



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

**SODYUM-GLUKOZ KOTRANSPORTER-2 (SGLT-2)
İNİBİTÖRLERİNİ KULLANAN TİP-2 DİYABETES
MELLİTUS HASTALARINDA ÜRİK ASİT
DÜZEYLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. İbrahim Umur Kepsutlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025



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

**SODYUM-GLUKOZ KOTRANSPORTER-2 (SGLT-2)
İNİHİBİTÖRLERİNİ KULLANAN TİP-2 DİYABETES
MELLİTUS HASTALARINDA ÜRİK ASİT
DÜZEYLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. İbrahim Umur Kepsutlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN

Tez Eş Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Süleyman BAŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eęitimim boyunca bilgi ve desteęini bizlerden esirgemeyen, her aŐamada bize rehberlik eden deęerli klinik hocam ve tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Funda MűŐerref TÜRKMEN'e,

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaŐan kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ, Doç. Dr. Sevil ÖZKAN ile yandal kliniklerinde eğitim alma ayrıcalığına eriŐtięim değerli hocalarım ve uzmanlarıma, tez sürecimde bana en büyük desteği sağlayan, bilgi ve deneyimlerini sunan Dr. Öğretim Üyesi Süleyman BAŞ'a, özellikle Dahiliye B kliniği baŐta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemŐirelerine ve çalıŐanlarına,

Doktor olmamda emekleriyle büyük pay sahibi olan annem Fulya KEPSUTLU ve babam Ali Rıza KEPSUTLU'ya,

Hayatıma katıldığı günden itibaren sevgisiyle beni hayata bağlayan sevgili eŐim Ece ERKORKMAZ KEPSUTLU'ya,

En derin teŐekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	42
SONUÇ	49
KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BUN	: Kan Üre Azotu
CANVAS	: Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CREDENCE	: Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation
DECLARE-TIMI	: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP-4 inhibitörü	: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü
EMPA-REG	: Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GIP	: Glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid
GLP-1RA	: Glukagon Benzeri Peptid 1 Reseptor Agonisti
GLUT	: Glukoz transporter
HbA1c	: Glikozillenmiş hemoglobin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IDF	: International Diabetes Federation
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MODY	: Maturity-onset diabetes of the young
OAD	: Oral Antidiyabetik İlaçlar
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PKOS	: Polikistik over sendromu

SGLT-2 inhibitörü	: Sodyum-Glukoz Ko-Transporter-2 İnhibitörü
SİAAO	: Spot İdrarda Albumin Atılım Oranı
SUA	: Serum Ürik Ait
Tip1DM	:Tip 1 Diyabetes Mellitus
Tip2DM	:Tip 2 Diyabetes Mellitus
TPG	:Tokluk Plazma Glukozu
TEMD	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization – Dünya Sağlık Örgütü



TABLO LİSTESİ

- Tablo-1** : Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri
- Tablo-2** : Prediyabet Tanı Kriterleri
- Tablo-3** : Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırması
- Tablo-4** : Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tek Aşamalı Test Kriterleri
- Tablo-5** : Gestasyonel Diyabetes Mellitus İki Aşamalı Test Kriterleri
- Tablo-6** : Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Tedavi Hedefleri (ADA Kılavuzuna göre)
- Tablo-7** : Oral anti diyabetik ve insülinomimetik ajanlar
- Tablo-8** : İnsulin Türleri
- Tablo-9** : Hiperürisemiye yol açan durumlar
- Tablo-10** : Hiperürisemiye yol açabilen ilaçlar
- Tablo-11** : Araştırma dahil edilme kriterleri
- Tablo-12** : Araştırma dahil edilmeme kriterleri
- Tablo-13** : SGLT-2 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastaların demografik özellikleri
- Tablo-14** : Çalışmadaki tüm hastaların cinsiyete göre başvuru demografik özellik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo-15** : SGLT-2 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastaların başlangıç biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması
- Tablo-16** : Çalışmadaki tüm hastaların ürik asit düzeyi ile başvuru demografik özellik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi
- Tablo-17** : SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarının tedavi öncesi ve sonrası demografik özellik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo-18** : SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastalarının tedavi öncesi ve sonrası demografik özellik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo-19 : SGLT-2 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastaların demografik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklerin karşılaştırılması



ÖZET

Amaç: Diyabet, insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, birçok organı etkileyerek multisistemik tutulumu sebep olan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma bozukluğudur. Hiperürisemi ise pürin metabolizmasının bir bozukluğudur. Hiperürisemi, böbrek ve kardiyovasküler hastalıklar şeklinde önemli morbidite ve mortaliteye yol açar, ayrıca gut hastalığı için de bir risk faktörüdür. Serum ürik asit (SUA) düzeyleri diyabetli hastalarda sağlıklı bireylere göre genellikle daha yüksektir. Hiperürisemi, bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde diyabet riskini artırır. SUA diyabet için önemli bir risk faktörüdür. Vücut ağırlığındaki artış, bel çevresinde genişleme, dislipidemi, sedanter yaşam tarzı, hipertansiyon ve insülin direnci diyabetli hastalarda hiperürisemiye zemin hazırlayan faktörlerdir. Tip 2 diyabetli hastalarda SUA'nın azaltılması mikro ve makro komplikasyonları azaltabilir.

Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda hiperüriseminin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi mevcuttur. Ürik asit seviyelerinin düşürülmesi bu komplikasyonları azaltabilir. Bu çalışmamızda Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin serum ürik asit seviyeleri ve vücut kitle indeksi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. SGLT-2 inhibitörlerinin görece yeni bir grup oral antidiyabetik ilaçlar olması ve literatürü taradığımızda bu konu hakkındaki çalışmaların sınırlı sayıda olması çalışmamızın planlanmasında etkili olmuştur.

Gereç ve Yöntem: Prospektif kontrollü olarak tasarlanan bu çalışmada 09.11.2024 - 09.01.2025 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran, ADA kılavuzuna göre Tip-2 Diyabetes Mellitus tanılı 18-75 yaş aralığındaki hastaların verileri dahil edilme ve edilmeme kriterleri dikkate alınarak çalışmaya kaydedildi.

Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olup egzersiz ve diyete ek olarak en az son 3 aydır düzenli olarak tolere edebileceği maksimum doz Metformin ve/veya Sulfonilüre kullanmasına rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ayaktan hasta poliklinikleri hekimleri tarafından mevcut tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenen hastalar grup 1; Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olup egzersiz ve diyete ek olarak en az son 3 aydır düzenli olarak tolere edebileceği maksimum doz Metformin ve/veya Sulfonilüre kullanan ve yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma hastanesi İç Hastalıkları ayaktan hasta poliklinikleri hekimleri tarafından mevcut tedavisine SGLT-2 inhibitörü dışında oral antidiyabetik ilaçlardan (Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri, Thiazolidinedione grubu, alfa glukozidaz inhibitörleri) biri eklenen hastalar grup 2 olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar dahil edilme/edilmeme kriterlerine göre çalışmamıza dahil edildi. Her 2 grup da 30ar hastadan oluşturulmak üzere toplam 60 hasta alındı. Hastaların tedavi öncesi yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, HbA1c, açlık kan glukozu, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserid, ürik asit, kreatinin, ALT, AST, Spot idrarda albümin atılım oranı gibi verileri kaydedildi. Her 2 gruptaki hastalara da mevcut oad tedavisi eklendikten 1 ay sonra çağrılarak serum ürik asit ve vücut kitle indeksi bakılıp karşılaştırıldı. Veri analizi ve istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: 4 haftalık SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan gruptaki hastaların ortanca serum ürik asit seviyeleri, glukoz ortalamaları, vücut ağırlıkları, vücut kitle indekslerinde anlamlı düşüş görüldü (her biri için $p < 0,001$). SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile hastaların üre, kreatinin, ALT, AST, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Empagliflozin ve Dapagliflozin ile 4 haftalık tedavi sonrasında hastaların VKİ ve serum ürik asit istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü. Bu da

bize SGLT-2 inhibitörlerinin tip2 DM tedavisinde serum ürik asit ve VKİ yi düşürerek mortalitenin azaltılmasında ve gut tanılı hastalarda da serum ürik asit seviyelerini düşürmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Empagliflozin, Dapagliflozin, Ürik asit, SGLT-2 inhibitörü , Tip 2 Diyabetes mellitus



ABSTRACT

Aim: Diabetes is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia, resulting from either insulin deficiency or insulin resistance developed in peripheral tissues, affecting multiple organs and leading to multisystemic involvement. Hyperuricemia is a disorder of purine metabolism. Hyperuricemia causes significant morbidity and mortality related to kidney and cardiovascular diseases, and it is also a risk factor for gout disease.. Serum uric acid (SUA) levels are generally higher in diabetic patients compared to healthy individuals. Hyperuricemia increases the risk of diabetes in people with impaired glucose tolerance. SUA is an important risk factor for diabetes. Factors such as weight gain, increased waist circumference, dyslipidemia, a sedentary lifestyle, hypertension, and insulin resistance create a background for hyperuricemia in diabetic patients. Reducing SUA in patients with Type 2 diabetes can reduce micro and macro complications.

There is a relationship between hyperuricemia and microvascular and macrovascular complications in patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus. Lowering uric acid levels can reduce these complications. In this study, we aimed to investigate the effects of SGLT-2 inhibitors on serum uric acid levels and body mass index in patients diagnosed with Diabetes Mellitus. The relatively new group of oral antidiabetic drugs represented by SGLT-2 inhibitors and the limited number of studies on this topic in the literature influenced the planning of our study.

Materials and Methods: In this prospectively controlled study, data from patients aged 18-75 diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus according to the ADA guidelines who applied to the Internal Medicine Outpatient Clinics at SBÜ Haydarpaşa Numune Health Application and Research Center

between 09.11.2024 and 09.01.2025 were included based on inclusion and exclusion criteria.

Patients with a diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus who, in addition to exercise and diet, had been using the maximum tolerable dose of Metformin and/or Sulfonylurea for at least the last 3 months but had not achieved adequate glycemic control were categorized as Group 1 if, due to inadequate glycemic control, their physicians from the Internal Medicine Outpatient Clinics at Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital added an SGLT-2 inhibitor to their existing treatment. Patients with a diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus who had been using the maximum tolerable dose of Metformin and/or Sulfonylurea for at least the last 3 months, and who also did not achieve adequate glycemic control, were categorized as Group 2 if, due to inadequate glycemic control, their physicians added another oral antidiabetic drug (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Thiazolidinediones, or Alpha-Glucosidase Inhibitors) to their existing treatment instead of an SGLT-2 inhibitor. A total of 60 patients were included, with 30 patients in each group. Patients were included in our study according to the inclusion/exclusion criteria. Data were recorded before treatment, including age, sex, body mass index, HbA1c, fasting blood glucose, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, uric acid, creatinine, and ALT, AST, Spot urine albumin excretion rate. One month after the addition of the existing oral antidiabetic treatment for both groups, patients were called back to compare serum uric acid and body mass index. IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) software was used for data and statistical analysis.

Results: In the group of patients receiving 4 weeks of SGLT-2 inhibitor treatment, significant decreases were observed in median serum uric acid levels, glucose averages, body weights, and body mass indices ($p < 0.001$ for each). No significant differences were found in the levels of urea, creatinine, ALT, AST, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, and triglycerides with SGLT-2 inhibitor treatment ($p > 0.05$).

Conclusion: After 4 weeks of treatment with Empagliflozin and Dapagliflozin, patients showed a statistically significant decrease in BMI and serum uric acid levels. This suggests that SGLT-2 inhibitors may be used in the treatment of type 2 diabetes to lower serum uric acid and BMI, potentially reducing mortality and lowering serum uric acid levels in patients diagnosed with gout.

Key Words: Empagliflozin, Dapagliflozin, Hyperuricemia, Type 2 Diyabetes Mellitus, Sgl-2 İnhibitor



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diyabet (DM), insülin direnci ve/veya insülin sekresyonundaki bozulmalar sonucu ortaya çıkan, kan glukoz seviyelerinin yükselmesiyle karakterize bir metabolik hastalıktır. Dünya genelinde prevalansı giderek artmakta olup, özellikle obezite, fiziksel inaktivite ve yaşlanma gibi risk faktörleri ile ilişkilidir. Epidemiyolojik veriler, tip 2 diyabetin hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu haline geldiğini göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, 2021 itibarıyla dünya genelinde 537 milyon yetişkinin (20-79 yaş arası) tip 2 diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayı, 2045 yılına kadar 783 milyona çıkabilir (1). Tip 2 diyabetin prevalansı, özellikle obezite ve yaşam tarzı değişiklikleri ile artmaktadır; örneğin, ABD'de 1990'larda %4 olan prevalans, 2019'da %10'un üzerine çıkmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda, bu hastalığın gelişimine etki eden başlıca risk faktörleri arasında obezite, fiziksel hareketsizlik, yüksek kalorili diyet, genetik yatkınlık ve yaş yer almaktadır. Türkiye' de ise 2019 verilerine göre, erişkin bireylerde diyabet prevalansı %13,7 olarak tespit edilmiştir (2).

Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM) dünya genelinde diyabetin en yaygın formudur ve tüm diyabetlilerin yaklaşık %90-95'ini oluşturur. Belirtileri genellikle yavaş gelişir ve erken evrelerde klasik diyabet semptomları yeterince belirgin olmayabilir. Sık idrara çıkma, aşırı susama, yorgunluk ve bulanık görme gibi belirtiler görülebilir. Kontrol edilmediğinde mikrovasküler (örneğin, göz ve böbrekler) ve makrovasküler (koroner kalp hastalığı gibi) komplikasyonların gelişme riski artmaktadır. Bu nedenle, erken teşhis ve düzenli izleme oldukça önemlidir (3).

Hiperürisemi, kandaki ürik asit seviyelerinin normalden yüksek olması durumudur. Normalde, kan serumunda ürik asit seviyeleri erkeklerde 3.4 - 7.0 mg/dL, kadınlarda ise 2.4 - 6.0 mg/dL arasında değişir. Hiperürisemi, bu değerlerin üstüne çıkması durumunda ortaya çıkar ve genellikle metabolik bozukluklar, böbrek hastalıkları veya diyetle ilişkili nedenlerden kaynaklanabilir (4).

Hiperürisemi, kandaki yüksek ürik asit seviyeleri nedeniyle çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. En yaygın komplikasyonu olan gut hastalığı, eklemlerde

kristal oluşumuna neden olarak iltihap, şişlik ve aşırı ağrıya yol açar. Ayrıca, yüksek ürik asit seviyeleri böbreklerde kristal birikimine neden olarak ürik asit taşlarının oluşumuna yol açabilir; bu taşlar böbreklerde ve idrar yollarında ağrı ve enfeksiyona sebep olabilir. Hiperürisemi, kardiyovasküler problemlerle de ilişkilidir; hipertansiyon ve kalp hastalığı gibi durumların riskini artırabilir, damar sertleşmesi ve inflamatuvar süreçleri tetikleyebilir. Metabolik sendromun bir parçası olarak da değerlendirilen hiperürisemi, obezite, insülin direnci ve yüksek kan şekeri ile bağlantılıdır; bu durum, tip 2 diyabet ve diğer metabolik hastalıkların riskini artırır. Sonuç olarak, hiperürisemi, eklem ve böbrek sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olan bir durumdur ve yüksek ürik asit seviyelerinin yönetimi, genel sağlık için kritik öneme sahiptir (5).

Tip 2 diyabet (DM) ve hiperürisemi arasındaki ilişki, metabolik sendrom ve obezite bağlamında önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hiperürisemi, metabolik sendromun bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Obez bireylerde yapılan çalışmalarda, yüksek serum ürik asit düzeylerinin insülin direnci ile anlamlı bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Bu durum, insülinin etkisini azaltarak glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebilir (6).

Obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili olan düşük dereceli kronik inflamasyon, hiperürisemi gelişiminde önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır. İnflamasyon, insülin direncini artırarak kan şekeri seviyelerinin yükselmesine neden olabilir. Bu süreç, tip 2 diyabetin patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır (7).

Son yıllarda artan fruktoz tüketiminin de hiperürisemi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (8). Fruktoz metabolizması, serum urat seviyelerini artırarak hiperürisemiye yol açabilir. Özellikle şeker ilaveli içeceklerin tüketimi, bu durumu daha da kötüleştirebilir.

Hiperürisemi, tip 2 diyabetli bireylerde sık görülen bir durumdur ve bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Yüksek serum ürik asit seviyeleri, hem obezite hem de diyabetin seyrini olumsuz etkileyebilir.

Sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri, proksimal renal tübüllerde glukoz reabsorpsiyonunu engelleyerek idrarda glukoz atılımını artıran benzersiz mekanizmalarıyla öne çıkan yeni nesil oral antidiyabetik ilaçlardır. Bu ilaçlar, insüline bağımlı olmayan glukoz bağımlı etkiler göstererek hem üriner glukoz

hem de su atılımını artırarak kilo kaybına yol açarlar. Klinik araştırmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin serum ürik asit seviyelerini düşürdüğünü ve kilo kaybını desteklediğini ortaya koymuştur (9).

Bu çalışmada, tip 2 diyabet (T2DM) tanısı almış hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin diğer oral antidiyabetik ilaçlarla prospektif olarak karşılaştırılarak serum ürik asit seviyeleri ve vücut kitle indeksi üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık. SGLT-2 inhibitörlerinin, glukoz reabsorbsiyonunu inhibe ederek idrarda glukoz atılımını artırdığı ve bu mekanizmanın, serum ürik asit seviyelerini düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu ilaçların kilo kaybına da katkı sağladığı bilinmektedir. Çalışmamız, bu etkilerin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabet, insülinin yetersizliği ya da etkinliğindeki bozukluklar nedeniyle vücudun karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince faydalanamadığı, sürekli tıbbi müdahale gerektiren, kronik ve geniş kapsamlı bir metabolizma rahatsızlığıdır. Diyabetin gelişiminde çeşitli patolojik mekanizmalar rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar, pankreasın beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucunda ortaya çıkan insülin eksikliğinden, dokularda insülin etkisine karşı dirence yol açan farklı anormalliklere kadar uzanır. Temel sorun, insülinin hedef dokulardaki etkisinin yetersizliğidir; bu durum ya insülin salgısındaki azalma ya da hedef organlardaki insülin etkisine yanıt vermeme ile ilişkilidir. Hangisinin önce meydana geldiği ve hipergliseminin temel nedeni olduğu ise tam olarak bilinmemektedir. Hiperglisemiye gösteren yaygın belirtiler arasında poliüri (aşırı idrara çıkma), polidipsi (aşırı susama), polifaji (aşırı açlık) ve kilo kaybı bulunmaktadır. Daha nadir görülen klinik durumlar ise inatçı enfeksiyonlar ve büyüme gelişim bozuklukları gibi kronik hiperglisemiye işaret edebilir. Diyabetik ketoasidoz ve non-ketotik hiperosmolar durumlar, diyabetin akut ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlarıdır. Uzun vadede ise nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile aterosklerotik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlar diyabetle birlikte görülebilir (10).

Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Tip 2 diyabet, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. 2021 itibarıyla, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tahminlerine göre, yaklaşık 537 milyon yetişkin birey bu hastalıkla yaşamaktadır ve bu sayının 2030'da 643 milyona, 2045'te ise 783 milyona ulaşması beklenmektedir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde prevalans yüksektir; örneğin, 2019'da Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesinde yetişkinlerin yaklaşık %12'sinin diyabet hastası olduğu bildirilmiştir. Yaş ile birlikte risk artmakta; 65 yaş ve üzerindeki bireylerde prevalans %25-30 civarındadır. Cinsiyet açısından bakıldığında, erkeklerde prevalans

genellikle kadınlara göre daha yüksektir, ancak bazı bölgelerde kadınlar daha yüksek oranlar gösterebilir. Obezite de tip 2 diyabetin en önemli risk faktörlerinden biri olup, obez bireylerin diyabet geliştirme riski normal kilolu bireylere göre 5-10 kat daha fazladır.

Türkiye’ de ise 2019 verilerine göre, erişkin bireylerde diyabet prevalansı %13,7 olarak tespit edilmiştir (2).

Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabetes Mellitus tanı kriterleri TEMD kılavuzuna göre aşağıdaki tabloda açıklanmıştır.

Tablo 1: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tanı Kriteri	Değer	Açıklama
1. Açlık kan şekeri	≥ 126 mg/dL (7 mmol/L)	En az 8 saatlik açlık sonrası ölçüm
2. 2 saatlik plazma glukozu	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	75 g glukoz yükleme testi sonrası ölçüm
3. Rastgele plazma glukozu	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	Diyabet belirtileri ile birlikte ölçüm
4. HbA1c	$\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)	Uygun laboratuvar yöntemleri ile ölçüm

(11).

Bu kriterlerden herhangi birinin sağlanması, diyabet tanısı koymak için yeterlidir.

Yüksek plazma glukoz seviyeleri, ancak diyabet tanı kriterlerini karşılamayan bireyler "prediyabet" olarak tanımlanır. Bu durum, Sınırdaki Diyabet veya Latent Diyabet olarak bilinen iki ana kategoriye ayrılır:

1. **Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT):** Glukoz yükleme testinde 2 saat sonra ölçülen glukoz seviyesinin 140-199 mg/dL aralığında bulunması durumudur.
2. **Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG):** Açlık kan şekeri düzeyinin 100-125 mg/dL arasında olduğu durumdur.

Bu koşullar, bireylerde dikkat edilmesi gereken bir risk faktörüdür ve sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri ile diyabet gelişimini önlemek mümkündür (1).

Tablo 2: Prediyabet Tanı Kriterleri

Kriter	Değer
Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)	2 saatlik glukoz: 140-199 mg/dL
Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)	Açlık kan şekeri: 100-125 mg/dL
HbA1c	5.7% - 6.4%

Bu değerler, bireylerin prediyabet durumunu değerlendirmek için kullanılan kriterlerdir (12).

Diyabetes Mellitus Sınıflandırılması

Diyabetin etiyolojik sınıflamasında dört ana klinik tip bulunmaktadır. Bunlar arasında tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) primer diyabet türleri olarak tanımlanırken, sekonder diyabet formları ise spesifik diyabet tiplerini kapsamaktadır.

Tip 1 Diyabet: Otoimmün bir hastalık olarak kabul edilir ve insülin üreten pankreas beta hücrelerinin hasar görmesi sonucu ortaya çıkar. Genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlar.

Tip 2 Diyabet: En yaygın diyabet türüdür ve insülin direnci ile karakterizedir. Obezite, fiziksel inaktivite ve genetik faktörler gibi yaşam tarzı etmenleri önemli rol oynamaktadır.

Gestasyonel Diyabet: Gebelik sürecinde ortaya çıkan bir durumdur ve doğumdan sonra çoğunlukla kaybolur; ancak gelecekte tip 2 diyabet gelişme riskini artırabilir.

Sekonder Diyabet: Diğer tıbbi durumlar veya hastalıklar (örneğin, pankreas hastalıkları, hormonal bozukluklar veya bazı ilaçların kullanımı) sonucunda gelişen spesifik diyabet formlarını ifade eder.

Bu sınıflama, diyabeti ve nedenlerini anlamaya yardımcı olurken, her tipin yönetimi için farklı yaklaşımlar gereklidir.

Tablo 3: Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflandırılması

Diyabetes Mellitus Etiyolojisi	Açıklama			Notlar
I. Tip 1 Diyabet	Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır.			
II. Tip 2 Diyabet	İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.			
III. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)	Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur.			
IV. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri				
A. β-Hücre Fonksiyonlarının Genetik Defekti	B. İnsülinin Etkisindeki Genetik Defektler	C. Pankreasın Ekzokrin Doku Hastalıkları	D. Endokrinopatiler	E. İlaç veya Kimyasal Ajanlar
20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)	Leprechaunism	Fibrokalkülöz Pankreatopati	Akromegali	Atipik Antipsikotikler
7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)	Lipoatrofik Diyabet	Hemokromatoz	Aldosteronoma	Antiviral İlaçlar
12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)	Rabson-Mendenhall Sendromu	Kistik Fibroz	Cushing Sendromu	β -adrenerjik Agonistler
13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)	Tip A İnsülin Direnci	Neoplazi	Feokromositoma	Diazoksit
17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5)	Diğerleri	Pankreatit	Glukagonoma	Fenitoin
2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)		Travma/Pankreatektomi	Hipertiroidi	Glukokortikoidler

2. Kromozom, KLF11 (MODY7)			Somatostatinoma	α -İnterferon
9. Kromozom, CEL (MODY8)	F. İmmün Aracılıklı Nadir Diyabet Formları	G. Diyabetle İlişkili Genetik Sendromlar	H. İnfeksiyonlar	
7. Kromozom, PAX4 (MODY9)	Anti İnterferon- Reseptör Antikorları	Alström Sendromu	Konjenital Rubella	
11. Kromozom, INS (MODY10)	Stiff-Man Sendromu	Down Sendromu	Sitomegalovirus	
8. Kromozom, BLK (MODY11)	Diğerleri	Friedreich Tipi Ataksi	Koksaki B	
Mitokondriyal DNA		Huntington Kore	Diğerleri (Adenovirus, kabakulak)	
11. Kromozom, Neonatal DM		Klinefelter Sendromu		
(INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)		Laurence-Moon-Biedl Sendromu		
11. Kromozom, KJN11 (MODY13)		Miyotonik Distrofi		
3. Kromozom, APLL1 (MODY14)		Porfiria		
- Diğerleri		Prader-Willi Sendromu		
		Turner Sendromu		
		Wolfram (DIDMOAD) Sendromu		

(13).

Diyabetes Mellitus Fیزیopatolojisi

Tip 1 Diyabetes Mellitus

Otoimmün diyabet olarak da bilinmektedir. Pankreasın beta hücrelerinin kaybı sonucu insülin eksikliği ile karakterize edilen bir diyabet alt türüdür. Genellikle semptomların ortaya çıkışı çocukluk veya ergenlik döneminde gerçekleşse de, bazı bireylerde daha ileri yaşlarda da hastalığın başlangıcı görülebilir. Bu hastaların %70-

90'ı, otoimmün mekanizmalarla ilişkili beta hücre kaybı nedeniyle gelişen tip 1 diyabet (tip 1a) olarak sınıflandırılır. Otoimmünite ile bağlantılı antikolar, endokrin pankreas adacık hücrelerinin sitoplazmasına karşı oluşan antikolar (ICA), glutamik asit dekarboksilaz antikoları (anti-GAD), insülin otoantikoları (IAA), tirozin fosfataz antikoları (IA-2 ve IA-2 beta) ve adacık hücresi yüzey antikoları (ICSA) gibi çeşitleri içerir. Bu antikolar, semptomların başlamasından önceki aylarda veya yıllarda tespit edilebilir ve tip 1 diyabetin gelişim riskini gösterir. Antikoların saptanmadığı veya immün yanıtın olmadığı küçük bir hasta grubunda ise beta hücre kaybının nedeni belirsizdir; bu grup idiyopatik tip 1 diyabet (tip 1b) olarak adlandırılır ve genetik bir bileşen taşır (14). Her iki grup da yaşam boyu insülin tedavisine ihtiyaç duyar. Otoantikor pozitifliği bulunan bir başka hasta grubunda ise başlangıçta insülin tedavisi gerektirmeyen klinik diyabet gözlemlenir. Bu bireylerde diyabet genellikle erişkinlik döneminde başlar ve başlangıçta insülin ihtiyacı olmadığı için klinik olarak tip 2 diyabet gibi değerlendirilir. Ancak, benzer HLA genetik yatkınlığı, adacık antijenlerine karşı gelişen antikolar, düşük insülin sekresyonu ve yüksek insülin bağımlılığına ilerleme hızı gibi özellikler, bu hastaların tip 1 diyabetli bireylerle aynı hastalık sürecine sahip olduklarını gösterir. Bu hastalar erişkin latent otoimmün diyabeti olarak tanımlanır. LADA'nın teşhisinde otoantikoların varlığı kritik bir öneme sahiptir. Bu hastalarda genellikle çeşitli otoantikor türleri tespit edilir.

Bunlar arasında Glutamik Asit Dekarboksilaz Otoantikoları (GADA), Adacık Hücreleri Otoantikoları (ICA), İnsülinoma İlişkili Otoantikolar (IA-2) ve Çinko Taşıyıcı Otoantikoları (ZnT8) bulunmaktadır. Bu antikoların varlığı, LADA'nın tanısında ve tip 1 ile tip 2 diyabet arasındaki farkın belirlenmesinde kullanılmaktadır. Özellikle GADA'nın varlığı, LADA'nın belirleyici bir göstergesi olarak kabul edilir. Bu antikolar, hastalığın seyrini izlemek ve uygun tedavi yöntemlerini belirlemek açısından önemli bilgiler sunar (15).

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabetin patofizyolojisi, insülin direnci ve pankreas beta hücrelerinin insülin üretimindeki azalma ile karakterize edilir. Bu durum, hücresel düzeyde glukoz alımının bozulmasına ve sonuç olarak hiperglisemiye yol açar.

Tip 2 diyabetin patofizyolojisi, temel olarak insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu etrafında şekillenmektedir; ancak bu süreçlere eşlik eden çeşitli mekanizmalar da mevcuttur. İncretin hormonlarındaki defisit veya direncin (örneğin, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid [GIP] ve glukagon benzeri peptid-1 [GLP-1]) yanı sıra, glukagon düzeylerindeki artış ve böbreklerde glukoz reabsorbsiyonundaki yükseliş, glukoz intoleransının gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu patofizyolojik süreçler; yağ dokusunda insülin direnci, kas dokusunda insülin direnci, karaciğerde insülin direnci, santral sinir sisteminde insülin direnci, inkretin defisiti, glukagon artışı, beta hücre disfonksiyonu ve renal tübüler glukoz reabsorbsiyonundaki artıştır (16).

Tip 2 diyabet tedavisinde üç temel hedef belirlenmektedir: çoklu patofizyolojik anormallikleri düzeltmek için kombinasyon tedavileri uygulamak, yalnızca HbA1c düzeyini azaltmakla kalmayıp bilinen patolojik anormalliklere yönelik tedavi yöntemlerini seçmek ve bozulmuş glukoz toleransı geliştiğinde progresif beta hücre yetmezliğini önleyen veya yavaşlatan tedavilerin devreye alınması. İnsülinin temel etkisi, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılamak ve glukozun kas ile yağ dokusuna alımını sağlamak üzerine kuruludur. İnsülin direnci geliştiğinde, bu mekanizmaların sağlıklı işleyişinin bozulması sonucu kas ve yağ dokusuna alınamayan glukoz (periferik insülin direnci) ve hepatik glukoz salgımadaki artış (hepatik insülin direnci) ile hiperglisemi ortaya çıkar. İnsülin direncini aşmak amacıyla pankreas, insülin üretimini artırarak kompanse edilebilir bir hiperinsülinemik yanıt geliştirir.

Bu yanıt yıllar boyunca devam ederken, beta hücreleri zamanla bu yanıtı sürdürmede yetersiz kalır; dolayısıyla beta hücre fonksiyonu azalır ve %80 oranında bir azalma gerçekleştiğinde açık klinik diyabet gelişir (17). Tip 2 diyabetin gelişiminde genetik, çevresel ve metabolik risk faktörlerinin de önemli katkıları bulunmaktadır. Hastalığın güçlü bir kalıtsal bileşeni olduğu kabul edilmekte olup, farklı etnik gruplar arasında tip 2 diyabet prevalansındaki farklılıklar genetik belirleyicilerin rolünü ortaya koymaktadır. Ailede diyabet öyküsü, yaşın ilerlemesi, obezite, fiziksel inaktivite, gestasyonel diyabet (GDM), polikistik over sendromu (PKOS), dislipidemi ve hipertansiyon gibi faktörler tip 2 diyabet riskini artırmaktadır.

Tip 2 diyabet genellikle erişkin tipi diyabet olarak adlandırılmakta olup, 30 yaş sonrası görülmesine rağmen son yıllarda artan obezite oranlarıyla birlikte çocukluk ve ergenlik dönemlerinde de vakaların görülme sıklığı artmaktadır. Gençlerde nadir görülen bir diyabet türü olan MODY (maturity-onset diabetes of the young), otozomal dominant geçiş gösteren monogenik bozukluklar grubunu oluşturur ve genellikle adölesan dönemde veya 25 yaşından genç bireylerde ortaya çıkar. Bu grup hastalar bozulmuş insülin salınımı ile karakterize edilir ve üç temel özelliği vardır: en az üç kuşakta ardışık olarak görülen ılımlı hiperglisemi veya açık diyabet öyküsü, genellikle 25 yaşından önce başlangıç ve adacık hücre antikörlerinin yanı sıra klasik tip 2 diyabet özellikleri olan insülin direnci veya obezitenin bulunmamasıdır. Tüm diyabetli bireylerin yaklaşık %1'ini oluşturan bu hastalarda kesin tanı için moleküler testlerin yapılması gereklidir; böylece tanı konulan hastalara optimal tedavi seçenekleri sunulabilir ve asemptomatik aile bireyleri için erken tanı sağlanabilir (18).

Tip 2 Diyabet Mellitus Taraması

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından 2020 yılında yayımlanan "Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu"nda, tüm yetişkinlerin (demografik ve klinik özelliklerine göre) Tip 2 Diyabet Mellitus (Tip 2 DM) risk faktörleri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Yüksek Diyabet Riskine Sahip Bireyler

1. Ülkemizde 40 yaş ve üzerindeki bireylerin %10'dan fazlasında diyabet tespit edildiği için, bu yaş grubundaki herkesin, kilo durumuna bakılmaksızın, her 3 yılda bir, tercihen açlık kan şekeri (APG) ile diyabet taraması yaptırması önerilmektedir.
2. Beden kütle indeksi (BKİ) 25 kg/m² veya daha yüksek olan belirtileri olmayan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine dahil olmaları durumunda, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin her yıl) diyabet açısından değerlendirilmesi gerekmektedir:
 - Birinci ve ikinci derece akrabalarında diyabet bulunan bireyler.

- Diyabet oranının yüksek olduğu etnik kökenlere sahip kişiler.
 - Makrozomik bebek (doğum ağırlığı 4.5 kg veya daha fazla) doğuran veya daha önce gestasyonel diyabet (GDM) tanısı almış kadınlar.
 - Hipertansiyon hastaları (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg).
 - Dislipidemi bulunanlar (HDL-kolesterol < 35 mg/dL veya trigliserid ≥ 250 mg/dL).
 - Polikistik over sendromu tanısı almış kadınlar.
 - İnsülin direnciyle ilgili hastalık veya belirti gösteren kişiler (örneğin, akantozis nigrikans).
 - Koroner, periferik ya da serebral damar hastalıkları olan bireyler.
 - Düşük doğum ağırlığıyla doğan çocuklar.
 - Hareketsiz yaşam süren veya fiziksel aktivitesi düşük olan kişiler.
 - Doymuş yağlar açısından zengin, lif açısından yetersiz beslenme alışkanlıkları bulunanlar.
 - Şizofreni tedavisi gören veya atipik antipsikotik ilaç kullanan bireyler.
 - Organ nakli (özellikle böbrek) yapılmış hastalar.
 - Uzun süreli kortikosteroid veya antiretroviral ilaç kullanan kişiler.
3. Daha önce prediyabet (bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya yüksek risk grubu) tanısı almış bireyler için her yıl diyabet taraması yapılmalıdır.
 4. Daha önce GDM tanısı almış kadınlar için 3 yılda bir diyabet taraması önerilmektedir. Tip 2 diyabet riski yüksek olan (özellikle obez veya fazla kilolu ve ek risk faktörleri taşıyan) çocuk ve ergenlerde, 10 yaşından itibaren her iki yılda bir diyabet taraması yapılması gerekmektedir (19).

Gestasyonel Diyabet Mellitus'ta Tanı ve Tarama

Gestasyonel Diyabet Mellitus (GDM), gebelik döneminde ortaya çıkan veya ilk kez gebelikte tanı konulan her türlü glukoz intoleransı şeklinde tanımlanır. İlk prenatal muayenede, her hamile kadının risk değerlendirmesi yapılmalıdır. GDM riski yüksek olan bireylerde, olabildiğince kısa sürede rastgele plazma glukozu, açlık plazma glukozu veya HbA1c düzeyi kontrol edilmelidir. Eğer GDM riski bulunmayan gebelerde, 24-28. gebelik haftalarında tarama testi yapılmalıdır (20).

2019 yılında TEMD tarafından yayımlanan "Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu"nda GDM için risk faktörleri belirtilmiştir. Bu risk faktörleri şunlardır:

- Obezite
- Daha önce GDM geçirmiş olmak
- Anne yaşının 40 ve üzeri olması
- Glukozüri durumu
- Daha önce teşhis edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü
- Birinci derece akrabalarda diyabet varlığı
- Makrozomik bebek (doğum ağırlığı 4.5 kg veya daha fazla) doğurmak
- Polikistik Over Sendromu (PCOS)
- Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanımı

GDM tanısı için iki farklı yaklaşım bulunmaktadır: iki aşamalı ve tek aşamalı tanı testleri. İki aşamalı yaklaşımda önce 50 gram glukoz ile Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılır. Eğer 1. saatte açlık plazma glukozu (APG) 140 mg/dL veya daha yüksek ise şüphelenilir ve ikinci aşamada 100 gram glukoz ile 3 saatlik OGTT uygulaması gerçekleştirilir. Eğer APG değeri 180 mg/dL'yi aşarsa, tekrar OGTT yapılmasına gerek kalmadan hasta GDM olarak kabul edilir. OGTT sonuçlarında en az iki değer normal sınırların üzerine çıkması, tanıyı pozitif kabul ettirir.

Tek aşamalı tanı yönteminde ise 75 gram glukoz ile OGTT uygulanır ve tek bir yüksek değer ile tanı konur (21).

Tablo 4: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tek Aşamalı Test Kriterleri:

Test Türü	Tanı Kriteri
75 g OGTT	Plazma Glukozu
	- Fasting: ≥ 92 mg/dL
	- 1. Saat: ≥ 180 mg/dL
	- 2. Saat: ≥ 153 mg/dL

Tablo 5:Gestasyonel Diyabetes Mellitus İki Aşamalı Test Kriterleri:

Test Türü	Süre	Tanı Kriteri
50 g OGTT (Şüpheli Tanı)	1. Saat	Açlık Plazma Glukozu (APG) \geq 140 mg/dL
100 g OGTT (Kesin Tanı)	Açlık	APG $>$ 180 mg/dL
	1. Saat	Plazma Glukozu \geq 180 mg/dL
	2. Saat	Plazma Glukozu \geq 155 mg/dL
	3. Saat	Plazma Glukozu \geq 140 mg/dL

Bu tablolar, gestasyonel diyabetes mellitus tanısında kullanılan tek aşamalı ve iki aşamalı testlerin kriterlerini özetlemektedir.

Eğer 100 g OGTT testinde en az iki değer normal sınırları aşarsa, hastanın gestasyonel diyabet tanısı alması mümkündür (22).

Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Tedavi

Diyabet tedavisinin temel hedefleri; günlük glisemik kontrolün sağlanması, akut komplikasyonların riskinin azaltılması, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyonların engellenmesi, ilişkili diğer sağlık sorunlarının düzeltilmesi ve bu sayede diyabetli bireylerin yaşam kalitesinin artışıdır.

Tedavi sürecinin ana bileşenleri arasında eğitim, beslenme düzeni, fiziksel aktivite ve medikal yaklaşımlar bulunmaktadır.

Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Beslenme

Diyabetes mellitus beslenme tedavisi, bireylerin glisemik kontrolünü optimize etmek amacıyla yapılandırılmış bir yaklaşım olarak tanımlanabilir. İlgili kılavuzlar, toplam besin alımının %45-60'ünün karbonhidratlardan, %20-35'inin yağlardan ve %10-35'inin proteinlerden oluşmasını önermektedir. Düşük glisemik indeksli gıdaların tercih edilmesi, kan glikoz seviyelerindeki dalgalanmaları en aza indirmek için önerilmektedir.

Ana öğünlerde, dengeli bir şekilde protein, yağ ve karbonhidrat içeren besinler tercih edilmelidir. Tam tahıllar, sebzeler, yağsız protein kaynakları ve sağlıklı yağlar (zeytinyağı, avokado) ana öğünlerin temel bileşenleridir. Ara öğünler ise, ana öğünler arasında kan şekerini dengelemek amacıyla tüketilen, genellikle 15- 30 gram karbonhidrat içeren besinlerden oluşur; yoğurt, meyve veya kuruyemiş gibi

düşük glisemik indeksli gıdalar tercih edilmelidir. Bu yaklaşım, aşırı açlık hissini önler ve ana öğünlerde aşırı yemek yeme riskini azaltır. Eğitim ve bireyselleştirilmiş beslenme planları, diyabet yönetiminde başarıyı artıran önemli bileşenlerdir ve her iki öğün türünün planlanmasında bireylerin kişisel ihtiyaçlarına ve aktivite seviyelerine dikkat edilmesi önemlidir (23).

Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Egzersiz

Diyabetes mellitus tanılı hastalarda egzersiz tedavisi, insülin duyarlılığını artırarak ve kan glikoz seviyelerini düzenleyerek metabolik kontrolü iyileştirmekte önemli bir rol oynamaktadır. Haftada en az 150 dakika orta şiddette aerobic egzersiz, kalp sağlığını desteklerken kilo yönetimine de katkıda bulunur. Ayrıca, kuvvet antrenmanları haftada iki gün yapılması önerilerek, kas kütlelerinin artırılması ve insülin metabolizmasının optimize edilmesi hedeflenir. Egzersiz programları, bireylerin sağlık durumuna ve aktivitelerine göre özelleştirilerek, diyabet yönetiminin etkinliği artırılmalıdır (24).

Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Medikal Tedavi

Diyabetes mellitus tedavisinde tıbbi müdahale, hastalığın türü ve kişinin sağlık durumu dikkate alınarak belirlenir. Tip 1 diyabet hastaları insülin tedavisine ihtiyaç duyarken, Tip 2 diyabetli bireylerde sıklıkla ağızdan alınan antidiyabetik ilaçlar ile insülin tedavisi birlikte uygulanmaktadır. Bu tıbbi yaklaşım, kan şekeri düzeylerinin düzenlenmesi ve komplikasyon riskinin azaltılması amacı taşır. Medikal tedavi, hastaya özgü olarak kişiselleştirilmeli ve bireyin yaş, kilo, yaşam tarzı ve eşlik eden hastalıklar gibi faktörlere göre uyarlanmalıdır. Ayrıca, tedavi sürecinde hastaların yan etkilerini gözlemlemek ve tedavi stratejilerini bireysel ihtiyaçlara göre sürekli güncellemek önemlidir. Bu şekilde, her bireyin sağlığına yönelik en etkili ve uygun tedavi sağlanmış olur.

Tablo 6: Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Tedavi Hedefleri (ADA Kılavuzuna göre)

Tedavi Hedefi	Hedef Değerler
HbA1c Düzeyi	< 7.0% (bireysel ihtiyaçlara göre düzenlenebilir)
Açlık Kan Glikozu	80-130 mg/dL
Yemek Sonrası Kan Glikozu	< 180 mg/dL (1 saat sonra)
Kan Basıncı	< 140/90 mmHg
LDL Kolesterol Düzeyi	< 100 mg/dL (risk faktörleri varsa < 70 mg/dL)
HDL Kolesterol Düzeyi	Erkekler için \geq 40 mg/dL, kadınlar için \geq 50 mg/dL
Trigliserid Düzeyi	< 150 mg/dL
Fiziksel Aktivite	Haftada en az 150 dakika orta şiddette egzersiz
Diyet	Bireysel beslenme planı; dengeli besin alımı

Bu hedefler, bireysel sağlık koşullarına göre kişiselleştirilmeli ve düzenli olarak sağlık uzmanları tarafından izlenmelidir (25).

Tip 1 diyabetes mellitus tedavisinde, hastalar genellikle insülin tedavisine ihtiyaç duyar. İnsülin, genellikle enjeksiyon yoluyla veya insülin pompası aracılığıyla uygulanır ve bu, kan glikoz düzeylerinin düzenlenmesi için hayati öneme sahiptir. Ayrıca, hastaların düzenli kan şekeri izleme yapmaları ve insülin dozlarını buna göre ayarlamaları gerekmektedir.

Tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde ise, başlangıçta yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve egzersiz) öncelikli olarak önerilse de, ilerleyen dönemlerde medikal tedavi planına ağızdan alınan antidiabetik ilaçlar eklenebilir. Bu ilaçlar, insülin duyarlılığını artırarak veya pankreasın daha fazla insülin üretmesini destekleyerek çalışır. Gerekirse, insülin tedavisi de devreye sokulabilir. Her iki tipin tedavisinde, hastaların bireysel ihtiyaçlarına yönelik özelleştirilmiş bir tedavi planı geliştirilmesi esastır.

Tablo 7: Oral anti diyabetik ve insülinomimetik ajanlar

Ajan Grubu	Ajanlar	Etki Mekanizması
Biguanidler	Metformin	Karaciğerde glikoz üretimini azaltır, kas dokusunda insülin duyarlılığını artırır.
Sulfonilüreler	Glibenklamid, Glipizid, Glimpirid	Pankreasın beta hücrelerinden insülin salınımını artırır.
Glinid Ajanlar	Repaglinid, Nateglinid	Hızlı etki gösterir, pankreasın insülin salınımını artırır.
Thiazolidindionlar	Pioglitazon, Rosiglitazon	İnsülin duyarlılığını artırır, yağ dokusunda glikozun kullanımını artırır.
DPP-4 İnhibitörleri	Sitagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, Vidagliptin	İnkretin hormonlarını artırarak insülin salınımını destekler, glukagon seviyelerini düşürür.
GLP-1 Agonistleri	Liraglutid, Dulaglutid, Semaglutid	İnkretin etkisi ile insülin salınımını artırır, mide boşalmasını geciktirir ve iştahı azaltır.
SGLT-2 İnhibitörleri	Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin	Böbreklerde glikozun yeniden emilimini azaltarak glikoz atılımını artırır; kardiyovasküler faydaları olabilir.
Alpha-glukozidaz İnhibitörleri	Akarboz, Miglitol	Karbonhidratların ince bağırsaktan emilimini azaltarak postprandiyal glikoz seviyelerini düşürür.
İnsülinomimetik Ajanlar	Pramlintid, Amilin	Amiloid benzeri peptid, glikoz alımını azaltır, mide boşalmasını geciktirir ve postprandiyal glikoz seviyelerini kontrol eder.

Tip 2 diyabet tanısı almış hastalarda farmakolojik tedavi seçimi, birçok faktöre bağlı olarak bireysel düzeyde yapılmalıdır. Bu faktörler arasında hipergliseminin seviyesi, diyabetin süresi, ilaçların özellikleri (etkinlik, yan etkiler, kardiyovasküler güvenlik, kontrendikasyonlar, hipoglisemi riski ve maliyet), mevcut komplikasyonlar, eşlik eden hastalıklar, hastanın yaşam beklentisi ve tercihleri yer

almaktadır. Tip 2 diyabet tedavisinde genellikle metformin ilk tercih edilen ilaçtır. Metformin, iyi tolere edildiği sürece kullanılmalı ve kontrendikasyon yoksa insülin dahil diğer tüm tedavi seçenekleriyle birlikte uygulanmalıdır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya yüksek risk faktörleri olan, böbrek hastalığı ya da kalp yetmezliği olan tip 2 diyabetli bireylerde SGLT-2 inhibitörleri veya GLP-1 reseptör agonistleri, HbA1c düzeyinden bağımsız olarak glukoz kontrolü sağlamak için önerilmektedir. Bu durumlarda insülin yerine mümkünse GLP-1 reseptör agonistlerinin tercih edilmesi önerilmektedir (26).

İnsülin, kan şekeri seviyesindeki artışa yanıt olarak pankreas tarafından iki aşamalı bir şekilde salgılanır. İlk aşama yaklaşık 10 dakika süren kısa bir yükselişi takiben, ikinci aşama 2-3 saat boyunca devam eden daha uzun bir salınım dönemidir. Tip 1 diyabet hastalarında hem ilk hem de ikinci faz insülin salınımı yoktur; bu nedenle normal fizyolojik insülin salınımını taklit etmek amacıyla bazal ve bolus (prandiyal) insülin enjeksiyonları uygulanır. Çoğu hasta için yoğun insülin tedavisi gerekmekte olup bu tedavi bazal-bolus (çoklu doz) insülin enjeksiyonları veya sürekli cilt altı insülin infüzyonu (insülin pompası) ile sağlanmaktadır. İnsülinler etki sürelerine göre üç ana gruba ayrılmaktadır: kısa/hızlı/çok hızlı etkili, orta etkili ve uzun/çok uzun etkili. Bu sınıflandırma, tedavi planlamasında önemli bir rol oynamaktadır (27).

Tablo 8: İnsulin Türleri

İnsülin Türü	Çeşitler	Etki Başlangıcı	Pik Etkisi	Etki Süresi
Kısa Etkili İnsülin	Regular	30 dakika	2-3 saat	5-8 saat
Orta Etkili İnsülin	NPH	1-2 saat	4-6 saat	10-16 saat
Uzun Etkili İnsülin	Glargin , Detemir	1-2 saat	6-8 saat	24 saat ve üzeri
Ultra Uzun Etkili İnsülin	Degludec	1-2 saat	12-16 saat	36 saat ve üzeri
Hızlı Etkili İnsülin	Aspart , Lispro	10-15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat

Sodyum Glukoz Ko-Transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri Kullanımı ve Etki Mekanizmaları

Böbrekler, glukoz homeostazında üç ana mekanizma aracılığıyla rol oynar: glukozun dolaşıma salınması, dolaşımdan glukozun enerji ihtiyacı için alınması ve

glomerüler filtrattan glukoz reabsorpsiyonu. Glomerüler filtrasyondan glukozun geri Emilimi, proksimal tübüllerde bulunan sodyum-glukoz taşıyıcıları (SGLT-1 ve SGLT-2) sayesinde gerçekleşir. Normal koşullarda, günlük yaklaşık 180 gram glukoz böbrekler tarafından filtre edilmesine rağmen, idrarla yalnızca yaklaşık 500 mg glukoz atılmaktadır. Sağlıklı bireylerde glukozun büyük bir kısmı dolaşıma geri emilir. Glukoz hücre içine alındığında, GLUT1 ve GLUT2 taşıyıcıları aracılığıyla bazolateral membrandan interstisyel sıvıya geçişi sağlanır (28).

Tip 2 diyabetli hastaların proksimal tübüler epitel hücrelerinde yapılan çalışmalarda, SGLT-2 ekspresyonunun ve glukoz alımının arttığı gözlemlenmiştir. SGLT-2 inhibitörleri, tip 2 diyabet tedavisinde en son geliştirilen ilaç grubudur ve bu ilaçlar, SGLT-2'yi seçici olarak inhibe ederek glukoz reabsorpsiyonunu azaltır. Bu mekanizma sayesinde filtre edilen glukozun %30-50 oranında geri Emilimi engellenir. Üriner glukoz atılımını artıran bu etki, kronik hipergliseminin düzeltilmesi ve glikotoksisitenin azaltılması yoluyla beta hücrelerinin insülin salgılamasını artırır ve periferik dokulardaki insülin duyarlılığını iyileştirir.

Ayrıca, glukozüri ile artan kalori kaybı vücut ağırlığını azaltırken, osmotik ve diüretik etkiler kan basıncını düşürmeye katkıda bulunur.

Glomerüler hiperfiltrasyon, diyabetik nefropati için potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile birlikte SGLT-2 gibi renal tübüler faktörler de diyabette glomerüler hiperfiltrasyona katkıda bulunur. SGLT-2 inhibitörleri, proksimal tübülde sodyum reabsorpsiyonunu azaltarak tübüloglomerüler geri bildirim mekanizması aracılığıyla afferent arteriyol vazokonstriksiyonuna neden olur ve böylece hiperfiltrasyonu azaltır. Yapılan araştırmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin hiperfiltrasyonu azalttığını ve proksimal tübül hücrelerinin inflamatuvar ve fibrotik yanıtlarını azalttığını göstermektedir. Ayrıca, bu inhibitörlerin tip 1 diyabetli hastalarda glomerüler hiperfiltrasyonu azalttığı; tip 2 diyabetli hastalarda ise glomerüler filtrasyon hızında geçici düşüşlere yol açtığı, ardından böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bir iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir (29).

SGLT-2 inhibitörleri, böbreklerde glukoz reabsorpsiyonunu azaltarak kan şekeri seviyelerini düşürürken, aynı zamanda ürik asit seviyelerini de etkileyebilir.

Bu ilaçlar, ürik asit atılımını artırarak serum ürik asit düzeylerini düşürebilir. Biz de çalışmamızda bunu araştırmayı amaçladık.

Dapagliflozin, canagliflozin ve empagliflozin gibi SGLT-2 inhibitörleri benzer şekilde üriner glukoz kaybı sağlarken HbA1c düzeylerinde %0.7-%0.8 oranında azalma ve ortalama 2-3 kg kilo kaybı meydana getirmektedir. Bu ilaçların hipoglisemi riskinin düşük olması, ürik asidi düşürücü etkileri, albuminüriyi azaltmaları, kan basıncını düşürmeleri ve lipid profiline olumlu etkileri önemli avantajlarıdır. İnsülin bağımsız etki gösterdiklerinden metforminden sonra diyabetin her aşamasında kullanılabilirler.

Empagliflozin ile yapılan EMPA-REG çalışması ve canagliflozin ile gerçekleştirilen CANVAS/CANVAS-R ile CREDENCE çalışmaları, bu ilaçların üçlü birleşik majör kardiyovasküler olay riskini anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Aynı ayrı incelendiğinde empagliflozin ve canagliflozin'in kardiyovasküler ölüm riskini azalttığı görülmüştür. Dapagliflozin ile yapılan DECLARE-TIMI çalışmasında ise dapagliflozinin birleşik kardiyovasküler sonlanım üzerinde plaseboya üstün olmadığı ancak kardiyovasküler ölüm riskini düşürdüğü belirlenmiştir. Bu çalışmaların tümünde empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin'in kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (30,31,32).

Kontrendikasyon yoksa, SGLT-2 inhibitörleri kanıtlanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan veya yüksek risk taşıyan (yaş \geq 55 olan; %50'den fazla koroner, karotis veya alt ekstremitte arter stenozu olan; sol ventrikül hipertrofisi; kalp yetmezliği veya kronik böbrek yetmezliği bulunan) hastalarda tercih edilmelidir. Empagliflozin ve canagliflozin'in eGFR $<$ 45 ml/dk olan bireylerde; dapagliflozin'in ise eGFR $<$ 60 ml/dk olan bireylerde kullanılmaması önerilmektedir (33). Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörlerinin en yaygın yan etkileri arasında genital ve üriner sistem enfeksiyonları ile dehidratasyon yer almaktadır. Daha nadir ama ciddi bir yan etki olarak öglisemik ketoasidoz riski bulunmaktadır. Ayrıca ortostatik hipotansiyon, akut böbrek hasarı, canagliflozin ile artmış alt ekstremitte amputasyon riski gibi durumlar da gözlemlenmiştir. Ek olarak dapagliflozin kullanımıyla kadınlarda meme kanseri ve erkeklerde mesane kanseri riskinde artış rapor edilmiştir (34).

Hiperürisemi

Hiperürisemi, kanda yüksek ürik asit seviyelerinin bulunması durumudur ve genellikle erkeklerde 7 mg/dl, kadınlarda ise 6 mg/dl'nin üzerinde ölçülmesiyle tanımlanır. Bu durum, vücutta ürik asidin aşırı üretimi veya böbreklerden yeterince atılamaması sonucu ortaya çıkar. Hiperürisemi, sıklıkla hipertansiyon, kalp damar hastalıkları ve insülin direnci ile ilişkilendirilir (35).

Epidemiyolojik veriler, 40 yaş üstü bireylerde hiperürisemi prevalansının %10-15 civarında olduğunu göstermektedir (36).

Hiperürisemi, genetik faktörler, diyet ve yaşam tarzı gibi etkenlerle de şekillenmektedir. Diyabet ile hiperürisemi arasındaki ilişki karmaşıktır. Bazı çalışmalar, yüksek ürik asit seviyelerinin insülin direncine yol açabileceğini ve bu durumun da tip 2 diyabet gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymaktadır.

Özellikle obezite ve metabolik sendrom gibi durumlar, hem hiperürisemi hem de diyabet için ortak risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır. Diyabet hastalarında sıkça görülen hiperglisemi atakları, metabolizmanın bozulmasına ve dolayısıyla ürik asit seviyelerinin yükselmesine neden olabilir.

Kardiyak mortalite üzerine etkileri açısından hiperürisemi önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar, yüksek ürik asit seviyeleri ile artmış kardiyovasküler hastalık riski arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Hiperürisemi, damarların iç yüzeyini kaplayan endotel hücrelerini olumsuz etkileyerek ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir (37).

En son yapılan birkaç çalışma, ürik asidin kardiyovasküler hastalık riskinin bağımsız bir biyobelirteci olarak rolünü vurgulamıştır. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı (CAD), serebrovasküler hastalık, vasküler demans ve preeklampsi dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler durumlar yüksek ürik asit seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (38).

Ayrıca, gut hastalığı olan bireylerde hiperürisemi daha yaygın olup, bu durumun kalp hastalıklarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.

Hiperürisemi tedavisi genellikle diyet değişiklikleri ve gerektiğinde farmakolojik müdahalelerle gerçekleştirilir. Yüksek purin içeren gıdaların (örneğin kırmızı et ve deniz ürünleri) tüketiminin azaltılması önerilmektedir. Bunun yanı sıra,

hidrasyonun artırılması ve sağlıklı bir yaşam tarzının benimsenmesi de tedavi sürecinde önemlidir.

Diyabetli bireylerde ise kan şekeri kontrolünün sağlanması, hem hiperglisemiye hem de hiperürisemi riskini azaltabilir. Sonuç olarak, hiperürisemi hem diyabetle ilişkili bir durum olarak karşımıza çıkmakta hem de kardiyak mortaliteyi etkileyen önemli bir faktördür. Bu nedenle, hiperürisemi yönetimi ve diyabetle ilişkili komplikasyonların önlenmesi için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Hem bireysel sağlık yönetimi hem de toplumsal sağlık politikaları açısından bu konuların dikkate alınması önem taşımaktadır.

Tablo 9: Hiperürisemiye yol açan durumlar

Primer Hiperürisemi	Genetik nedenlerle oluşan hiperürisemi türüdür.
- HGPRT Eksikliği	Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz enziminin eksikliği.
- PRPP Sentetaz Hiperaktivitesi	Fosforibozil pirofosfat sentetaz enziminin aşırı aktivitesi.
Sekonder Hiperürisemi	Diğer hastalıklar veya durumlar nedeniyle ortaya çıkan hiperürisemi türüdür.
- Diyetle Fazla Ürik Asit Alımı	Yüksek purin içeren gıdaların (kırmızı et, deniz ürünleri) fazla tüketimi.
- Hematolojik Hastalıklar	Miyeloproliferatif hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar ve hemolitik anemiler.
- Glikojen Depo Hastalıkları	Glikojen metabolizmasındaki bozukluklar nedeniyle artmış ürik asit üretimi.
- Alkol Tüketimi	Alkol, hem üretimi artırır hem de böbreklerden atılımı azaltır.
- Aşırı Egzersiz	Yoğun fiziksel aktivite, hücre yıkımına ve dolayısıyla ürik asit artışına yol açabilir.
Böbrek Hastalıkları	Kronik böbrek yetmezliği ve diğer böbrek hastalıkları, ürik asidin atılımını azaltır.
Metabolik Durumlar	Diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz gibi durumlar da hiperürisemiye

	tetikleyebilir.
Hiperparatiroidizm	Paratiroid hormonunun aşırı üretimi, böbreklerden ürik asit atılımını azaltabilir.
Obezite	Vücut yağ oranının yüksekliği hiperürisemi riskini artırır.

(39).

Tablo 10:Hiperürisemiye yol açabilen ilaçlar

Diüretikler	Tiyazid Diüretikler	Hipertansiyon tedavisinde kullanılır ve ürik asit atılımını azaltabilir.
	Loop Diüretikler	Böbreklerden su ve tuz atılımını artırarak, ürik asit seviyelerini etkileyebilir.
Antibiyotikler	Etambutol	Tüberküloz tedavisinde kullanılır, böbreklerden ürik asit atılımını azaltabilir.
	Pirazinamid	Tüberküloz tedavisinde kullanılır ve ürik asit sekresyonunu inhibe eder.
Immunosupresif İlaçlar	Siklosporin	Organ nakli sonrası kullanılır ve ürik asit atılımını azaltabilir.
Ağrı Kesiciler	Aspirin (düşük doz)	Düşük dozda kullanıldığında ürik asit atılımını azaltabilir, yüksek dozda ise ürikozürük etki gösterir.
	Kolşisin	Gut atağı tedavisinde kullanılır, ancak başlangıçta hiperürisemiye neden olabilir.
Diğer İlaçlar	Kalsiyum Kanal Blokerleri	Bazı kalsiyum kanal blokerleri, ürik asit seviyelerini etkileyebilir.
	Fenofibrat	Lipid düşürücü etkisi ile birlikte hiperürisemiye neden olabilir.

Bu tablo, hiperürisemiye sebep olabilecek çeşitli ilaç gruplarını ve örneklerini içermektedir. Hiperürisemi yönetiminde bu ilaçların dikkate alınması önemlidir, çünkü bazıları tedavi sürecinde istenmeyen etkilere yol açabilir (40).

Ürik asit yüksekliği eklemlerde kristallerin birikmesine yol açarak, özellikle gut hastalığına neden olabilir. Gut, çoğunlukla ayak başparmağı eklemünde ani ve şiddetli ağrılarla kendini gösterir. Eklemdeki iltihaplanma, kızarıklık, şişlik ve sıcaklık artışı gibi belirtilerle birlikte seyreder. Bunun yanı sıra, eklem sertliği ve hareket kısıtlılığı da sıkça gözlemlenen klinik bulgular arasında yer alır. Ürik asit yüksekliği, sadece eklemleri etkilemekle kalmaz; aynı zamanda böbreklerde de sorunlara yol açabilir. Yüksek ürik asit seviyeleri, böbrek taşlarının oluşumuna ve akut veya kronik böbrek hastalıklarına zemin hazırlayabilir. Hiperürisemi, vücutta çeşitli sistemik etkiler de yaratabilir. Bu durum, halsizlik, yorgunluk ve genel sağlık durumunda bozulma gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Ayrıca, bazı hastalarda nefes darlığı ve kol-bacaklarda şişlik gibi semptomlar da görülebilir. Uzun süreli yüksek ürik asit seviyeleri, metabolizmayı olumsuz etkileyerek insülin direncine ve dolayısıyla diyabet gibi diğer sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle, hiperürisemi tanısı konulan bireylerin düzenli takip edilmesi ve uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması önemlidir. Ürik asit seviyelerinin kontrol altına alınması, hem eklem sağlığını korumak hem de böbrek fonksiyonlarını desteklemek açısından kritik bir öneme sahiptir.

Hiperürisemi ve Diyabetes Mellitus İlişkisi

Hiperüriseminin diyabetle olan ilişkisi giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Özellikle insülin direnci ile ilişkili olarak, yüksek ürik asit seviyeleri tip 2 diyabetin gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Araştırmalar, prediyabet ve diyabet hastalarında serum ürik asit düzeylerinin artış gösterdiğini ve bunun metabolik sendrom ile bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin, ürik asit düzeyi 6,4-10,6 mg/dl arasında olan bireylerde diyabet gelişme riskinin 2,035 kat arttığı saptanmıştır (41). Bu durum, hiperürisemi ve insülin direncinin karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıkan metabolik bozuklukların bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Diyabetli bireylerde hiperürisemi, glukoz metabolizmasındaki

bozulmalarla da ilişkilidir. Yüksek glukoz seviyeleri, böbreklerdeki ürik asit atılımını azaltabilirken, bu durum aynı zamanda insülinin etkisiyle de desteklenmektedir.

Hiperinsulinemi, böbrek tübüllerinde ürik asit reabsorbsiyonunu artırarak serumda daha yüksek düzeyde ürik asidin kalmasına neden olabilir. Bunun yanı sıra, kontrolsüz diyabet durumlarında glukozun idrarla atılımı artarken, bu süreç ürik asidin atılımını da etkileyebilir. Dolayısıyla, glukozüri durumu hipourisemiye yol açabilir ve bu da hiperürisemi ile insülin direnci arasındaki karmaşık ilişkiyi daha da derinleştirmektedir (42). Hiperürisemi ayrıca diyabetin komplikasyonları üzerinde de olumsuz etkilere sahiptir.

Özellikle mikroalbuminüri gelişimi, böbrek hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlarla ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, yüksek ürik asit düzeylerinin mikroalbuminüri riskini artırabileceğini göstermektedir. Bu durum, vasküler hasar ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmalarla birlikte ilerleyerek diyabet hastalarının genel sağlık durumunu olumsuz yönde etkileyebilir. Dolayısıyla, hiperürisemiye sahip diyabetli bireylerin düzenli takip edilmesi ve uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması önem arz etmektedir (43).

Sonuç olarak, hiperürisemi ve diyabet arasındaki ilişki karmaşık bir etkileşim ağına dayanmaktadır. Hiperürisemi, insülin direnci ile birleşerek metabolizmayı olumsuz etkileyebilirken, aynı zamanda diyabetin komplikasyonlarını da tetikleyebilir. Bu nedenle, hem hiperürisemi hem de diyabetin yönetimi için multidisipliner bir yaklaşım benimsemek gereklidir. Ürik asit seviyelerinin kontrol altında tutulması, hem metabolik sağlığı iyileştirmek hem de uzun vadeli komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Hiperürisemi Tedavisi

Tedavi, genellikle diyet değişiklikleri ile başlar; pürin açısından zengin gıdaların (kırmızı et, deniz ürünleri) tüketiminin azaltılması, alkol alımının kısıtlanması ve yeterli hidrasyon sağlanması önerilir. Bunun yanı sıra, yaşam tarzı değişiklikleri de tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır. Egzersiz yapmak ve sağlıklı bir kiloyu korumak, hiperürisemi riskini azaltabilir. Eğer yaşam tarzı değişiklikleri yeterli olmazsa, farmakolojik tedavi seçenekleri devreye girer. Ürik asit üretimini azaltan ilaçlar (örneğin, allopürinol ve febüksostat) ve ürik asidi vücuttan atılmasını

artıran ürikolitik ilaçlar (pegil ürikaz gibi) kullanılır (44). Tedavi planı, hastanın genel sağlık durumu ve böbrek fonksiyonları göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Tedavi endikasyonları arasında, hiperürisemiye bağlı olarak gelişen gut artriti, böbrek taşları ve kardiyovasküler hastalık riskinin artması gibi durumlar yer almaktadır. Özellikle gut hastalığı yaşayan bireylerde tedavi kaçınılmazdır; çünkü bu durum ağrılı eklem iltihaplarına neden olabilir. Ayrıca, böbrek fonksiyonlarını korumak ve renal komplikasyonları önlemek amacıyla yüksek ürik asit seviyelerinin kontrol altında tutulması gerekmektedir. Hiperürisemi, aynı zamanda ateroskleroz ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilidir; bu nedenle bu tür risk faktörlerine sahip hastalarda tedavi daha da önem kazanmaktadır. Diyabet hastalarında hiperürisemi tedavisi ayrıca kritik bir öneme sahiptir. Yüksek ürik asit seviyeleri, insülin direncini artırarak diyabetin seyrini olumsuz etkileyebilir. Diyabetli bireylerde yüksek ürik asit düzeyleri, mikroalbuminüri ve böbrek hastalığı gibi komplikasyonların gelişiminde rol oynayabilir.

Bu nedenle, diyabetli hastalarda hem glukoz metabolizmasının kontrolü hem de ürik asit düzeylerinin izlenmesi gereklidir. Diyabet tedavisinde kullanılan bazı ilaçların (örneğin, diüretikler) da hiperürisemiye tetikleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır; bu nedenle tedavi planı oluşturulurken bu durum dikkate alınmalıdır. Sonuç olarak, hiperürisemi tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmekte ve bireysel ihtiyaçlara göre şekillendirilmelidir. Diyabetli hastalarda hiperürisemi yönetimi, hem glukoz metabolizmasının iyileştirilmesi hem de uzun vadeli komplikasyonların önlenmesi açısından hayati öneme sahiptir. Bu bağlamda, düzenli takip ve uygun tedavi stratejileri ile hem hiperürisemi hem de diyabetin etkili bir şekilde yönetilmesi mümkün olmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'na başvurularak HNEAH -GAEK 2024/132, HNEAH-GAEK /KK/2024/132 karar no'su ile Etik Kurul onayı alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMA TASARIMI

Prospektif kontrollü olarak tasarladığımız bu çalışmada 09.11.2024 - 09.01.2025 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran, ADA kılavuzuna göre Tip-2 Diyabetes Mellitus tanılı 18-75 yaş aralığındaki hastaların verileri dahil edilme ve edilmeme kriterleri dikkate alınarak çalışmaya kaydedildi. Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olup egzersiz ve diyete ek olarak en az son 3 aydır düzenli olarak tolere edebileceği maksimum doz Metformin ve/veya Sulfonilüre kullanmasına rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ayaktan hasta poliklinikleri hekimleri tarafından mevcut tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenen hastalar grup 1; Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olup egzersiz ve diyete ek olarak en az son 3 aydır düzenli olarak tolere edebileceği maksimum doz Metformin ve/veya Sulfonilüre kullanan ve yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma hastanesi İç Hastalıkları ayaktan hasta poliklinikleri hekimleri tarafından mevcut tedavisine SGLT-2 inhibitörü dışında oral antidiyabetik ilaçlardan (Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri, Thiazolidinedione grubu, alfa glukozidaz inhibitörleri) biri eklenen hastalar grup 2 olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar dahil edilme/edilmeme kriterlerine göre çalışmamıza dahil edildi. Her 2 grup da 30ar hastadan oluşturulmak üzere toplam 60 hasta alındı. Hastalar bilgilendirilerek onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen her hastaya fruktoz, karbonhidrat kısıtlı diyabetik rejim ve egzersiz önerilerinde bulunuldu. Çalışmada tarafımca ilaç başlanmamış olup çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma İç Hastalıkları ayaktan

hasta polikliniklerinde görevli hekimlerce oral antidiyabetik başlanması planlanan hastalar tarafına yönlendirildi. Çalışmaya dahil edilen her hastaya ilaçların olası yan etkileri konusunda bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tetkik sonuçları daha sonra hastanenin otomasyon sistemi (Health Information Systems-HIS) üzerinden incelendi.

Hastalara yeni tedavi başlanmadan önceki yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, komorbid hastalıklar, HbA1c, açlık kan glukozu, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserid, ürik asit, kreatinin, ALT, AST, spot idrarda albümin atılım oranı gibi veriler kaydedildi. Bu parametre ve tetkikler her Tip-2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda rutin olarak bakılmaktadır. Çalışma için ekstra tetkik talebi yapılmadı. Çalışmaya HbA1c % 9 un altında olan, serum ürik asit seviyeleri erkek hastalar için 7 mg/dl üzeri, kadın hastalar için 6 mg/dl üzerinde olan, glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk(CKD-EPI' ye göre)'nın üzerinde olan hastalar dahil edildi.

Hastalara yeni tedavi başlandıktan 1 ay sonra tekrar çağrılarak Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastalardan serum ürik asit seviyesi, vücut kitle indeksi hesaplandı. Tetkikler sisteme kaydedildi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen VKİ değerleri, normal kilolu aralığını 18,5 ile 24,9 arasında tanımlarken, fazla kilolu olarak 25-29,9, obezite sınıflarını ise 30-34,9 (1. derece obezite), 35- 39,9 (2. derece obezite) ve 40 ve üzeri (3. derece obezite) olarak sınıflandırmaktadır. Hastaların vücut kitle indeksi bu şekilde değerlendirildi.

SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile serum ürik asit düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldı. Çalışma sonucunda elde edilen veriler istatistikler açısından değerlendirildi.

Araştırma protokolüne göre grup 1'deki hastalara empagliflozin 10 mg/gün ya da dapagliflozin 10 mg/gün tedavisi dahiliye hekimlerince başlandı. Araştırma protokolüne göre grup 2'deki hastalara sitagliptin 100 mg/gün veya linagliptin 5 mg/gün veya vildagliptin 100 mg veya pioglitazon 15 mg/gün veya akarboz 150 mg/gün dahiliye hekimlerince başlandı.

Tablo 11: Araştırma dahil edilme kriterleri

Kriterler	Açıklama
Cinsiyet	Kadın/erkek
Yaş Aralığı	18-75 yaş arası
Diyabetes Mellitus Tanısı	Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olan ve en az son 3 aydır maksimum dozda Metformin ve/veya Sulfonilüre tedavisi alan hastalar
Glisemik Kontrol	Yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalar
Serum Ürik Asit Düzeyi	Erkeklerde 7 mg/dl üzeri, kadınlarda 6 mg/dl üzeri olan hastalar
HbA1c Düzeyi	% 9'un altında olan hastalar
Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH)	60 ml/dk'nın üzerinde olan hastalar

Tablo 12: Araştırma dahil edilmeme kriterleri

Kriterler	Açıklama
Yaş Aralığı	18 yaş altı ve 75 yaş üstü hastalar
Sigara ve Alkol Kullanımı	Aktif veya önceden sigara veya alkol kullanımı olanlar
Aktif Enfeksiyon	Aktif enfeksiyonu olan hastalar
Romatolojik Hastalık Öyküsü	Romatolojik hastalık öyküsü olanlar, Gut tanılı hastalar
Diyabetes Mellitus Tanısı	Tip 1 Diyabetes Mellitus veya Erişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet (LADA) tanılı hastalar
Kronik Böbrek Yetmezliği	Glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'nın altında olan hastalar
Periferik Arter Hastalığı	Periferik arter hastalığı tanısı olan hastalar

Kriterler	Açıklama
İdrar Yolu Enfeksiyonu Geçirme	Son 1 yıl içerisinde 4 veya daha fazla idrar yolu enfeksiyonu geçirmiş hastalar
Gebelik	Gebeler
Laktasyon Dönemi	Laktasyon dönemindeki kadınlar
Kalp Yetmezliği Tanısı	Bilinen kalp yetmezliği tanısı olan hastalar
İnsülin Kullanımı	İnsülin kullanımı olan hastalar
Diüretik Kullanımı	Diüretik (Thiazide, furosemide gibi) kullanımı olan hastalar
Kanser Tanısı	Kanser tanısı olan hastalar
Kemoterapötik İlaç Kullanımı	Kemoterapötik ilaç kullanımı olan hastalar
Aspirin Kullanımı	Aspirin kullanımı olan hastalar
Losartan Kullanımı	Losartan kullanımı olan hastalar
Niasin Kullanımı	Niasin kullanımı olan hastalar
İmmünespresif İlaç Kullanımı	İmmünespresif ilaç kullanımı olan hastalar
Pyrazinamide Kullanımı	Pyrazinamide kullanımı olan hastalar
Anti-gut İlaç Kullanımı	Anti-gut (allopurinol, kolşisin, febüksostat vb.) ilaç kullanımı olan hastalar
Atorvastatin veya Fenofibrat Kullanımı	Atorvastatin veya Fenofibrat kullanımı olan hastalar

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarla ilgili yeterli sayıda ürik asit çalışması olmadığı için SGLT-2 inhibitörlerinin HbA1c düzeyindeki tedavi etkilerine bakılarak G*Power programı kullanılmıştır. G*Power programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda HbA1c düzeyinde görülen değişim için etki büyüklüğü (effect size) 0.382 ve SD:1.7 aldığımızda Power:0.80 ve :0.05 için tespit edilen örneklem sayısı minimum n:56 kişi olarak saptandı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ayaktan hasta polikliniklerine 09/11/2024- 09/01/2025 tarihleri arasında başvuran Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı yaklaşık 90 hastadan G*Power programı kullanılarak örneklem sayısı minimum n:56 kişi olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi veya Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Samples t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanılacaktır. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma, 09.11.2024-09.01.2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ni İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Çalışmaya SGLT-2 inhibitörü başlanan 30 Tip2DM hastası ve SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan 30 Tip2DM hastası dahil edilmiştir.

Çalışmadaki SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarının yaş ortalaması $56,67 \pm 8,94$ yıldır. Hastaların %46,7'si (n=14) kadın, %53,3'ü (n=16) erkektir. SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastalarının yaş ortalaması $60,50 \pm 9,60$ yıldır. Hastaların %53,3'ü (n=16) kadın, %46,7'si (n=14) erkektir. İki grubun yaşlarında ve cinsiyetlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo-13).

Çalışmadaki SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarının boy ortalaması $1,68 \pm 0,08$ metredir. SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastalarının boy ortalaması $1,65 \pm 0,08$ metredir. İki grubun boylarında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo-13).

Çalışmadaki SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarının başlangıç vücut ağırlığı ortalaması $84,40 \pm 12,68$ kilogramdır. SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastalarının başlangıç vücut ağırlığı ortalaması $82,80 \pm 13,17$ kilogramdır. İki grubun başlangıç vücut ağırlığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo-13).

Çalışmadaki SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarının başlangıç vücut kitle indeksi ortalaması $29,76 \pm 4,28$ kg/m^2 'dir. SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastalarının başlangıç vücut kitle indeksi ortalaması $30,52 \pm 4,86$ kg/m^2 'dir. İki grubun başlangıç vücut kitle indeksinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo-13).

Çalışmadaki SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarının kontrol vücut ağırlığı ortalaması $82,13 \pm 11,70$ kilogramdır. SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastalarının kontrol vücut ağırlığı ortalaması $82,20 \pm 12,86$ kilogramdır. İki grubun kontrol vücut ağırlığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo-13).

Çalışmadaki SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarının kontrol vücut kitle indeksi ortalaması $28,97 \pm 4,02 \text{ kg/m}^2$ 'dir. SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastalarının kontrol vücut kitle indeksi ortalaması $30,35 \pm 4,88 \text{ kg/m}^2$ 'dir. İki grubun kontrol vücut kitle indeksinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo-13).

Çalışmadaki SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarının diyabet süresi ortalaması $4,17 \pm 1,08$ yıldır. SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastalarının diyabet süresi ortalaması $3,80 \pm 0,96$ yıldır. İki grubun diyabet tanı süresinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo-13).

Tablo 13: SGLT-2 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastaların demografik özellikleri

	SGLT2 inhibitörü başlanan Tip2DM (n=30)	SGLT2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM (n=30)	p
Yaş (yıl)	$56,67 \pm 8,94^a$	$60,50 \pm 9,60^a$	$0,115^b$
Cinsiyet n,%			
Kadın	14 (%46,7)	16 (%53,3)	$0,606^c$
Erkek	16 (%53,3)	14 (%46,7)	
Boy (metre)	$1,68 \pm 0,08^a$	$1,65 \pm 0,08^a$	$0,141^b$
VA (kg) (Başvuru)	$84,40 \pm 12,68^a$	$82,80 \pm 13,17^a$	$0,634^b$
VKİ (kg/m²) (Başvuru)	$29,76 \pm 4,28^a$	$30,52 \pm 4,86^a$	$0,523^b$
VA (kg) (Kontrol)	$82,13 \pm 11,70^a$	$82,20 \pm 12,86^a$	$0,983^b$
VKİ (kg/m²) (Kontrol)	$28,97 \pm 4,02^a$	$30,35 \pm 4,88^a$	$0,237^b$
DM süresi (yıl)	$4,17 \pm 1,08^a$	$3,80 \pm 0,96^a$	$0,171^b$

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Independent T test, c: Chi-Square test. VA: Vücut Ağırlığı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Çalışmadaki hastaları cinsiyete göre başvuru demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde; yaş, vücut ağırlığı, glukoz, HbA1c, ALT, AST, trigliserid ve spot idrarda albümin atılım oranı düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-14).

Çalışmadaki hastaları cinsiyete göre başvuru demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde; boy, vücut kitle indeksi, üre, kreatinin, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol ve ürik asit düzeylerinde anlamlı fark saptandı ($p<0,001$, $p=0,011$, $p=0,008$, $p<0,001$, $p=0,004$, $p=0,002$, $p<0,001$) (Tablo-14).

Çalışmadaki erkek hastaların boyları, üre, kreatinin ve ürik asit düzeyleri, kadın hastalara göre daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$, $p=0,008$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo-14).

Çalışmadaki kadın hastaların vücut kitle indeksi, HDL-Kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeyleri, erkek hastalara göre daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,011$, $p=0,004$, $p=0,002$) (Tablo-14).

Tablo 14: Çalışmadaki tüm hastaların cinsiyete göre başvuru demografik özellik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=30)	Erkek (n=30)	P
Yaş (yıl)	58,87±8,89 ^a	58,30±10,02 ^a	0,818 ^c
Boy (metre)	1,60±0,05 ^a	1,72±0,05 ^a	<0,001 ^{c,*}
Vücut Ağırlığı (kg)	81,83±12,72 ^a	85,37±12,94 ^a	0,291 ^c
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	31,61±4,15 ^a	28,67±4,53 ^a	0,011 ^{c,*}
DM süresi (yıl)	3,73±1,04 ^a	4,23±0,97 ^a	0,060 ^b
Glukoz (mg/dl)	136,83±18,26 ^a	141,70±22,24 ^a	0,358 ^c
HbA1c(%)	6,85 [6,60-7,30] ^b	6,90 [6,67-7,32] ^b	0,677 ^d
Üre (mg/dl)	30,93±8,27 ^a	36,94±8,69 ^a	0,008 ^{c,*}
Kreatinin (mg/dl)	0,77±0,16 ^a	0,95±0,15 ^a	<0,001 ^{c,*}
ALT (IU/L)	18,75±7,19 ^a	24±12,91 ^a	0,057 ^c
AST (IU/L)	17,95±6,85 ^a	19,78±7,91 ^a	0,341 ^c
HDL-Kolesterol (mg/dl)	49,47±14,96 ^a	39,40±11,12 ^a	0,004 ^{c,*}
LDL-Kolesterol (mg/dl)	118,35±31,35 ^a	93,52±29,23 ^a	0,002 ^{c,*}
Trigliserid(mg/dl)	152,20±54,17 ^a	130,83±42,61 ^a	0,095 ^c
Ürik Asit (mg/dl)	6,40 [6,19-6,70] ^b	7,71 [7,44-8,02] ^b	<0,001 ^{d,*}
SİAAO (mg/g kreatinin)	24 [12-28] ^b	23,50 [14-28,25] ^b	0,539 ^d

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Independent T test, d: Mann-Whitney U Test. SİAAO: Spot İdrarda Albümin Atılım Oranı. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Çalışmadaki hastaları SGLT-2 inhibitörü başlama durumuna göre başvuru başlangıç biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde; glukoz, HbA1c, üre, kreatinin, ALT, AST, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid, ürik asit ve spot idrarda albümin atılım oranı düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-15).

Tablo 15: SGLT-2 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastaların başlangıç biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	SGLT2 inhibitörü başlanan Tip2DM (n=30)	SGLT2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM (n=30)	p
Glukoz (mg/dl)	135,73±19,69 ^a	142,80±20,65 ^a	0,180 ^c
HbA1c(%)	6,90 [6,60-7,30] ^b	6,80 [6,60-7,45] ^b	0,870 ^d
Üre (mg/dl)	33,19±8,34 ^a	34,69±9,59 ^a	0,521 ^c
Kreatinin (mg/dl)	0,85±0,18 ^a	0,87±0,18 ^a	0,765 ^c
ALT (IU/L)	21,22±11,66 ^a	21,53±9,82 ^a	0,911 ^c
AST (IU/L)	18,18±6,99 ^a	19,55±7,83 ^a	0,479 ^c
HDL-Kolesterol (mg/dl)	45,50±14,37 ^a	43,37±13,82 ^a	0,560 ^c
LDL-Kolesterol (mg/dl)	106,76±29,37 ^a	105,11±35,94 ^a	0,847 ^c
Trigliserid(mg/dl)	143,13±44,52 ^a	139,90±54,76 ^a	0,803 ^c
Ürik Asit (mg/dl)	7,20 [6,38-7,90] ^b	7,51[6,36-7,63] ^b	0,455 ^d

SİAAO (mg/g kreatinin)	24,50 [16,75-28] ^b	22 [12-28,25] ^b	0,491 ^d
------------------------	-------------------------------	----------------------------	--------------------

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Independent T test, d: Mann-Whitney U Test. SİAAO: Spot İdrarda Albümin Atılım Oranı.

Çalışmada ürik asit düzeyi ile boy ve kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki saptandı (**p<0,001, p<0,001**) (Tablo-16).

Çalışmada ürik asit düzeyi ile HDL-Kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü ilişki saptandı (**p=0,030**) (Tablo-16).

Çalışmada ürik asit düzeyi ile yaş, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, glukoz, HbA1c, üre, ALT, AST, LDL-Kolesterol, trigliserid ve spot idrarda albümin atılım oranı düzeylerinde arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0,05) (Tablo-16).

Tablo 16: Çalışmadaki tüm hastaların ürik asit düzeyi ile başvuru demografik özellik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi

	r	p ^a
Ürik Asit – Yaş	0,077	0,559
Ürik Asit – Boy	0,522	<0,001 *
Ürik Asit – Vücut Ağırlığı	0,141	0,282
Ürik Asit – Vücut Kitle İndeksi	-0,239	0,066
Ürik Asit – Diyabet süresi	0,056	0,671
Ürik Asit – Glukoz	0,078	0,556
Ürik Asit – HbA1c	0,010	0,937
Ürik Asit – Üre	0,245	0,059
Ürik Asit – Kreatinin	0,477	<0,001 *
Ürik Asit – ALT	0,088	0,506
Ürik Asit – AST	0,069	0,601
Ürik Asit – HDL-Kolesterol	-0,281	0,030 *
Ürik Asit – LDL-Kolesterol	-0,220	0,092
Ürik Asit – Trigliserid	-0,101	0,44

Ürik Asit – SİAAO	0,082	0,534
-------------------	-------	-------

r=Spearman Korelasyon Katsayısı, a: Spearman Korelasyon. SİAAO: Spot İdrarda Albümin Atılım Oranı. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi hastaların vücut ağırlığı ortalaması 84,40±12,68 kg, SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası hastaların vücut ağırlığı ortalaması 82,13±11,70 kg saptandı. SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile hastaların vücut ağırlığında anlamlı azalma saptandı (**p<0,001**) (Tablo-17).

SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 29,76±4,28 kg/m², SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 28,97±4,02 kg/m² saptandı. SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile hastaların vücut kitle indeksinde anlamlı azalma saptandı (**p<0,001**) (Tablo-17).

SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi hastaların glukoz ortalaması 135,73±19,69 mg/dl, SGLT-2 inhibitörü sonrası öncesi hastaların glukoz ortalaması 119,80±18,94 mg/dl saptandı. SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile hastaların glukoz düzeylerinde anlamlı azalma saptandı (**p<0,001**) (Tablo-17).

SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi hastaların ortanca ürik asit düzeyi 7,20 [6,38-7,90] mg/dl, SGLT-2 inhibitörü sonrası hastaların ortanca ürik asit düzeyi 6,30 [5,80-7,10] mg/dl saptandı. SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile hastaların ürik asit düzeylerinde anlamlı azalma saptandı (**p<0,001**) (Tablo-17).

SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile hastaların üre, kreatinin, ALT, AST, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-17).

Tablo 17: SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarının tedavi öncesi ve sonrası demografik özellik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	SGLT-2 inhibitörü Öncesi	SGLT-2 inhibitörü Sonrası	P
Vücut ağırlığı (kg)	84,40±12,68 ^a	82,13±11,70 ^a	<0,001 ^{c,*}
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	29,76±4,28 ^a	28,97±4,02 ^a	<0,001 ^{c,*}
Glukoz (mg/dl)	135,73±19,69 ^a	119,80±18,94 ^a	<0,001 ^{c,*}
Üre (mg/dl)	33,19±8,34 ^a	33,11±7,77 ^a	0,932 ^c
Kreatinin (mg/dl)	0,85±0,18 ^a	0,87±0,20 ^a	0,214 ^c
ALT (IU/L)	21,22±11,66 ^a	20,02±9,40 ^a	0,221 ^c
AST (IU/L)	18,18±6,99 ^a	18,03±7,46 ^a	0,869 ^c
HDL-Kolesterol (mg/dl)	45,50±14,37 ^a	45,43±13,69 ^a	0,943 ^c
LDL-Kolesterol (mg/dl)	106,76±29,37 ^a	102,88±29,64 ^a	0,065 ^c
Trigliserid(mg/dl)	143,13±44,52 ^a	136,20±39,28 ^a	0,083 ^c
Ürik Asit (mg/dl)	7,20 [6,38-7,90] ^b	6,30 [5,80-7,10] ^b	<0,001 ^{d,*}

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Paired Sample Test, d: Wilcoxon Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

SGLT-2 inhibitörü dışı tedavisi öncesi hastaların vücut ağırlığı ortalaması 82,80±13,17 kg, SGLT-2 inhibitörü dışı tedavisi sonrası hastaların vücut ağırlığı ortalaması 82,20±12,86 kg saptandı. SGLT-2 inhibitörü dışı tedavisi ile hastaların vücut ağırlığında anlamlı azalma saptandı (**p=0,013**) (Tablo-18).

SGLT-2 inhibitörü dışı tedavisi öncesi hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 30,52±4,86 kg/m², SGLT-2 inhibitörü dışı tedavisi sonrası hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 30,35±4,88 kg/m² saptandı. SGLT-2 inhibitörü dışı tedavisi ile hastaların vücut kitle indeksinde anlamlı azalma saptandı (**p=0,043**) (Tablo-18).

SGLT-2 inhibitörü dışı tedavisi öncesi hastaların glukoz ortalaması 142,80±20,65 mg/dl, SGLT-2 inhibitörü dışı sonrası hastaların glukoz ortalaması 125,67±21,78 mg/dl saptandı. SGLT-2 inhibitörü dışı tedavisi ile hastaların glukoz düzeylerinde anlamlı azalma saptandı (**p<0,001**) (Tablo-18).

SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile hastaların üre, kreatinin, ALT, AST, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-18).

Tablo 18: SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastalarının tedavi öncesi ve sonrası demografik özellik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi öncesi	SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi sonrası	P
Vücut ağırlığı (kg)	82,80±13,17 ^a	82,20±12,86 ^a	0,013 ^{c*}
VKİ (kg/m ²)	30,52±4,86 ^a	30,35±4,88 ^a	0,043 ^{c*}
Glukoz (mg/dl)	142,80±20,65 ^a	125,67±21,78 ^a	<0,001 ^{c*}
Üre (mg/dl)	34,69±9,59 ^a	35,26±11,43 ^a	0,508 ^c
Kreatinin (mg/dl)	0,87±0,18 ^a	0,87±0,17 ^a	0,987 ^c
ALT (IU/L)	21,53±9,82 ^a	21,60±8,96 ^a	0,956 ^c
AST (IU/L)	19,55±7,83 ^a	18,83±7,49 ^a	0,528 ^c
HDL-Kolesterol (mg/dl)	43,37±13,82 ^a	43,77±15,75 ^a	0,771 ^c
LDL-Kolesterol (mg/dl)	105,11±35,94 ^a	103,94±36,89 ^a	0,541 ^c
Trigliserid(mg/dl)	139,90±54,76 ^a	146,97±50,86 ^a	0,057 ^c
Ürik Asit (mg/dl)	7,51[6,36-7,63] ^b	7,10 [6,33-7,60] ^b	0,984 ^d

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Paired Sample Test, d: Wilcoxon Test. VKİ: Vücut Kitle İndeksi. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastaların glukoz düzeylerindeki değişimi, SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastalara göre anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo-19).

SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastaların ortanca vücut ağırlığı değişimi (-2) [(-2,25) – (-1)] kg, SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastaların ortanca vücut ağırlığı değişimi 0 [(-2) – (0)] kg saptanmıştır. SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarında vücut ağırlığında daha fazla azalma saptandı (**p<0,001**) (Tablo-19).

SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastaların ortanca vücut kitle indeksi değişimi (-0,07) [(-0,85) – (-0,40)] kg/m², SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastaların ortanca vücut kitle indeksi değişimi 0 [(-0,47) – (0)] kg/m² düşüş saptanmıştır. SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarında vücut kitle indeksinde daha fazla azalma saptandı (**p<0,001**) (Tablo-19).

SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastaların ortanca ürik asit değişimi (-0,73) [(-1,25) – (-0,38)] mg/dl, SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastaların ortanca ürik asit değişimi (-0,11) [(-0,37) – (0,57)] mg/dl saptanmıştır.

SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM hastalarında ürik asit düzeylerinde daha fazla azalma saptandı ($p<0,001$) (Tablo-19).

Tablo 19: SGLT-2 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM hastaların demografik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişikliklerin karşılaştırılması

	SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2DM (n=30)	SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan Tip2DM (n=30)	p
Δ Vücut Ağırlığı	(-2) [(-2,25) – (-1)] ^a	0 [(-2) – (0)] ^a	<0,001 ^{c,*}
Δ Vücut Kitle İndeksi	(-0,07) [(-0,85) – (-0,40)] ^a	0 [(-0,47) – (0)] ^a	<0,001 ^{c,*}
Δ Glukoz (mg/dl)	(-15,93) \pm 10,01 ^b	(-17,13) \pm 12,38 ^b	0,681 ^d
Δ Ürik asit (mg/dl)	(-0,73) [(-1,25) – (-0,38)] ^a	(-0,11) [(-0,37) – (0,57)] ^a	<0,001 ^{c,*}

a:Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Mann-U Whitney Test, d: Independent T Test. * İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi uygulanan Tip 2 Diyabet (Tip2DM) hastalarının demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri arasında karşılaştırmalar yapılmış; ayrıca SGLT-2 inhibitörlerinin uygulanmasının ürik asit düzeyleri ve vücut kitle indeksi üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen her 2 gruptaki hastaların başlangıçtaki yaş, vücut kitle indeksi, ağırlık, cinsiyet, açlık glukozu, HbA1c, Alt, Ast, Ldl, Trigliserid, Hdl, Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Spot İdrarda Albümin Atılım Oranı değerleri ve Tip2DM süreleri benzer olup her 2 grup arasında anlamlı farklar bulunmamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 60 hastanın %50'sinde komorbid hastalık olarak hipertansiyon mevcuttu. Bu durum, Jia ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede, Tip 2 Diyabet hastalarının %45.5'inde hipertansiyonun eşlik ettiğini bildirdiği verilerle paralellik göstermektedir (45). Benzer şekilde Türk Diyabet Derneği'nin (TURDEP) verilerine göre, Türkiye'deki Tip 2 Diyabet hastalarının %43,5'inde hipertansiyon bulunmaktaydı (46). Bu oranlar, Tip 2 Diyabetes Mellitus'un komorbid hastalıklardan hipertansiyon ile birlikte görüldüğünü ve yönetilmesinin Tip 2 Diyabet hastalarının tedavi protokollerinde hayati bir unsur olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda cinsiyet bazında yapılan değerlendirmeler ise farklılıklar göstermektedir. Kadın ve erkek hastalar arasında boy, vücut kitle indeksi, üre, kreatinin ve ürik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0,001$). Erkek hastaların, kadın hastalara göre daha yüksek boy, üre ve kreatinin değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, cinsiyetler arasında farklılıkların göz önünde bulundurulmasının önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, bu farklılıkların tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Genel olarak; Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı konan erkeklerin ortalama yaşı 45.1, kadınların ise 45.0 dır (47). Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması $60,50\pm 9,60$ olarak hesaplanmıştır. TURDEP-II çalışmasında, kadınlarda diyabetin daha yaygın olduğu belirtilmiştir (46). Çalışmamızdaki toplam 60 hastanın 30u (%50) erkek ve 30u (%50) kadındı.

Türkiye'de tedavi gören hastaların HbA1c ortalaması PURE çalışmasının sonuçlarına göre %8.3 olarak belirlenmiştir (48). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızın erkekler % 6,90 [6,67-7,32] ve kadınlar %6,85 [6,60-7,30] olarak hesaplanmıştır. Bu durum çalışmamızda HbA1c %9 üzeri hastaları dışlama kriteri olarak almış olmamızdan kaynaklanabilir.

Carillo-Larco ve arkadaşlarının 8695 hastayla ilgili yaptığı deskriptif kesitsel analiz çalışmasında Tip2DM tanılı hastaların ortalama vücut kütle indeksi erkeklerde 25.2, kadınlarda ise 26.9'dur. Erkeklerin %48.5'i ve kadınların %37.3'ü normal VKİ kategorisindedir (47). Literatüre benzer şekilde çalışmamızdaki kadın hastaların erkek hastalara göre vücut kitle indeksi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$). Literatürden farklı olarak çalışmamızda kadın hastaların başlangıç VKİ $31,61\pm 4,15$ ve erkek hastaların başlangıç VKİ $28,67\pm 4,53$ olarak hesaplanmıştır.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkeklerde hiperürisemi prevalansının %25.2, kadınlarda ise %17 olduğu bulunmuştur, bu da erkeklerin ürik asit düzeylerinin kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir (49). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da başlangıç ürik asit düzeyleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Russo ve arkadaşlarının yaptığı Tip2DMli hastalarda yaş ve cinsiyete bağlı verilerin karşılaştırıldığı bir kesitsel çalışmada kadınların erkeklere kıyasla toplam kolesterol (T-C), LDL-K ve HDL-K serum seviyelerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir (tüm karşılaştırmalar için $P < 0.0001$) (50). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da HDL-Kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeyleri, erkek hastalara göre daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$, $p=0,002$).

Çalışmadaki hastaların cinsiyete göre başvuru demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde; yaş, vücut ağırlığı, glukoz, HbA1c, ALT, AST ve trigliserid düzeylerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Behradmanesh ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel analitik çalışmada vücut kitle indeksi ile serum ürik asit düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.428$, $p = 0.001$) (51). Literatürden farklı olarak çalışmamızda serum ürik asit düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel anlamlı

korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Aynı literatürde serum kreatinin ve serum ürik asit düzeyleri arasında pozitif yönlü ilişki saptanmış ($p<0,001$); literatüre benzer şekilde çalışmamızda da serum kreatinin ve ürik asit düzeyleri arasında pozitif yönlü ilişki saptandı ($p<0,001$). Serum ürik asit ve kreatinin düzeyleri arasındaki bu pozitif ilişki, böbrek fonksiyonlarının zayıflaması ile ilişkili olabilir; bu durum, hem kreatinin hem de ürik asit seviyelerinin yükselmesine yol açar. Yüksek ürik asit düzeyleri, inflamatuvar yanıtla neden olarak böbrek hasarını artırabilir ve bu da kreatinin seviyelerinde artışa sebep olur. Ayrıca, diyabet, metabolik sendrom ve obezite gibi durumlar, her iki biyomarkerı etkileyen metabolik bozuklukların tetikleyicisi olarak önemli bir rol oynar.

Bazmandegan ve arkadaşlarının yaptığı tanımlayıcı analitik çalışmada serum ürik asit düzeyleri ile HDL-Kolesterol arasında negatif yönlü ilişki saptanmış; benzer şekilde çalışmamızda da ürik asit düzeyleri ile HDL-Kolesterol düzeyleri arasında negatif yönlü ilişki saptanmıştır ($p=0,030$) (52).

Alemayehu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre Tip2DM tanılı hastaların % 28 ine hiperüriseminin eşlik ettiği belirtilmiştir (53). Bu, Tip2DM hastalarında ürik asit yüksekliğine sahip hastaların prevalansının önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermektedir. Mohan ve arkadaşlarının diyabetik ve prediyabetik hastaları karşılaştırdığı başka bir çalışmada ise Diyabet hastalarındaki serum ürik asit düzeyi (6.76 ± 3.1 mg/dL), prediyabetli katılımcılara (5.5 ± 1.9 mg/dL) kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti. Diyabetiklerde serum HbA1c ile serum ürik asit arasında hafif pozitif bir anlamlı ilişki bulunmaktaydı. Çalışma sonucunda; Diyabetik hastalarda, serum ürik asit ile HbA1c arasında zayıf bir ilişki olduğu, Diyabet hastalarının serum ürik asit seviyeleri, prediyabet hastalarına göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır (54). Tamamı Tip2DM tanılı hastaların olduğu bizim çalışmamızda ise HbA1c ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda ürik asit düzeyleri ile ALT, AST, LDL-Kolesterol, Trigliserid , Spot İdrarda Albumin Atılım Oranı düzeyleri ve Tip2DM süreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan hastaların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Tedavi öncesi vücut ağırlığı ortalaması $84,40\pm 12,68$ kg iken, tedavi sonrası bu değer $82,13\pm 11,70$ kg'a düşmüştür

($p<0,001$). VKİ ortalaması ise benzer şekilde $29,76\pm4,28$ kg/m²'den $28,97\pm4,02$ kg/m²'ye düşmüştür ($p<0,001$). Bu bulgular, Ramirez-Rodriguez ve arkadaşlarının yaptığı; 24 hastanın 3 ay boyunca takip edilerek dapagliflozin ve placebo'nun karşılaştırıldığı çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin %5-7 oranında vücut ağırlığı azalması sağladığını bildirmesi ile tutarlıdır (55). Ayrıca, Pratama ve arkadaşlarının yaptığı 7 bağımsız farklı çalışmanın sonuçlarını içeren bir sistematik derleme çalışmasında benzer bir şekilde SGLT-2 inhibitörlerinin (canagliflozin, licogliflozin, dapagliflozin, remogliflozin, sergliflozin) vücut ağırlığını benzer oranda azaltma etkisini rapor etmişlerdir (56).

Glukoz düzeylerindeki değişim de dikkate değerdir. SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrasında glukoz seviyeleri $135,73\pm19,69$ mg/dl'den $119,80\pm18,94$ mg/dl'ye gerilemiştir ($p<0,001$). Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin kan glukoz düzeylerini kontrol altına alma yeteneğini göstermektedir. Sato ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmaları inceleyerek yaptıkları model bazlı meta-analizde SGLT-2 inhibitörlerinin (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, and tofogliflozin) açlık ve post-prandial glukoz düzeylerini anlamlı ölçüde azalttığını belirtmişlerdir (57). Bu veriler, SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik kontrol üzerindeki etkisini güçlendirmekte ve bu tedavi yönteminin etkinliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü alan grupta ürik asit düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı azalma gözlemlenmiştir. SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi hastaların ortanca ürik asit düzeyi $7,20$ [6,38-7,90] mg/dl iken; SGLT-2 inhibitörü sonrası öncesi hastaların ortanca ürik asit düzeyi $6,30$ [5,80-7,10] mg/dl saptanarak SGLT-2 inhibitörü tedavisi ile hastaların ürik asit düzeylerinde anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$).

SGLT-2 inhibitörleri, böbreklerden glukoz atılımını artırarak hem glukoz düzeylerinin hem de ürik asit düzeylerinin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Hussain ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışmada 4 haftalık SGLT-2 inhibitörleri (empagliflozin, dapagliflozin) tedavisiyle hastaların serum ürik asit seviyelerini dozdan bağımsız olarak ortalama $1,21$ mg/dL düşürdüklerini literatürümüze benzer şekilde saptamışlardır (58).

Xin ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında, SGLT-2 inhibitörleri arasında kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin, serum ürik asit seviyelerinde anlamlı düşüşler sağlamıştır. Kanagliflozin, SUA seviyelerini ortalama 37.02 µmol/L azaltırken, dapagliflozin 38.05 µmol/L'lik bir azalma sağlamıştır. Ayrıca, empagliflozin, bu ilaçlar arasında en büyük düşüşü göstererek, SUA seviyelerini ortalama 42.07 µmol/L azalttığı bildirilmiştir (59). Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin sadece kan glukoz düzeylerini kontrol etmekle kalmayıp, aynı zamanda ürik asit düzeylerini de olumlu yönde etkilediğini ortaya koymaktadır. Özellikle, bu tedavi yöntemi ile hastalar arasında hipertansiyon riski göz önünde bulundurulduğunda, SGLT-2 inhibitörleri, hiperglisemi ve hiperürisemi ile ilişkili olan klinik komplikasyonların önlenmesi açısından da büyük önem taşımaktadır. Hu ve arkadaşlarının verilerine göre, tüm SGLT-2 inhibitörleri (empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin ve tofogliflozin), kontrol grubuna(placebo) kıyasla T2DM hastalarında SUA seviyelerini anlamlı derecede düşürdü [toplam standart ortalama fark -0.965, %95 CI (-1.029, -0.901), p = .000, I2 = %98.7]. (60).

SGLT-2 inhibitörlerinin etkileri sadece glisemik kontrol ile sınırlı kalmamaktadır. Kalp yetmezliği üzerindeki etkileri de önemlidir. Zinman ve arkadaşlarının Tip2DM hastalarında, özellikle yüksek kardiyovasküler risk altında olan bireylerde, empagliflozin adlı ilacın kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapmış oldukları bir randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre, SGLT-2 inhibitörü (empagliflozin) kullanan hastalarda placeboya kıyasla kardiyovasküler ölüm riskinde %38 oranında risk azalması ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riskinde %35 risk azalması sağlandığı bildirilmiştir (30). Bu çalışma SGLT-2 inhibitörlerinin hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdığı ve komplikasyonları anlamlı ölçüde azalttığı bulgularını ortaya koymuştur .

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanan hastaların tedavi sonrası kontrol üre, kreatinin, ALT, AST, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol ve Trigliserid düzeylerinde anlamlı farklar saptanmamıştır (p>0,05). Katsuyama ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada çalışmamızdan farklı olarak üç yıllık SGLT-2 tedavisi alan hastaların, trigliserid ve LDL-Kolesterolü anlamlı ölçüde düşürdüğü raporlanmış

(61). Bunun sebebi çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmadaki hastaların 3 yıl boyunca SGLT-2 inhibitörü kullanmış olmasıyla açıklanabilir.

Yoshimoto ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Tip2DM tanılı hastaların mevcut tedavilerine ek olarak 12 hafta boyunca SGLT-2 inhibitörü verilmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin ALT seviyelerinde anlamlı bir azalma sağladığı ancak AST ve kreatinin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmazken, SGLT-2 inhibitörlerinin uygulanmasından sonra BUN seviyelerinde hafif bir artış olduğu göstermiştir (62). Bu durum bizim çalışmamızın bu çalışmaya göre süresinin kısa olmasıyla açıklanabilir.

SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi alan grupta ise tedavi öncesi hastaların vücut ağırlığı ortalaması $82,80 \pm 13,17$ kg, SGLT-2 inhibitörü dışı tedavisi sonrası hastaların vücut ağırlığı ortalaması $82,20 \pm 12,86$ kg saptanmış olup hastaların vücut ağırlığında anlamlı azalma saptandı ($p=0,013$). Buna uygun şekilde hastaların vücut kitle indekslerinde de anlamlı azalma saptandı ($p=0,043$). SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan gruba benzer şekilde SGLT-2 inhibitörü dışı tedavisi alan grupta da tedavi sonrası glukoz düzeylerinde anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$). SGLT-2 inhibitörü dışı tedavisi ile hastaların üre, kreatinin, ALT, AST, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Her 2 grubu karşılaştırdığımızda her 2 grupta da tedavi sonrasında hastaların glukoz düzeylerindeki değişim, ortalanca vücut ağırlığı değişimi ve ortalanca vücut kitle indeksi değişimlerinde anlamlı azalma saptandı. Her 2 grupta da tedavi sonrası hastaların üre, kreatinin, ALT, AST, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarındaki glukoz düzeylerindeki değişim ile SGLT-2 inhibitörü dışı tedavi başlanan T2DM hastalarının glukoz düzeylerindeki değişimler karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). Bu sonuç, glisemik kontrol açısından her iki tedavi grubunun benzer etkiler gösterdiğini düşündürmektedir.

Ancak, SGLT-2 inhibitörleri, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi üzerinde önemli etkiler göstermiştir. SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalarda, medyan vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinde anlamlı derecede daha fazla azalma gözlemlenmiştir ($p<0,001$). Bu bulgu, SGLT-2 inhibitörlerinin kilo kontrolü üzerinde

olumlu etkiler sağlayabileceğini, bu nedenle obezite veya fazla kilolu T2DM hastalarında tercih edilebileceğini göstermektedir.

Ürik asit düzeylerindeki değişim de önemli bir bulgu olarak ortaya çıkmıştır. SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalarda, ürik asit düzeylerinde anlamlı derecede daha fazla azalma saptanmıştır ($p<0,001$). Bu durum, SGLT-2 inhibitörlerinin potansiyel ürik asit düşürücü etkilerini göstererek, hiperürisemi veya gut gibi durumların eşlik ettiği T2DM hastalarında ek yarar sağlayabileceğini işaret etmektedir.

Sonuç olarak, SGLT-2 inhibitörleri, sadece glisemik kontrol sağlamakla kalmayıp, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve ürik asit düzeyleri üzerinde de olumlu etkiler göstermektedir. Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin T2DM yönetiminde çok yönlü bir yaklaşım sunduğunu ve bu hastalık grubu için etkin tedavi stratejileri geliştirilmesine katkıda bulunabileceğini önermektedir.

6.SONUÇ

Sonuç olarak, SGLT-2 inhibitörleri, Tip2DM konusunda hem glisemik kontrol sağlamada hem de vücut ağırlığı ve ürik asit düzeyinde azalma sağlama potansiyeli yüksektir. Bu inhibitörler, anormal SUA seviyelerine sahip diyabetik hastalara uygulanabilir. Hiperürisemi, kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları için potansiyel risk faktörlerinden biridir. Bu nedenle, Tip 2 diyabetli hastalarda morbidite ve mortaliteyi önlemek için SUA seviyelerinin düşürülmesi önemlidir. Bu çalışma bulguları, SGLT-2 inhibitörlerinin gut tanılı hastalarda ürik asit düzeylerinin düşürülmesi amacıyla da kullanılması açısından ümit vericidir. Çalışmamız, SGLT-2 inhibitörlerinin Tip 2 Diyabet tedavisindeki yerinin netleşmesine katkıda bulunmakta ve mevcut bilgileri güncellemektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca glisemik kontrol sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda hastaların genel metabolik sağlığını ve yaşam kalitesini artırıcı etkileri olduğu anlaşılmaktadır. Bu bağlamda, sağlık profesyonellerinin SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili bilinçlendirilmesi ve bu tedavi alternatiflerinin hastalara önerilmesinin önemi giderek artmaktadır.

Ancak, bu bulgular ışığında bu alanda daha geniş ölçekli, uzun dönemli, daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç mevcuttur.

7. KAYNAKLAR

1. IDF Diabetes Atlas. 10th Edition: International Diabetes Federation: 2021.
2. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması, 2020
3. Arıkoğlu H, Erkoç Kaya D. Tip 2 diyabetin moleküler genetik temeli; Son gelişmeler. Genel Tıp Derg. 2015;25:147-159.
4. Ceylan E, Yıldırım B, Yıldız A, et al. Metabolik sendromlu obez hastalarda serum ürik asit düzeyleri. Cumhuriyet Med J. 2021;46(1):10-16.
5. Zhang Y, Li C, Yang Y, et al. Association between serum uric acid levels and the risk of developing type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. 2016;42(4):282-290.
6. Eke RN. Serum uric acid levels in obese patients with metabolic syndrome. Cukurova Med J 2021;46(1):108-115.
7. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest. 2005;115(5):1111-1119.
8. Havel PJ. Dietary fructose and the metabolic syndrome. Curr Diab Rep. 2005;5(2):139-146.
9. Çakmak R, Alizad Oghyanous G, Telci Çaklılı Ö, et al. Sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörlerinin serum ürik asit düzeyine etkisi. Geleneksel İç Hastalıkları Günleri – İnteraktif Güncelleştirme 2020. Sakarya, Türkiye. Pp.43-44,2020.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2020;43(Supplement 1):S1-S212.
11. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2014;37(Supp): S81-S90
12. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes - Prediabetes and Diabetes Diagnosis. Diabetes Care. 2011, 34(Supp 1):11-61.
13. TEMD Diyabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı,tedavi ve izlem kılavuzu .2022;30-45.
14. Kawasaki E. Tip 1 Diyabette Anti-Adacık Otoantikörleri. Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi. 2023;24(12):10012
15. Satman İ, Gürol AO. Otoimmün Diyabetes Patogenezi ve Tip1 Diyabetli Hastada Tedavi Yaklaşımı. Türkiye Klinikleri J Endocrin. 2003;1(3):169-79
16. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for nondiabetic disease and death. Diabetes Care. 1991;14(3):173-194.
17. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. Diabetes Obes Metab. 2018; Suppl 1:5-21.
18. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes :a gateway to precision medicine in diabetes. Journal of Clinical Investigation. 2021;131(3):E142244.
19. Duncan BB, et al. Identifying Individuals at High Risk of Diabetes and Related Complications. Diabetes Care. 2020;43(6):1399-1405.

20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1).
21. TEMD Diyabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 2022;226-230.
22. Modzelewski R, Stefanowicz-Rutkoska MM, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz EM. Gestational Diabetes Mellitus-Recent Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(19):5736.
23. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement 1):S120-S143.
24. Colberg SR, et al. Exercise and type 2 Diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2010;33(12):e147-e167.
25. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement 1):S158-S177.
26. Türk Diyabet Derneği. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2023; S50-56.
27. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068–1083.
28. Fonseca-Correa J, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: a Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:7777861.
29. Upadhyay A, et al. SGLT-2 Inhibitors and Kidney Protection: Mechanisms Beyond Glucose Control. *Kidney360*. 2024;5(5):1-12.
30. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-2128.
31. Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-657.
32. Talha MK, Anker SD, Butler J. SGLT-2 Inhibitors and Heart Failure: A Review of Current Evidence . *Int J Heart Fail*. 2021;18(3):156-164.
33. CREDENCE Study Group. Canagliflozin and Renal Outcomes in Patients with Diabetic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(24):2295-2306.
34. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357.
35. George C, Leslie SW, Minter DA. Hyperuricemia. Book . 2023.
36. Wang Y, Zhang W, Qian T, et al . Reduced renal function may explain the higher prevalence of hyperuricemia in older people. *Scientific Reports*. 2020;10(1): 1-9.
37. Kim S., et al. Association between serum uric acid levels and mortality. *Scientific Reports*. 2020; 10(1):6066.
38. Padda J, Khalid K, Almanie AH, Hennawi HA, et al. Hyperuricemia in patients with coronary artery disease and its association with disease severity. *Cureus*. 2021;13(8):e17161.
39. Limon M. Gut Hastalarında Biyokimyasal Parametrelerin ve Komorbiditelerin Değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2022; 19(3), 462-465.

40. Salem BC, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(5):679-688.
41. Aladağ N, Türkmen FM. The Relationship Between Microalbuminuria and Serum Uric Acid Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *South Clin Ist Euras*. 2024; 35(1): 85-90.
42. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Losada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which ? . *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* . 2013; 22:1-8.
43. Çalapkulu M., et al. Tip 1 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Ürik Asit Düzeyinin Değerlendirilmesi ve Ürik Asit Düzeyinin Mikrovasküler Komplikasyonlar ile İlişkisinin İncelenmesi. *Uygulamalı Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2021; 47(1), 85-89.
44. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W, et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; 6:19520.
45. Jia G, Sowers JR . Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. *Hypertension* . 2021; 78(5): 1197-1205 .
46. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N ve ark. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2 (TURDEP-2) ön sonuçları.
47. Carillo-Larco RM, Guzman-Vilca WC, Xu X, Bernabe-Ortiz A . Mean age and body mass index at type 2 diabetes diagnosis. *Diabet Med*. 2024; 41(2):e15174.
48. Oğuz A, Telci Çaklılı Ö, Tümerdem Çalık B, Pure Investigators. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018; 46(7): 613-623
49. Yang Y, Zhou W, Wang Y, Zhou R. Gender- spesific association between uric acid level and chronic kidney disease in the elderly health checkup population in China. *Ren Fail*. 2019; 41(1):197-203.
50. Russo G, Pintaudi B, Giorda C, et al. Age- and Gender-Related Differences in LDL-Cholesterol Management in Outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus. *İnternal Journal of Endocrinology*. 2015; 957105.
51. Benradmanesh S, Horestani MK, Baradaran A, Nasri H. Association of serum uric acid with proteinuria in type 2 diabetic patients. *J Res Med Sci*. 2013; 18(1):44-46.
52. Bazmandegan G, Dehghani MH, Karimifard M, Kahnooji M, Balaei, et al. Uric acid to HDL ratio: A marker for predicting incidence of metabolic syndrome in patients with type II diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Disc*. 2024; 34(4): 1014-1020.
53. Alemayehu E, Fiseha T, Bambo GM, et al. Prevalence of hyperuricemia among type 2 diabetes mellitus patients in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2023; 23(1):153.

54. Mohan PB, Patil RS, Kumar BCP, Kabara AL. An Observational Analytical Study on Correlation of Serum Uric Acid and HbA1C in Prediabetic and Diabetic Patients. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2023; 35(13):32-38.
55. Ramirez-Rodriguez AM, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E. Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients with Prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020; 128(8):506-511.
56. Pratama KG, Tandarto K, Hengky A . Weight loss effect of SGLT-2 inhibitors in patients with obesity without diabetes: Systematic Review. *Acta Endocrinol* . 2022; 18(2): 216-224.
57. Sato H, Ishikawa A, Yoshioka H, Jin R, Sano Y, Hisaka A. Model-based meta-analysis of HbA1c reduction across SGLT-2 inhibitors using dose adjusted by urinary glucose excretion. *Scientific Reports*. 2024; 14(1):24695.
58. Hussain M, Elahi A, Hussain A, Iqbal J, Akhtar L, Majid A. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Attenuates Serum Uric Acid (SUA) Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2021; 17(1):9973862.
59. Xin Y, Guo Y, Li Y, Ma Y, Li L, Jiang H. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi J Biol Sci*. 2018; 26(2):421–426.
60. Hu X, Yang Y, Hu X, Jia X, Liu H, Wei M, Lyu Z. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24(2):228-238.
61. Katsuyama H, Horinaka S, Hakoshima M, Adachi H, Yanai H. Retrospective Longitudinal Observational Study on the Long-Term Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on the Development of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Type 2 Diabetic Japanese Patients. *J Clin Med*. 2024; 13(16):4929.
62. Yoshimoto T, Furuki T, Kobori H, Miyakawa M, Imachi H, Murao K, Nishiyama A. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. *J Investig Med*. 2017; 65(7):1057–1061.