadian rhythm of blood pressure. *Hypertension Research.* 40(6): p. 535-540.
- 90.Mayne K.J., et al. 2022. Bioimpedance Indices of Fluid Overload and Cardiorenal Outcomes in Heart Failure and Chronic Kidney Disease: a Systematic Review. *J Card Fail.* 28(11): p. 1628-1641.
- 91.Schork A., et al. 2019. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol.* 18(1): p. 46.
- 92.Cancela-Carral J.M., et al 2023. Degree of association between the body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), waist-height ratio (WHtR), body adiposity index (BAI) and conicity index (CI) in physically active older adults. *Clinical Nutrition ESPEN.* 58: p. 335-341.
- 93.Jabłonowska-Lietz B., et al. 2017. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiol Pol.* 75(11): p. 1185-1191.
- 94.Alvarez C.A., et al. 2015. Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus: Complication of the Disease or of Antihyperglycemic Medications. *Clin Pharmacol Ther.* 98(2): p. 145-61.
- 95.Higashikawa T., et al. 2020. Effects of Tofogliflozin on Cardiac Function in Elderly Patients With Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res.* 12(3): p. 165-171.
- 96.Isshiki M., et al. 2020. Effects of dapagliflozin on renin-angiotensin-aldosterone system under renin-angiotensin system inhibitor administration. *Endocr J.* 67(11): p. 1127-1138.
- 97.Antlanger M., et al. 2022. Combined sodium glucose co-transporter-2 inhibitor and angiotensin-converting enzyme inhibition upregulates the renin-angiotensin system in chronic kidney disease with type 2 diabetes: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory trial. *Diabetes Obes Metab.* 24(5): p. 816-826.
- 98.Puglisi S., et al. 2021. Effects of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists on Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Front Endocrinol (Lausanne).* 12: p. 738848.
- 99.Griffin T.P., et al. 2019. Effect of Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibition on the Aldosterone/Renin Ratio in Type 2 Diabetes Mellitus. *Horm Metab Res.* 51(2): p. 91-99.

100. Manosroi W., et al. 2022. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on aldosterone and renin levels in diabetes mellitus type 2 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 12(1): p. 19603.
101. Yale J.F., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 15(5): p. 463-73.
102. Scholtes R.A., et al. 2020. The effects of dapagliflozin on cardio-renal risk factors in patients with type 2 diabetes with or without renin-angiotensin system inhibitor treatment: a post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab.* 22(4): p. 549-556.
103. Seidu S., et al. 2022. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2-I) and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAAS-I) versus SGLT2-Is alone in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab.* 5(1): p. e00303.
104. Bilgin S., ve ark. 2022. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, Empagliflozin, is associated with significant reduction in weight, body mass index, fasting glucose, and A1c levels in Type 2 diabetic patients with established coronary heart disease: the SUPER GATE study. *Ir J Med Sci.* 191(4): p. 1647-1652.
105. Mirabelli M., et al. 2019. Long-Term Effectiveness and Safety of SGLT-2 Inhibitors in an Italian Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2019: p. 3971060.
106. Piperidou A., et al. 2019. The effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension.* 37(7): p. 1334-1343.
107. Weir M.R. 2019. Renal effects of sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Postgraduate Medicine.* 131(6): p. 367-375.
108. Zhang J., et al. 2022. Comparative Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Serum Electrolyte Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney.* 3(3): p. 477-487.
109. Mordi N.A., et al. 2020. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RECEDE-CHF Trial. *Circulation.* 142(18): p. 1713-1724.
110. Yavin Y., et al. 2016. Effect of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Potassium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *Diabetes Ther.* 7(1): p. 125-37.

- 111.Cianciolo G., et al. 2019. Mineral and Electrolyte Disorders With SGLT2i Therapy. *JBMR Plus*. 3(11): p. e10242.
- 112.Higashikawa T., et al. 2018. The effects of 12-month administration of tofogliflozin on electrolytes and dehydration in mainly elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 46(12): p. 5117-5126.
- 113.Ito D., et al. 2018. Long-Term Effects of Ipragliflozin on Diabetic Nephropathy and Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes: 104-Week Follow-up of an Open-Label Study. *J Clin Med Res*. 10(9): p. 679-687.
- 114.Doğruel H., ve ark. 2023. Comparative evaluation of clinical outcomes of dapagliflozin and empagliflozin in type-2 diabetes mellitus. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*. 192(5): p. 2189-2195.
- 115.Griffin T.P., et al. 2019. Effect of Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibition on the Aldosterone/Renin Ratio in Type 2 Diabetes Mellitus. *Horm Metab Res*. 51(02): p. 91-99.
- 116.Park S.H., et al. 2020. Empagliflozin improved systolic blood pressure, endothelial dysfunction and heart remodeling in the metabolic syndrome ZSF1 rat. *Cardiovasc Diabetol*. 19(1): p. 19.
- 117.Vallon V., et al. 2014. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 306(2): p. F194-204.
- 118.Wilcox C.S., et al. 2018. Interaction Between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *J Am Heart Assoc*. 7(4).
- 119.Ansary T.M., et al. 2017. Responses of renal hemodynamics and tubular functions to acute sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor administration in non-diabetic anesthetized rats. *Sci Rep*. 7(1): p. 9555.
- 120.Thomson S.C., et al. 2012. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 302(1): p. R75-83.
- 121.Takeshige Y., et al. 2016. A sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin prevents abnormality of circadian rhythm of blood pressure in salt-treated obese rats. *Hypertens Res*. 39(6): p. 415-22.
- 122.Masuda T., et al. 2018. Unmasking a sustained negative effect of SGLT2 inhibition on body fluid volume in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 315(3): p. F653-f664.
- 123.Cherney D.Z.I., et al. 2017. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular

- disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5(8): p. 610-621.
124. Karalliedde J., et al. 2022. Does Dapagliflozin influence arterial stiffness and levels of circulating anti-aging hormone soluble Klotho in people with type 2 diabetes and kidney disease? Results of a randomized parallel group clinical trial. *Front Cardiovasc Med.* 9: p. 992327.
 125. Shin S.J., et al. 2016. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 11(11): p. e0165703.
 126. Nagata T., et al. 2013. Tofogliflozin, a novel sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, improves renal and pancreatic function in db/db mice. *Br J Pharmacol.* 170(3): p. 519-31.
 127. Tahara A., et al. 2013. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 715(1-3): p. 246-55.
 128. Cruz-López E.O., et al. 2023. Combining renin-angiotensin system blockade and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in experimental diabetes results in synergistic beneficial effects. *J Hypertens.*
 129. Papadopoulou E., et al. 2021. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertens.* 39(4): p. 749-758.
 130. Wang X., et al. 2021. The effects of sodium glucose co-transporter (SGLT) 2 inhibitors on hematocrit levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med.* 10(6): p. 6467-6481.
 131. Koutentakis M., et al. 2023. The Ketogenic Effect of SGLT-2 Inhibitors- Beneficial or Harmful? *J Cardiovasc Dev Dis.* 10(11).
 132. Storgaard H., et al. 2016. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 11(11): p. e0166125.
 133. Wu J.H., et al. 2016. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4(5): p. 411-9.
 134. Tang H., et al. 2017. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 19(1): p. 142-147.

- 135.Zhang X.L., et al. 2018. Cardiovascular Safety, Long-Term Noncardiovascular Safety, and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *J Am Heart Assoc.* 7(2).
- 136.Donnan J.R., et al. 2019. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 9(1): p. e022577.
- 137.Shrikrishna and Archana. 2023. Prevalence of genitourinary infection in diabetic patients treated with SGLT 2 inhibitors. *Afr Health Sci.* 23(1): p. 270-275.
- 138.Yang H., et al. 2022. Risk of genital and urinary tract infections associated with SGLT-2 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study in Korea. *Pharmacol Res Perspect.* 10(1): p. e00910.
- 139.Sawamura T., et al. 2020. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on aldosterone-to-renin ratio in diabetic patients with hypertension: a retrospective observational study. *BMC Endocr Disord.* 20(1): p. 177.
- 140.Mori and Ishizuka. 2018. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renin-Aldosterone System for One Month and Six Months in Type 2 Diabetes, 67.
- 141.Isshiki M., et al. 2020. Effects of dapagliflozin on renin-angiotensin-aldosterone system under renin-angiotensin system inhibitor administration. *Endocrine Journal.* 67(11): p. 1127-1138.
- 142.Higashikawa T., et al. 2021. Effects of tofogliflozin on adrenocorticotrophic hormone, renin and aldosterone, and cortisol levels in elderly patients with diabetes mellitus: A retrospective study of a patient cohort. *Medicine (Baltimore).* 100(45): p. e27638.
- 143.Eickhoff M.K., et al. 2019. Effects of Dapagliflozin on Volume Status When Added to Renin-Angiotensin System Inhibitors. *J Clin Med.* 8(6).
- 144.Li L., et al. 2018. Effect of a SGLT2 inhibitor on the systemic and intrarenal renin-angiotensin system in subtotaly nephrectomized rats. *J Pharmacol Sci.* 137(2): p. 220-223.
- 145.Gallo L.A., et al. 2016. Once daily administration of the SGLT2 inhibitor, empagliflozin, attenuates markers of renal fibrosis without improving albuminuria in diabetic db/db mice. *Sci Rep.* 6: p. 26428.
- 146.Ma L., et al. 2018. Age-Related Cutoffs of Plasma Aldosterone/Renin Concentration for Primary Aldosteronism Screening. *Int J Endocrinol.* 2018: p. 8647026.

147. Bays H.E., et al. 2014. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity (Silver Spring)*. 22(4): p. 1042-9.
148. Hollander P., et al. 2017. Coadministration of Canagliflozin and Phentermine for Weight Management in Overweight and Obese Individuals Without Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 40(5): p. 632-639.
149. Lundkvist P., et al. 2017. Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 19(1): p. 49-60.
150. Napolitano A., et al. 2014. Exploring glycosuria as a mechanism for weight and fat mass reduction. A pilot study with remogliflozin etabonate and sergliflozin etabonate in healthy obese subjects. *J Clin Transl Endocrinol*. 1(1): p. e3-e8.
151. Ramírez-Rodríguez et al. 2020. Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients with Prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 128(8): p. 506-511.
152. Pan R., et al. 2022. Effect of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 17(12): p. e0279889.
153. Tsapas A., et al. 2021. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 23(9): p. 2116-2124.
154. Wu J., et al. 2022. Metabolic effects of the dual SGLT 1/2 inhibitor sotagliflozin on blood pressure and body weight reduction in people with diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes and its Complications*. 36(12): p. 108352.
155. Cheong A.J.Y., et al. 2022. SGLT inhibitors on weight and body mass: A meta-analysis of 116 randomized-controlled trials. *Obesity (Silver Spring)*. 30(1): p. 117-128.
156. Wang X., et al. 2023. Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 15(1): p. 113.
157. Yabe D., et al., Efficacy and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese adults (≥ 65 years) with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial (EMPA-ELDERLY). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2023. 25(12): p. 3538-3548.

- 158.Tutan D., ve ark. 2023. Sodium-Glucose Co-transporter Type-2 Inhibitors' Effect on Quality of Life in Older Adult Population. *Cureus*. 15(10): p. e47005.
- 159.Sakai S., et al. 2016. Efficacy and Safety of the SGLT2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Stratified According to Baseline Body Mass Index: Pooled Analysis of Data From 52-Week Phase III Trials. *Clin Ther*. 38(4): p. 843-862.e9.
- 160.Gerlanc N.M., et al. 2017. The association of weight loss with patient experience and outcomes in a population of patients with type 2 diabetes mellitus prescribed canagliflozin. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 10: p. 89-99.
- 161.Cefalu W.T., et al. 2013. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 382(9896): p. 941-50.
- 162.Matsuba I., et al. 2021. Effects of 1-year treatment with canagliflozin on body composition and total body water in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 23(12): p. 2614-2622.
- 163.Iemitsu K., et al. 2016. Factors Influencing Changes in HbA1c and Body Weight During Treatment of Type 2 Diabetes with Ipragliflozin: Interim Analysis of the ASSIGN-K Study.
- 164.Yamamoto C., et al. 2016. Ipragliflozin effectively reduced visceral fat in Japanese patients with type 2 diabetes under adequate diet therapy. *Endocrine Journal*. 63(6): p. 589-596.
- 165.Kawata T., et al. 2017. Ipragliflozin Improves Glycemic Control and Decreases Body Fat in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.
- 166.Bolinder J., et al. 2014. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 16(2): p. 159-69.
- 167.Xia C., et al. 2023. Relationship between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 14: p. 1220516.
- 168.Ohara K., et al. 2020. The extracellular volume status predicts body fluid response to SGLT2 inhibitor dapagliflozin in diabetic kidney disease. *Diabetol Metab Syndr*. 12: p. 37.
- 169.Kamei S., et al. 2018. Effect of Tofogliflozin on Body Composition and Glycemic Control in Japanese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2018: p. 6470137.

170. Yasui A., et al. 2018. Empagliflozin Induces Transient Diuresis Without Changing Long-Term Overall Fluid Balance in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 9(2): p. 863-871.
171. Katakami N., et al. 2021. Effect of tofogliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: prespecified sub-analysis of the prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative UTOPIA trial. *Cardiovasc Diabetol.* 20(1): p. 4.
172. Ikonomidis I., et al. 2020. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After 12-Month Treatment. *J Am Heart Assoc.* 9(9): p. e015716.
173. Striepe K., et al. 2017. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 136(12): p. 1167-1169.
174. van Bommel E.J.M., et al. 2020. Effects of dapagliflozin and gliclazide on the cardiorenal axis in people with type 2 diabetes. *J Hypertens.* 38(9): p. 1811-1819.
175. Weber M.A., et al. 2016. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. *Blood Press.* 25(2): p. 93-103.
176. Sanidas E.A., et al. 2020. Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors Across the Spectrum of Hypertension. *Am J Hypertens.* 33(3): p. 207-213.
177. Cheng L., et al. 2022. Effect of SGLT-2 inhibitor, empagliflozin, on blood pressure reduction in Chinese elderly hypertension patients with type 2 diabetes and its possible mechanisms. *Sci Rep.* 12(1): p. 3525.
178. Papazafiropoulou A.K., et al. 2021. Effect of 3-month therapy with empagliflozin on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Afr Med.* 20(2): p. 154-155.
179. Cherney D.Z., et al. 2014. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 13: p. 28.

8. ÖZET

65 Yaş Üstü Tip 2 Diyabet Mellitus (Dm) Tanılı Hastalarda Serum Renin-Aldosteron Düzeyinin Vücut Sıvı Volümü Ve Arteriyel Sertlik-Kan Basıncı Arasındaki İlişkisi

Sümeyye YILDIZ ŞEN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Konya, 2024

Amaç: Çalışmanın amacı T2DM tanısı olan 65 yaş üzeri SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalarda; başlangıç, 1. ay ve 3. aydaki HbA1c, diğer diyabet ilişkili biyokimyasal parametrelerin serum renin ve aldosteron konsantrasyonları değişimleri ve arasında ilişki olup olmadığını incelemektir. Ayrıca renin ve aldosteron düzeyinin, vücut kompartmanları ile arasındaki ilişkiye bakılacaktır. SGLT-2 inhibitörünün, arteriyel sertlik ve kan basıncı üzerindeki etkilerini incelemek için ise, ambulator kan basıncı takibi yapılmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza T2DM tanısı olup hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğe başvuran ve çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan 65 yaş üzeri 38 hasta dahil edildi. Hastalara çalışma koşulları anlatıldı ve gönüllü olur formu imzalatıldı. 65 yaşından küçük, malinitesi olan, son 3 ay içinde sistemik steroid alma hikayesi olan, aktif enfeksiyonu olan, kalp yetmezliği tanısı olan hastalar ve SGLT-2 inhibitörü kullanımı için kontrendikasyona sahip olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Takiplerinde çeşitli sebeplere bağlı 6 hasta son kontrole gelmedi, 4 hasta ise ilk başvuru sonrası çalışmayı terk etti. Toplam 34 hasta ile çalışma tamamlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, diyabet süreleri, diyabetik komplikasyonlarının varlığı, alışkanlıkları, ilaç yan etkileri olup olmadığı, kullandığı diyabet ve antihipertansif ilaçları kaydedildi.

SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların başlangıç, birinci ve üçüncü ay rutin kontrollerinde; hemogram, kreatinin, üre, e-GFR, sodyum, potasyum, ALT, AST, lipit paneli, glikoz, HbA1c, CRP, spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranı, spot idrarda sodyum, tam otomatik idrar tetkiki çalışıldı. Ayrıca rutin kontrol sırasında alınan atık kanlar atılmayıp, uygun koşullarda saklanarak PAC ve PRC düzeyi çalışılmıştır.

Hastalara ayrıca; başlangıç, birinci ve üçüncü ayki kontrollerinde biyoempedans cihazı ile; kilo, VKİ, hücre içi sıvı, hücre dışı sıvı, yağsız kütle, kas ve yağ miktarı ölçümü yapıldı. Eş zamanlı olarak 24 saatlik ambulator holter ile; arteriyel sertlik belirteçleri, nabız basıncı, PWV, Alx, ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı takibi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamız, yaş ortalaması 69.71 ± 4.20 olan 18'i kadın, 16'sı erkek toplam 34 hasta ile tamamlandı. Toplam 9 hastada eşlik eden hiperlipidemi, 24 hastada hipertansiyon ve 11 hastada ise KAH mevcuttu. Hastaların geçmiş öyküsü sorgulandığında %18'inde hem nefropati hem de nöropati görülürken, %50'sinde nöropati eşlik etmekteydi. Çalışmamızda, glikoz ve HbA1c

değerleri istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. e-GFR, üre, kreatin, serum elektrolitlerinde anlamlı değişiklik olmadı. Spot idrarda protein/kreatin oranı, SGLT-2 inhibitörü sonrasında gerileme eğilimi gösterdi, ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Lipid parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Çalışmamızda hemoglobin, HTC ve CRP değerleri hasta takiplerinde ılımlı artış göstermiş olup, istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Çalışmamızda; PAC’de aylara göre artış izlenmiş olup, istatistiksel açıdan anlamlı değildi. PRA’da ise; aylara göre bakıldığında başlangıç ve 1. ayda değişiklik olmamış olup, 3.ayda anlamlı olmayan bir düşüş izlendi. Çalışmamızda plazma renin ve aldosteron konsantrasyonu ile diğer parametreler arasında korelasyon yapıldı. Sonuçlarda PRC ile nabız basıncı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve pozitif korelasyon görüldü. PAC ile; HbA1c, e-GFR, ortalama DBP arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif bir ilişki saptanırken; kreatin düzeyi arasında ise anlamlı ve pozitif bir ilişki saptandı. Öte yandan 1. ve 3. ay plazma renin ve aldosteron konsantrasyonu ile diğer parametreler arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda ayrıca RAAS üzerinde etki gösteren antihipertansif ilaç alan ve almayan diyabetik hastalara ilişkin başlangıç, 1. ve 3. ay PRC ve PRA değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta, her iki grupta da PRC ve PAC düzeylerinin benzer olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hastaların biyoempedans ölçümleri incelendiğinde; hücre içi ve hücre dışı sıvı miktarlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmadı. VKİ ve yağ miktarı, istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmışken; kas miktarı, yağsız kütle ise istatistiksel açıdan artış göstermiştir. Hastaların 24 saatlik ambulator holter takibinde; nabız basıncı, PWV, ortalama SBP, OAB ve Alx’de anlamlı bir düşüş izlendi. Ortalama diastolik kan basıncında ise, istatistiksel açıdan anlamlı olmamasına rağmen düşüş saptandı.

Sonuç: Çalışmamız T2DM tanılı 65 yaş üzeri, tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenmiş olan hastalarda; başlangıç, 1. ay ve 3. aydaki serum renin ve aldosteron konsantrasyonlarının değişimi, arteriyel sertlik ve kan basıncı üzerindeki etkilerini incelemek için yapılmıştır. Hastalarda SGLT-2 inhibitörü sonrasında HbA1c, glikozda anlamlı düşüş görüldü. Plazma aldosteron ve renin konsantrasyonlarında istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik izlenmedi. PRC ile nabız basıncı arasında anlamlı ve pozitif korelasyon görüldü. PAC ile; HbA1c, e-GFR, ortalama DBP arasında anlamlı ve negatif bir ilişki saptanırken; kreatin düzeyi arasında ise anlamlı ve pozitif bir ilişki saptandı. Çalışmamızda ayrıca RAAS üzerinde etkili antihipertansif ilaç alan ve almayan diyabetik hastalarda, her iki grupta da PRC ve PAC düzeylerinin benzer olduğu görüldü. Sonuçlar doğrultusunda; SGLT-2 inhibitörlerinin, RAAS blokörlerinden farklı bir etki gösterdiği düşünülebilir. Hastaların biyoempedans ölçümleri incelendiğinde; hücre içi ve hücre dışı sıvı miktarlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Vücut volümü ile PAC ve PRC arasında ilişki görülmedi. VKİ ve yağ miktarı, istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmışken; kas miktarı, yağsız kütle ise istatistiksel açıdan artış göstermiştir. Ambulator holter takibinde ise; nabız basıncı, PWV, ortalama SBP, OAB ve Alx’de istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş izlendi. Sonuç olarak 65 yaş üzeri T2DM tanılı kırılğan hastalarda yapılmış olan çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı, yan etkiler açısından daha savunmasız olan yaşlı erişkin hastalarda yaşam kalitesini bozmadığı; ayrıca SGLT-2 inhibitörlerinin arteriyel sertlik ve yüksek kan basıncı üzerinde olumlu etkilerinin olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabetes Mellitus, Renin, Aldosteron, Biyoempedans, Kan Basıncı, Arteriyel Sertlik

9. ABSTRACT

The Relationship of Serum Renin-Aldosterone Levels with Body Fluid Volume and Arterial Stiffness-Blood Pressure in Patients Over 65 Years of Age with Type 2 Diabetes Mellitus (DM)

Sümeyye YILDIZ ŞEN

Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

Medical Speciality Thesis

Konya, 2024

Objective: The aim of the study is to examine the changes in serum renin and aldosterone concentrations and the relationship between HbA1c, other diabetes-related biochemical parameters and serum renin and aldosterone concentrations at baseline, 1 month and 3 months in patients over 65 years of age with T2DM who were started on SGLT-2 inhibitors. In addition, the relationship between renin and aldosterone levels and body compartments will be examined. To examine the effects of SGLT-2 inhibitor on arterial stiffness and blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring was performed.

Methods: Thirty-eight patients aged ≥ 65 years with T2DM who applied to the Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinic of our hospital and met the inclusion criteria were included in our study. The study conditions were explained to the patients and a consent form was signed. Patients younger than 65 years of age, patients with malignancy, patients with a history of systemic steroid use in the last 3 months, patients with active infection, patients with a diagnosis of heart failure and patients with contraindications for the use of SGLT-2 inhibitors were excluded. During follow-up, 6 patients did not come to the last follow-up visit due to various reasons, and 4 patients left the study after the initial presentation. The study was completed with a total of 34 patients.

Age, gender, comorbidities, duration of diabetes, presence of diabetic complications, habits, drug side effects, diabetes and antihypertensive medications were recorded. Hemogram, creatinine, urea, e-GFR, sodium, potassium, ALT, AST, lipid panel, glucose, HbA1c, CRP, microalbumin/creatinine ratio in spot urine, sodium in spot urine, fully automated urinalysis were performed at baseline, first and third month routine controls of patients who were started on SGLT-2 inhibitors. In addition, waste blood collected during routine control was not discarded but stored under appropriate conditions and PAC, PRC levels were studied.

Weight, BMI, intracellular fluid, extracellular fluid, lean mass, muscle and fat content were measured with a bioimpedance device at baseline, first and third month follow-up visits. Simultaneously, arterial stiffness markers, pulse pressure, PWV, Alx, mean systolic and diastolic blood pressure were monitored with 24-hour ambulatory Holter.

Results: Our study was completed with a total of 34 patients, 18 females and 16 males, with a mean age of 69.71 ± 4.20 years. A total of 9 patients had concomitant hyperlipidemia, 24 patients had hypertension and 11 patients had CAD. When the past history of the patients was questioned, 18%

had both nephropathy and neuropathy, while 50% had concomitant neuropathy. In our study, glucose and HbA1c values decreased statistically significantly. e-GFR, urea, creatinine, serum electrolytes did not change significantly. The protein/creatinine ratio in spot urine tended to decrease after SGLT-2 inhibitor, but was not statistically significant. No statistically significant changes were observed in other lipid parameters. In our study, hemoglobin, HTC and CRP values showed a moderate increase in the follow-up of the patients and were not statistically significant. In our study, PAC increased according to the months and was not statistically significant. In PRC, no change was observed at baseline and month 1, but a non-significant decrease was observed at month 3. In our study, plasma renin and aldosterone concentrations were correlated with other parameters. The results showed a statistically significant and positive correlation between PRC and pulse pressure.

There was a statistically significant and negative correlation between PAC and HbA1c, e-GFR, mean DBP, and a significant and positive correlation between creatinine level. On the other hand, no significant correlation was found between plasma renin and aldosterone concentrations at 1st and 3rd months and other parameters. In our study, we also compared baseline, 1st and 3rd month PRC and PRA values in diabetic patients with and without antihypertensive drugs acting on the RAAS. The results showed that PRC and PAC levels were similar in both groups. When the bioimpedance measurements of the patients in our study were analyzed, no statistically significant change was found in the amount of intracellular and extracellular fluid. BMI and fat mass decreased statistically significantly, whereas muscle mass and lean mass increased statistically. A significant decrease was observed in pulse pressure, PWV, mean SBP, OAB and ALx in the 24-hour ambulatory blood pressure monitor follow-up of the patients. Mean diastolic blood pressure decreased, although not statistically significant.

Conclusion: Our study was conducted to investigate the effects of SGLT-2 inhibitors on the change in serum renin and aldosterone concentrations, arterial stiffness and blood pressure at baseline, 1 month and 3 months in patients over 65 years of age with T2DM. Patients showed a significant decrease in HbA1c, glucose after SGLT-2 inhibitor. There were no statistically significant changes in plasma aldosterone and renin concentrations. There was a significant and positive correlation between PRC and pulse pressure. There was a significant and negative correlation between PAC and HbA1c, e-GFR, mean DBP, and a significant and positive correlation between creatinine level. Our study also showed that PRC and PAC levels were similar in both groups in diabetic patients receiving and not receiving antihypertensive drugs effective on RAAS. In line with the results; SGLT-2 inhibitors may have a different effect than RAAS blockers. When bioimpedance measurements of the patients were analyzed, no statistically significant change was found in the amount of intracellular and extracellular fluid. There was no correlation between body volume and PAC and PRC.

In our study, BMI and fat mass decreased statistically significantly, while muscle mass and lean mass increased statistically. Ambulatory blood pressure monitoring showed a statistically significant decrease in pulse pressure, PWV, mean SBP, OAB and ALx. In conclusion, the use of SGLT-2 inhibitors did not impair the quality of life in older adult patients who are more vulnerable in terms of

side effects, and SGLT-2 inhibitors had positive effects on arterial stiffness and high blood pressure in our study, in frail patients with T2DM over 65 years of age.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Renin, Aldosterone, Bioimpedance, Blood Pressure, Arterial Stiffness

