



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI TIP-2 DİYABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA SGLT-2 (SODYUM GLUKOZ
TRANSPORTER) İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMININ
KARDİYOMETABOLİK PARAMETRELER VE RENAL
SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. MELİKE SADAY
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TAMER TETİKER**

ADANA-2022



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI TIP-2 DİYABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA SGLT-2 (SODYUM GLUKOZ
TRANSPORTER) İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMININ
KARDİYOMETABOLİK PARAMETRELER VE RENAL
SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. MELİKE SADAY
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TAMER TETİKER**

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecimde benden bilgisini, tecrübesini, sabrını ve güvenini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Tamer TETİKER hocama, çalışma sürecimde yardımlarıyla yol gösteren Doç. Dr. Gamze AKKUŞ'a;

Asistanlık hayatının zorluklarına birlikte göğüs gerdiğimiz ve tez sürecimde hastalarımın takibinde fedakarca yardım eden arkadaşım Dr. Hande ÖZONUR'a ve yine zamanını ayırıp yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Tez yazma sürecimde yolumu aydınlatan, stresime ortak olan en büyük desteğim Dr. Orçin BOZKURT'a,

Ve bugüne gelmemde şüphesiz ki en büyük paya sahip, varlıklarıyla huzur bulduğum, her zaman arkamda olduklarını bildiğim, bana sevgiyi, saygıyı, sabretmeyi öğreten canım annem, babam ve biricik kardeşime sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Melike SADAY

Adana, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı	2
2.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Etyolojik Sınıflaması	2
2.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus	3
2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus	4
2.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi	4
2.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Kliniği	4
2.4.3. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	5
2.4.3.1. Akut Komplikasyonlar	5
2.4.3.2. Kronik Komplikasyonlar	5
2.4.3.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	6
2.4.3.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	7
2.4.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi	8
2.4.4.1. İnsülin Tedavisi.....	9
2.4.4.2. Oral Antidiyabetik Tedavisi.....	10
2.5. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri.....	11
2.4.1. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması.....	12
2.4.2. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörlerinin Avantajları	14
2.4.3. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörlerinin Dezavantajları.....	14
2.4.4. Sodyum Glukoz Ko-transporter2 İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1. Hasta Seçimi.....	15

3.2. Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi.....	16
3.3. Ekokardiyografik İnceleme	17
3.4. İstatistiksel İnceleme	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR	32



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 1. Diyabet ve glukoz metabolizma bozuklukları tanı kriterleri	2
Tablo 2. İnsülin tipleri ve etki süreleri	9
Tablo 3. SGLT2-İ ve kullanım dozları	11
Tablo 4. Demografik özellikler	18
Tablo 5. Hastaların başlangıç, 3.ay ve 6.ay metabolik bulguları arasındaki farklılıklar	19
Tablo 6. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay laboratuvar bulguları arasındaki farklılıklar	19
Tablo 7. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay idrar bulguları arasındaki farklılıklar	20
Tablo 8. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay EKO bulguları arasındaki farklılıklar	20
Tablo 9. İlaç grupları ile cinsiyet ve yaş bulguları dağılımı	21
Tablo 10. Her iki ilacın başlangıç, 3. ay ve 6. ay bulguları	22
Tablo 11. İlaç grupları ile delta laboratuvar bulguları arasındaki farklılıklar	24

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. ADA 2022 kardiyovasküler hastalıklar risk yönetimi	11
Şekil 2. SGLT1 ve SGLT2 yerleşimi.....	12
Şekil 3. SGLT2 aracılığı ile glukoz emilimi	13



KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: American Diabetes Association
AGI	: Alfa Glukozidaz İnhibitörleri
AKS	: Akut Koroner Sendrom
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ASP	: Aspart
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca	: Kalsiyum
cm	: Santimetre
DEG	: Deglutec
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP-4i	: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
g/l	: Gram/Litre
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptit-1
HBA1C	: Glikozillenmiş Hemoglobin-A
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HHD	: Hiperglisemik Hiperozmolar Durum
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IVSD	: İnterventriküler Septum Kalınlığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı

KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
kg	: Kilogram
kg/m²	: Kilogram/Metrekaare
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LADA	: Latent Autoimmune Diabetes In Adult
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LİS	: Lispro
mg	: Miligram
mg/dl	: Miligram/Desilitre
mIU/L	: Milli-international Units Per Liter
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
mm/Hg	: Milimetre Civa
mmol/l	: Milimol/Litre
mOsm/kg	: Miliosmol/Kilogram
Na	: Sodyum
Na\H	: Sodyum\Hidrojen
Na-K ATPaz	: Sodyum Potasyum ATPaz
NPA	: Nötral Protamin Aspart
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
NPL	: Nötral Protamin Lispro
ph	: Power of Hydrogen
REG	: Regüler
SGLT2	: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2
SGLT2-İ	: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri
SU	: Sulfonilüre
SVDSÇ	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
SVSS	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
T2DM	: Tip2 Diyabetes Mellitus
TK	: Total Kolesterol
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TSH	: Tiroid Sitümulan Hormon

TZD	: Tiazolidindion
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein



ÖZET

Yeni Tanı Tip-2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda SGLT-2 (Sodyum Glukoz Transporter) İnhibitörlerinin Kullanımının Kardiyometabolik Parametreler ve Renal Sistem Üzerine Etkisi

Amaç: Çalışmamızda yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında sodyum glukoz ko transporter-2 inhibitörlerinin metabolik, kardiyak ve renal etkilerini göstermeyi ve dapagliflozin ile empagliflozin etki profillerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç Yöntem: Çalışmamıza yeni tanı konulan tip 2 diyabet hastaları dahil edildi ve gözlemsel prospektif bir çalışma olarak yürütüldü. Hastalardan 22'sine dapagliflozin, 14'üne empagliflozin başlandı. Metabolik (kilo, bel çevresi, vücut kitle indeksi, kan basınçları gibi), biyokimyasal (açlık kan glukozu, lipit profili gibi), renal parametreleri (spot idrar protein atılımı gibi), ekokardiyografik bulguları başlangıçta, 3. ayda, 6. ayda kaydedildi. İstatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

Bulgular: SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalara bütün olarak bakıldığında 3. ay ve 6. aydaki kilo, bel çevresi, vücut kitle indeksi değerlerinin başlangıçtaki değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Yine hem 3. aydaki hem de 6. aydaki glukoz ve HBA1C değerlerinin, başlangıç bulgularına göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Üriner sistem enfeksiyonunda 3. ay ve 6. ayda anlamlı artış görülmedi. İki ilacın karşılaştırmasındaysa kilo ($p=0,037$), bel çevresi ($p=0,003$), vücut kitle indeksi ($p=0,029$)' nde dapagliflozinin empagliflozine göre anlamlı azalmalar yaptığı görüldü. Açlık kan glukoz ve HBA1C üzerindeki etkileriye her iki ilaçta da benzerdi.

Sonuç: SGLT-2 inhibitörü ilaçların grup etkisi olarak kilo verme, glisemik kontrolü sağlama, kan basıncı kontrolü sağlama, lipit profili üzerinde olumlu etkileri olduğunu, dapagliflozinin ise kilo verme konusunda empagliflozinden daha etkili olduğunu gösterdik.

Anahtar Sözcükler: HBA1C, SGLT2 inhibitörleri, tip-2 diyabetes mellitus, vücut ağırlığı

ABSTRACT

The Effect of Use of SGLT-2 (Sodium Glucose Transporter) Inhibitors on Cardiometabolic Parameters and Renal System in Patients with Newly Diagnosed Type-2 Diabetes Mellitus

Objectives: In our study, we aimed to show the metabolic, cardiac and renal effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus, furthermore to compare the effect profiles of dapagliflozin and empagliflozin.

Material and Methods: Newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients were included in our study and it was conducted as an observational prospective study. Dapagliflozin was administered to 22 patients and empagliflozin was administered to 14 patients. Metabolic (such as weight, waist circumference, body mass index, blood pressures), biochemical parameters (such as fasting blood glucose, lipid profile), renal parameters (such as spot urinary protein excretion), echocardiographic findings were recorded initially, at 3rd and 6th months. The level of significance was set at 0,05.

Results: When the patients using SGLT-2 inhibitor were examined as a whole, it was observed that the weight, waist circumference, and body mass index values at the 3rd and 6th months were statistically significantly lower than the initial values ($p < 0.05$). Glucose and HBA1C values at both 3rd and 6th months were found to be statistically significantly lower than the initial findings ($p < 0.05$). There was no significant increase in urinary tract infection in the 3rd and 6th months. In comparison of the two drugs, it was observed that dapagliflozin caused greater changes than empagliflozin in weight ($p = 0.037$), waist circumference ($p = 0.003$), and body mass index ($p = 0.029$). The effects on fasting blood glucose and HBA1C were similar for both drugs.

Conclusions: Our study demonstrated SGLT-2 inhibitor drugs have positive effects on weight loss, glycemic control, blood pressure control and lipid profile as a group effect, while dapagliflozin is more effective than empagliflozin for weight loss.

Key words: HBA1C, SGLT-2 inhibitors, type-2 diabetes mellitus, body weight

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülinin etkisindeki bozulmalar nedeniyle ortaya çıkan sürekli tıbbi bakım ve takip gerektiren, kronik bir metabolizma bozukluğudur.¹

Diyabet, yüksek morbidite ve mortalitenin görüldüğü kronik bir hastalıktır. Bu hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler tutulumları içeren farklı kronik vasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir.² Glisemik kontrolün yetersiz olması bu makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasındaki en önemli faktördür.³ Hastalığın uygun tedavi ile kontrol altına alınmasıyla glisemik kontrolü sağlamak, oluşacak komplikasyonları engellemek açısından önemlidir.

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaç gruplarından biridir. ‘Gliflozinler’ veya ‘glukoretikler’ diye de adlandırılırlar. Böbrek proksimal tübülüsünde sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibisyonuna yol açıp böbrekten glukoz geri emilimini azaltır böylece idrarla glukozun atılımını artırır. Ülkemizde SGLT2-İ’lerinden dapagliflozin ve empagliflozin bulunmaktadır.⁴

Son yıllarda ortaya çıkan yayınlarda kardiyovasküler açıdan yüksek riske sahip T2DM hastalarında SGLT2-İ kullanımının kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir.^{5,6} ADA 2022 Diyabet kılavuzunda da T2DM hastalarının ek komorbidite olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetersizliği olması durumunda metforminden sonra ikinci sırada önerilmektedir.⁷

Biz de çalışmamızda yeni tanı T2DM hastalarında SGLT2-İ ilaçların metabolik, kardiyak ve renal etkilerini göstermeyi ve ülkemizde bulunan dapagliflozin ve empagliflozinin etki profillerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülinin etkisindeki bozulmalar nedeniyle ortaya çıkan sürekli tıbbi bakım ve takip gerektiren, kronik bir metabolizma bozukluğudur.¹

2.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Etyolojik Sınıflaması

Günümüzde diyabet hastalığının tanısında kullanılan ölçütler American Diabetes Association (ADA) tarafından 1997 yılında yayımlanmıştır.^{8,9} 1999 yılında bazı değişiklikler yapılarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilmiştir. 2006 yılında yayımlanan raporlarda Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve DSÖ 1999 yılındaki ölçütleri kabul etmiştir.⁹

Diyabet ve glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri Tablo 1’de görülmektedir.¹

Tablo 1. Diyabet ve glukoz metabolizma bozuklukları tanı kriterleri ¹

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
APG (>8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 gr glukoz)	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları	-	-	-	-
HBA1C	≥ %6,5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

DM: Diyabetes Mellitus, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı, YRG: Yüksek Risk Grubu, APG: Açlık Plazma Glukozu, 2.st PG: 2. Saat Plazma Glukozu, HBA1C: Glikozillenmiş Hemoglobin A

Aşık DM için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken İzole BAG, İzole BGT veya BAG+BGT için iki kriterin bulunması şarttır.

Diyabetes mellitus etyolojik olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:¹⁰

1. Tip 1 diyabetes mellitus
2. Tip 2 diyabetes mellitus
3. Gestasyonel diyabetes mellitus (gebelikten önce diyabet olmayan, ikinci veya üçüncü trimesterde teşhis edilen diyabet)

4. Diğer nedenlerden kaynaklanan spesifik diyabet tipleri:

- Monogenik diyabet formları (örnek: neonatal diyabet ve gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (*mody: maturity onset diabetes of the young*))
- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları (örnek: kistik fibrozis, pankreatit, hemokromositoz, neoplaziler)
- Endokrinopatiler (örnek: akromegali, aldosteronoma, *cushing sendromu*)
- İlaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (örnek: glukokortikoid, antiviral, atipik antipsikotikler)
- İmmün aracılıklı nadir diyabet formları (örnek: *stiff-man sendromu*, anti insülin reseptör antikorları)
- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (örnek: *alström sendromu*, *down sendromu*, *prader-willi sendromu*)
- Enfeksiyonlar (örnek: konjenital rubella, sitomegalovirus)
- HIV / AIDS tedavisi veya organ nakli sonrası

2.3. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM’de mutlak insülin eksikliği söz konusudur. Bu eksiklik pankreatik beta hücrelerin otoimmün ya da non-otoimmün (idiyopatik) nedenlerle yıkımına bağlı olur.¹¹ Pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı insülin sekresyonunun yetersizliğinin yanı sıra pankreastaki alfa hücrelerin anormal çalışmasına da yol açar. Böylece glukagon sentezi de artar. Normal fizyolojide hiperglisemi ile azalan glukagon sentezi tip 1 DM’de baskılanamaz.¹²

Otoimmünite sürecinin nedenleri tam anlaşılamamış olmakla birlikte genetik yatkınlığı bulunan bireylerin çevresel tetikleyici faktörlerle (stres, viral enfeksiyonlar gibi) tetiklenmesiyle beta hücrelerde yıkım süreci başlar. Hücre rezervinin yaklaşık % 80-90 kadarının kaybindan sonra klinik semptomlar ortaya çıkar. Hücre yıkımının başladığı ilk evrelerde otoantikorlar pozitif bulunur.

Klinik olarak genelde 30 yaşından önce ortaya çıkar. Ancak son yıllarda erişkin yaşlarda saptanan olgular da artmaktadır. Erişkin yaşta görülen tip 1 diyabet formu ‘Erişkinde latent otoimmün diyabet’ (*latent autoimmune diabetes in adult, LADA*) olarak adlandırılmaktadır.^{13,14}

2.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus

2.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus Fizyopatolojisi

T2DM fizyopatolojisinde insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon yetersizliği yer almaktadır.¹⁵

Üretilen insülin hücre reseptör defektine bağlı olarak tam anlamıyla kullanılamaz. Bunun sonucunda glukoz hücre içine absorbe edilip enerjiye dönüştürülemez. Özellikle periferik dokuda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir, böylece glukozun hücre içine girişi azalmıştır¹³ ve glukozun enerji olarak kullanılamaması söz konusudur. Bu durumun asıl nedeni insülin direnci oluşturan post reseptör mutasyonlar, adiponektin ve tümör nekrozis faktör (TNF) alfa gibi proteinlerdir.¹⁶ İnsülin direnci bazı genetik mutasyonlarla gelişebildiği gibi obezite, inflamatuvar olaylar ve ilaç kullanımıyla (niasin, glukokortikoidler gibi) da tetiklenebilir.

Pankreasın insülin sekresyonu kandaki glukoz düzeyine göre yetersiz kalır ve hiperglisemi oluşur.¹⁵ İnsülin sekresyonundaki progresif bozulma beta (β) hücre kaybı ve β hücre disfonksiyonundan kaynaklanır. β hücre kaybına ya da fonksiyon bozukluğuna katkı yapanlar arasında pankreas adacıklarında amiloid birikimi, β hücrelerinde zayıflama, glukotoksisite ve lipotoksisite yer alır.¹⁷

İnkretinler ise gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemden salgılanan ve insülin sekresyonunu uyaran hormonlardır. İnkretinler gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık % 60' ından sorumludur. İnkretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.¹³

2.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus Kliniği

Tip 2 DM'de sık görülen bulgular poliüri, noktüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu olarak sayılabilir. Genellikle başlangıç evresinde hiçbir semptom görülmeyebilir. Ancak bazı hastalar tekrarlayan enfeksiyonlar, gecikmiş yara iyileşmesi, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, özellikle ayaklarda ağrılar, görmede bulanıklık gibi kronik komplikasyonlara bağlı bulgularla da başvurabilir.¹⁸

2.4.3. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabet hastalarında kan glukoz düzeylerinde kısa süre içerisinde ortaya çıkan dalgalanmalar mortalitesi yüksek akut komplikasyonlara neden olurken glukoz düzeylerinin uzun dönemde kontrol altına alınamaması ise kronik komplikasyonlara yol açmaktadır.¹⁹ Yine bu hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler hastalıkları içeren farklı kronik vasküler komplikasyonlar da gelişebilmektedir.² Bu makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasındaki en önemli faktörler glisemik kontrolün yetersiz olması ve glisemik dalgalanmaların sık olmasıdır.³

2.4.3.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperozmolar durum (HHD) ve hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonlarını oluşturur. Bu komplikasyonlar büyük ölçüde önlenabilir komplikasyonlardır. Ancak yine de mortalite ve morbiditeleri oldukça yüksektir.²⁰

Diyabette en sık görülen akut komplikasyon hipoglisemidir. ADA'ya göre diyabetik hastalarda kan glukozu <70 mg/dl iken hipoglisemi olarak kabul edilmesi önerilir. Hipogliseminin en önemli nedeni yetersiz beslenme ve tedavinin (insülin salgılatıcı oral antidiyabetik ya da insülinlerin) yanlış şekilde kullanılmasıdır.²¹ Ayrıca yaşlılarda, böbrek yetersizliğinde hipoglisemi görülme riski artmıştır.

DKA ve HHD ise hiperglisemik acillerdir. DKA'da; plazma glukoz >250 mg/dl, arteriyal pH <7,30, serum bikarbonat <15 mEq/l, orta/ağır derecede ketonemi ya da ketonüri vardır. HHD'da ise mental durum bozukluğu, ağır hiperglisemi (plazma glukozu >600 mg/dl) vardır ve serum ozmolalitesi artmıştır (>320 mOsm/kg). DKA'da asıl problem insülin eksikliği iken HHD' da dehidratasyondur. Tip 1 DM'li hastalar DKA'ya daha meyillidir. Bununla beraber travma, ciddi enfeksiyon, kardiyovasküler aciller gibi katabolik strese yol açan durumların varlığında T2DM hastalarında da görülebilir.^{22,23}

2.4.3.2. Kronik Komplikasyonlar

Kronik hiperglisemi diyabetli hastalarda komplikasyon oluşmasında önemli bir faktördür. Ek olarak uzun süreli ya da sık aralıkla hipoglisemi maruziyetleri, glisemik

değişkenlik, genetik yatkınlık, oksidatif stres, obezite, çevresel faktörler, hastalık süresi diyabetle ilişkili uzun dönem komplikasyonlarının gelişimi açısından önemli belirleyicilerdir.¹⁶

2.4.3.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar kabaca 3 başlık altında toplanabilir:

- Kardiyovasküler hastalıklar (KVH)
- Periferik arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak; akut koroner sendrom (AKS), miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon öyküsü, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık kabul edilmektedir. ASKVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ayrıca diyabetin maliyetini hem doğrudan hem de dolaylı olarak arttırmaktadır.

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinin kontrolü ASKVH'yi önleme ya da geciktirmede son derece önemlidir. Özellikle çoklu risk faktörü eş zamanlı olarak kontrol edildiğinde yarar çok yüksek olmaktadır.

Diyabet, koroner arter hastalığı (KAH) yönünden de bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabeti olan tüm hastalar KV risk faktörleri açısından yılda en az bir kere değerlendirilmeli ve gerekiyorsa tedavi edilmelidir.²³

Diyabetik kardiyomiyopati ise hipertansiyon ya da koroner arter hastalığı yokluğunda diyabetiklerde görülen ventriküler disfonksiyon olarak tanımlanmıştır. Oluşumunda ek olarak; metabolik bozukluklar, miyokardiyal fibrozis, küçük damar hastalığı, otonomik disfonksiyon ve insülin direnci gibi multifaktöriyel süreçlerin yer aldığı düşünülmektedir.²⁴

Periferik arter hastalığı insidansı da diyabetik hastalarda genel popülasyona göre artmıştır.²⁵ Diyabetik hastalarda görülen periferik arter hastalığı hem diyabetik ayak yarası hem de ekstremitte amputasyonu için risk oluşturmaktadır.²⁶ Bu nedenle hastalar mutlaka periferik arter hastalığı yönünden de taranmalıdır. Periferik nabız muayeneleri mutlaka her kontrolde yapılmalıdır.

Serebrovasküler hastalıklardan inme insidansı ise diyabetik hastalarda 2-6 kat kadar artmıştır. Diyabetik hastaların ölümlerinin yaklaşık %25'inden sorumlu tutulmaktadır. Diyabetik hastalarda iskemik inme hemorajik inmeden daha sık görülmektedir. Yine inme geçiren bir hastanın da eşlik eden diyabet varlığında morbidite ve mortalitesinde artış olduğu görülmüştür.²⁷

2.4.3.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar hipergliseminin süresi ve şiddeti ile yakından ilişkilidir. Bunlar üç başlık altında toplanabilir:

- Nefropati,
- Retinopati
- Nöropati

Mikrovasküler komplikasyonların hepsi iyi bir glisemik kontrol ve erken tanıyla önlenabilen veya kontrol altına alınabilen komplikasyonlardır; bu sebeple Amerikan Diyabet Derneği diyabetli hastalarda glisemik kontrolün iyi sağlanmasını ve bu hastaların mikrovasküler komplikasyonlar açısından düzenli olarak taranmasını önermektedir.²⁸

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda en önemli mortalite sebeplerinden biridir. Nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek yetmezliğidir. Gelişmiş ülkelerde görülen ciddi böbrek yetmezliğinin en sık sebebi diyabetik nefropatidir.²⁹ Kronik böbrek hastalığına (KBH) gidişi önlemede hastalarda yıllık olarak glomerüler filtrasyon hızının, spot idrarda mikroalbumin ve protein atılımının takip edilmesi; her vizitte kan basıncının ölçülmesi önerilmektedir.

Diyabetik retinopati erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir. Diyabetik retinopati nonproliferatif ve proliferatif olmak üzere iki gruba ayrılır. Tedavi ve önlemede temelde kan şekeri regülasyonu, uygun kan basıncı hedefi, antiplatelet tedavi, aldoz redüktaz inhibitörleri, laser fotokoagülasyon ve vitrektomi yer alır.³⁰ 10 yaşından büyük tip 1 DM hastalarında tanıyı takiben 5 yıl sonra, tip 2 DM hastalarında ise tanı anında olmak üzere ilk göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Eğer ilk muayenede diyabetik retinopati saptanmazsa yıllık olarak takibi devam etmelidir. Mikroalbuminüri saptanan hastalarda diyabetik retinopati riski daha yüksek olduğundan göz dibi muayenesi daha sık yapılmalıdır.

Diyabetik nöropati, diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonlarından biridir. Sinir sistemindeki farklı bölgeleri etkileyerek vücuttaki sinirlerin aktivitesinde bozulmaya neden olur. Periferik ve/veya otonomik tutulumlara bağlı semptomlara yol açabilir. Diyabetik periferik nöropatinin erken belirtileri genelde uyuşma, karıncalanma gibi disesteziyakınmalardır, bu ince liflerin tutulumu ile ilişkilidir. Kalın lifler tutulduğunda ise uyuşukluk ve duyu kaybı gibi semptomlar ortaya çıkar. Duyu kaybı distal sensörimotor polinöropatinin varlığını gösterir ve diyabetik ayak yarası için de risk faktörü oluşturur. Diyabetik nöropatilerin yaklaşık %75'ini distal simetrik polinöropati oluşturur. Otonomik nöropati ise ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, dispepsi, kabızlık, diyare, fekal inkontinans gibi gastrointestinal semptomlar, erektil disfonksiyon, mesane fonksiyonunda bozukluklar, hipoglisemiye algılayamama gibi otonomik semptomlarla ortaya çıkabilir.^{31,32} Yine 10 yaşından büyük tip 1 DM hastalarında tanıyı takiben 5 yıl sonra, tip 2 DM hastalarında ise tanı anında olmak üzere nöropati semptomları sorgulanmalı ve monofilamen testi ile duyu muayenesi yapılmalıdır. Nöropati taramasının da yıllık olarak yapılması önerilmektedir.

Diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri de diyabetik ayak yarasıdır. Diyabetik hastaların yaklaşık dörtte biri hayatlarının bir döneminde ayak sorunu yaşarlar. Etiyolojide nöropati, periferik arter hastalığı, travma, enfeksiyon, ayakta yapısal anatomik bozukluklar, kötü ayak bakımı, diyabet süresinin 10 yıldan uzun olması, glisemik kontrolün kötü olması gibi faktörler yer alır.³³ Diyabetik ayak yaraları tedavi maliyetini arttırmanın yanı sıra hastaların yaşam kalitesinde azalmaya, amputasyonlara, hastanede yatışa ve hastane yatış sürelerinin uzamasına neden olmaktadır.³⁴ Bu nedenle hastalara ayak bakımı eğitimlerinin verilmesi ve diyabetik ayak yaralarını önleyici tedbirlerin alınması oldukça önemlidir.³⁵

2.4.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisi

Diyabetin her aşamasında en önemli tedavi; yaşam tarzı değişiklikleridir.

Yaşam tarzı değişiklikleri diyabetik hastalar için kan şekeri regülasyonunun yanı sıra diğer tüm risk faktörleri; dislipidemi, kan basıncı regülasyonu açısından da oldukça önemli bir rol oynamaktadır.

Diyet önerileri, diyabet gelişiminde, diyabet komplikasyonlarının takip ve tedavisinde olmazsa olmaz kısımdır.³⁶ Kalori ihtiyacına ve yaşam tarzına göre

ayarlanmış diyet düzenlenmelidir. Yine hastaların düzenli egzersiz yapması hem kan şekeri regülasyonunu kolaylaştırır hem de kilo kaybı ile insülin direncinin azalmasını sağlar. Diyabette artan ASKVH riski nedeniyle sigarayı bırakma da en önemli yaşam tarzı değişikliğidir.

Yaşam tarzı değişikliği yanında tip 2 diyabet varlığında farmakolojik tedavide oral antidiyabetik ajanlar ve insülin tedavisi bulunmaktadır.

2.4.4.1. İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM hastalarında, gebelerde ve oral antidiyabetik tedavi ile glisemik kontrol sağlanamayan, endojen insülin sekresyonu yetersiz T2DM hastalarında insülin tedavisi kullanılmaktadır. Günümüzde insülin tedavileri, fizyolojik salınım fazlarını taklit etmek üzere geliştirilmiş olup kısa, orta ve uzun etkili türleri mevcuttur.

Kullanılan insülin tipleri ve etki profilleri Tablo 2’de anlatılmıştır.³⁷

Tablo 2. İnsülin tipleri ve etki süreleri³⁷

İnsülin Tipi	Etki Başlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi	Görünüm
HIZLI ETKİLİ				
Lispro U100&U200	<15 dk	30-90 dk	3-5 saat	Berrak
Biyobenzer İnsülin Lispro U100	<15 dk	30-90 dk	3-5 saat	Berrak
Glulisin	15-30 dk	30-60 dk	4 saat	Berrak
Aspart	<15 dk	1-3 saat	3-5 saat	Berrak
Çok hızlı etkili Aspart**	4 dk	30-90 dk	3-5 saat	Berrak
Regüler İnhaler İnsülin**	< 5 dk	20-40 dk	3 saat	Toz
KISA ETKİLİ				
Regüler U100	30-60 dk	2-4 saat	5-8 saat	Berrak
ORTA ETKİLİ				
Regüler U500**	30 dk	2-4 saat	< 24 saat	Berrak
NPH	1-2 saat	4-10 saat	>14 saat	Bulanık
UZUN ETKİLİ				
Detemir	3-4 saat	6-8 saat (piksiz)	20-24 saat	Berrak
Glarjin U100	90 dk	Piksiz	24 saat	Berrak
Biyobenzer İnsülin Glarjin U100	90 dk	Piksiz	24 saat	Berrak
Glarjin U300	90 dk	Piksiz	< 36 saat	Berrak
Deglutec U100&U200**	30-60 dk	Piksiz	< 42 saat	Berrak
KARIŞIM				
NPH/Reg 70/30	30 dk	2-4 saat	14-24 saat	Bulanık
NPA/Asp 70/30	6-12 dk	1-4 saat	18-24 saat	Bulanık
NPL/Lis 75/25	15-30 dk	30-150 dk	14-24 saat	Bulanık
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15-30 dk	30-180 dk	14-24 saat	Bulanık
NPA/Asp 30/70**	10-20 dk	1,6-3,2 saat	14-24 saat	Bulanık
Deg7Asp 70/30***	14-72 dk	2-3 saat	> 24 saat	Berrak

** : Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır. *** : Diğerlerinden farklı olarak etki süresi daha uzundur, koformülasyondur. NPH: Notral Protamin Hagedorn; Reg: Regüler; NPA: Notral

2.4.4.2. Oral Antidiyabetik Tedavisi

T2DM tedavisinde, beta hücre rezervinin yeterli olduğu düşünölen hastalara, kontrendikasyon mevcut değılse, oral antidiyabetik tedavi verilir. Farklı gruplardan oral antidiyabetik ilaçlar kombine olarak kullanılabilir. Kombine ilaçlar piyasada hazır preparatlar olarak da bulunmaktadır.³⁸

Oral antidiyabetik ilaçlar grubunda;

- Biguanidler,
- Sülfonilüreler (SU'lar),
- Tiazolidindionlar (TZD'ler),
- Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGI'ler),
- Glinidler,
- Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistleri,
- Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4i) ve
- SGLT2 inhibitörleri bulunmaktadır.^{39,40}

ADA 2022 kılavuzunda ilk tedavi seçiminde hastanın eşlik eden komorbiditelerinin varlığı ile hasta merkezli maliyet etkin tedavi seçimi önerilmektedir. Farmakolojik tedavinin yanında kapsamlı yaşam tarzı değışikliği bulunmalı ve kontrendike bir durum yoksa genellikle metforminin ilk sırada verilmesi önerilmektedir.

ASKVH olan ya da ASKVH açısından yüksek riske sahip olan, kalp yetersizliği olan ve kronik böbrek hasarı olan hastalarda başlangıç HBA1C' den ve HBA1C hedefinden bağımsız olarak SGLT2-İ kullanımını önerilmektedir.⁷

ASKVH /ASKVH açısından yüksek riske sahip, kalp yetmezliği, kronik böbrek hasarı olan hastalarda:		
Temel HBA1C, bireyselleştirilmiş HBA1C hedefi veya metformin kullanımından bağımsız olarak tavsiye edilir:		
+ ASKVH /ASKVH açısından yüksek riske sahipse; GLP1 reseptör agonistleri ya da SGLT2-İ	+ Kalp yetersizliği varsa; SGLT2-İ	+ Kronik böbrek hasarı varsa; KBH ve albuminüri birlikteyse: SGLT2-İ progresyonu azaltır Albuminüri olmadan KBH varsa: KV riski azaltmak için SGLT2-İ ya da GLP1 reseptör agonistleri

Şekil 1. ADA 2022 kardiyovasküler hastalıklar risk yönetimi⁷

Bu çalışmanın konusu SGLT2 inhibitörlerini içerdiği için bundan sonraki bölümde bu konuya yer verilecektir.

2.5. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri

SGLT2' nin inhibisyonu, insülinle ilişkili olmayan özellikleri ve daha az yan etkisi nedeniyle T2DM tedavisinde yepyeni bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir.⁴¹

Elma ağacı kökünün kabuğundan elde edilen *phlorizin* isimli maddeden üretilen SGLT2-İ'leri 'Gliflozinler' veya 'glukoretikler' diye de adlandırılırlar. Böbrek proksimal tübülusunda SGLT2 inhibisyonuna yol açıp böbrekten glukoz geri emilimini azaltır böylece idrarla glukozun atılımını artırır. Ülkemizde SGLT2-İ'lerden dapagliflozin ve empagliflozin bulunmaktadır.⁴

Tablo 3'te SGLT2-İ ve dozları belirtilmiştir.⁴²

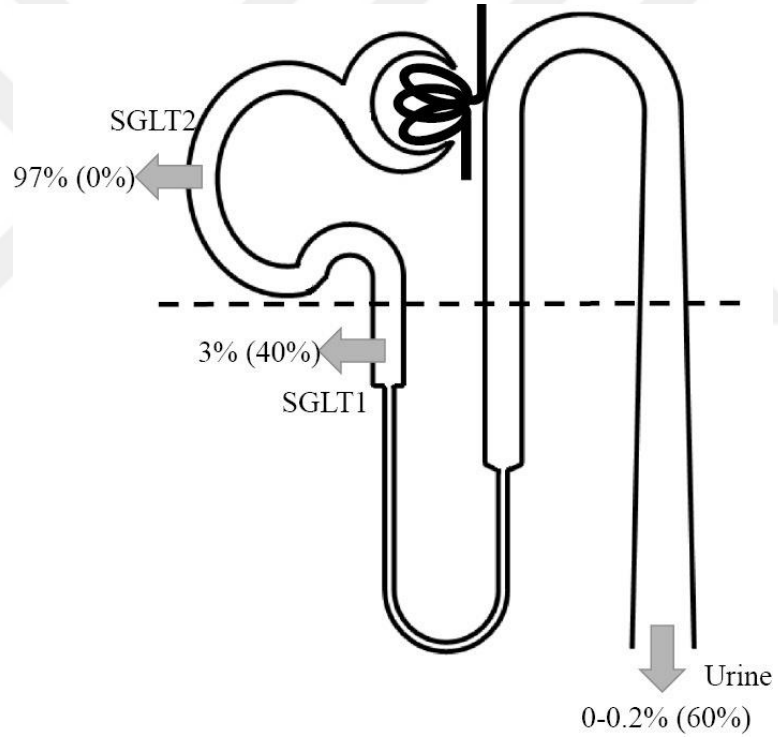
Tablo 3. SGLT2-İ ve kullanım dozları⁴²

JENERİK ADI	TİCARİ FORMU	GÜNLÜK DOZ	ALINMA ZAMANI
Canagliflozin*	100-300 mg tablet	100-300 mg	Günde 1 kez, tercihen kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	10 mg tablet	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin	10-25 mg tablet	10-25 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız

*: Ülkemizde ruhsatlı değildir.

2.4.1. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması

SGLT2 böbrek proksimal tübülüslerinden eksprese edilir. SGLT1 ise geç proksimal tübüllerde lokalizedir. SGLT2 ekspresyonu pankreatik adacıkların alfa hücreleri haricinde, böbreklere sınırlıdır. Diğer dokularda ekspresyonu yok denecek kadar azdır. Proksimal tübüldeki glomerüler filtrattan glukozun yeniden emilmesinden sorumlu bir zar proteinidir. SGLT1 ise beyin, kalp ve barsak gibi birçok organda da bulunur. SGLT2, sodyum potasyum ATPaz (Na-K ATPaz) tarafından üretilen bazal sodyum (Na) konsantrasyon gradyanını kullanır ve aynı anda Na ve glukozu 1:1 oranında taşır; SGLT1 ise Na ve kalan glukozu 2:1 oranında taşır.⁴³ SGLT1 ve SGLT2 yerleşimleri Şekil 2’de görülmektedir.³⁹ SGLT2 aracılıklı glukoz emilimi ise şekil-3’te görülmektedir.⁴⁴



Şekil 2. SGLT1 ve SGLT2 yerleşimi³⁹



Şekil 3. SGLT2 aracılığı ile glukoz Emilimi⁴⁴

SGLT2'nin inhibisyonuyla glukozun geri Emilimi inhibe edilir. Böylece üriner glukoz atılımı arttırılarak kan glukozu düşürülür. Bu etki kan glukoz düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile doğrudan ilişki içerisindedir. SGLT2 inhibitörü başlandıktan sonra kan glukoz düzeyi düştükçe üriner atılımı da azalır, böylece hipoglisemi riski azalır.⁴⁵ Etki mekanizmasına bakıldığında insülininden bağımsız bir etkisi olduğu bu sebeple de insülin salınımını arttırmadığı görülür. Hatta tam tersi olarak glukotoksisteyi azaltıp belki de beta hücrelerinin fonksiyonunu iyileştirebilir.⁴⁶

SGLT2-İ ile hem glukoz hem de insülin seviyeleri azalır. Böylece karaciğerde *de novo* lipit sentezi azalır. Kan glukagon düzeylerinin de artmasıyla hepatik keton üretimi ve karbonhidrattan yağ metabolizmasına geçiş artar.^{47,48}

SGLT2 inhibisyonuyla glukozun Emilimi ile birlikte sodyumun geri Emilimi de inhibe olur. Böylece distal tübüle geçen sodyum konsantrasyonu artar ve tübüloglomerüler *feedback* aktive olur. Böylece afferent arteriyolde vazokonstriksiyon gerçekleşir, bunun sonucunda da hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç azalır. Bu durumun renoprotektif etkisi de olabileceği düşünülmektedir.⁴⁹ Buradaki natriüretik ve diüretik etki loop diüretiklerinden farklıdır. İnterstisyel alandaki sıvının kaybı intravasküler alandaki sıvıya oranla iki kat daha fazladır.⁵⁰

Yine SGLT2 inhibitörlerinin miyokarda bulunan sodyum/hidrojen (Na/H) kanalına bağlanarak inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu inhibisyon ile miyokard sitoplazmasındaki sodyum (Na) ve kalsiyum (Ca) azalır, mitokondriyal kalsiyum ise artar. Böylece miyokard üzerinde doğrudan koruyucu etki de yapar.⁵¹

2.4.2. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörlerinin Avantajları

Glisemik kontrol dışında başlıca avantajları; kilo kaybı sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması, ılımlı derecede kan basıncını düşürmesi, renoprotektif ve kardiyoprotektif etkileridir.

2.4.3. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörlerinin Dezavantajları

SGLT2-İ kullanımında birtakım dezavantajlar da mevcuttur. Görece daha sık görülen dezavantajlar arasında genital yol ve üriner yol enfeksiyonları, volüm azalmasına bağlı hipotansiyon, senkop, dehidratasyon yer alır. Daha az sıklıkla; diyabetik ketoasidoz/öglisemik ketoasidoz, akut böbrek yetersizliği, amputasyonlar, *fournier gangreni*, mesane kanseri ve hipoglisemi de görülebilir.⁴

Genital yol enfeksiyonlarındaki artış kadınlarda daha sık olmakla birlikte genelde hafif orta seyirlidir. Kadınlarda vajinit, erkeklerde balanit görülebilir.⁵²

SGLT2-İ etki mekanizmalarında da anlatıldığı gibi natriürez etkisi ile bir miktar volüm deplesyonuna yol açmaktadır. Bu da özellikle antihipertansif ya da diüretiklerin kullanımının olduğu durumlarda hipotansiyona meyil yaratmaktadır. Bu ilaçların birlikte kullanımında hipotansiyon açısından dikkat edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Özellikle monoterapide SGLT2-İ' nin hipoglisemi riski oldukça düşüktür. Ancak beraberinde insülin ya da insülin segretegog kullanımı hipoglisemi için risk oluşturabilir.

2.4.4. Sodyum Glukoz Ko-transporter2 İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları

- GFR < 45 mL/dk/1,7 altındayken
- Tip 1 diyabette
- Gebelik ve laktasyonda
- Ciddi üriner ve genital enfeksiyonda kullanımı önerilmemektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 6 Kasım 2020 tarihli 105 numaralı toplantısında alınan 20 numaralı karar sonucunda onaylanmıştır. Kasım 2020 tarihi ile Mayıs 2021 tarihi arasında Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran yeni tanı Tip2 DM hastaları dahil edilerek gözlemsel prospektif bir tez çalışması olarak yürütülmüştür.

3.1. Hasta Seçimi

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar içerisinde henüz Tip2 DM tanısı alan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

- Yeni tanı Tip2 DM
- HBA1C % 6-8 arasında
- 80 yaşın altında
- GFR>60 mL/dk/1,7

Dışlanma kriterleri:

- Tip1 DM
- Daha önce DM tanısı almış ve oral antidiyabetik ya da insülin kullanmış hastalar
- 80 yaşın üstündeki hastalar
- GFR<60 mL/dk/1,7
- Malignensisi olanlar
- Gebeler
- Emzirenler
- Üriner ya da genital enfeksiyonu olanlar

Polikliniğimize başvuran ve belirtilen kriterlere uygun hastalara çalışma anlatılmış ve aydınlatılmış onamları alındıktan sonra boy (cm), kilo (kg), vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2), bel çevresi (cm), sistolik ve diyastolik kan basınçları (KB) (mm/Hg) kaydedilmiştir. Hastaların vücut analizleri (Fat %) polikliniğimizde bulunan TBF-300

modelli 06070150 seri numaralı TANITA cihazı ile kaydedilmiştir. Her hasta için belirtilen biyokimyasal kan parametreleri, spot (anlık) idrar tetkikleri ve transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapılmıştır. Tüm bu parametreler her hasta için başlangıçta, 3. ayda, 6. ayda yapılmıştır.

3.2. Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda 8 saat açlık sonrası alınan venöz kanda;

- Açlık glukozu (mg/dl)
- Glikozillenmiş hemoglobin-A (HBA1C) (%)
- Tiroid sitümulan hormon (TSH) (mIU/L)
- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (mg/dl)
- Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) (mg/dl)
- Total kolesterol (TK) (mg/dl)
- Trigliserit (mg/dl)
- Kan üre azotu (BUN) (mg/dl)
- Kreatinin (mg/dl)
- GFR (mL/dk/1,7)
- Fosfor (mg/dl)
- Kalsiyum (mg/dl)
- Ürik asit (mg/dl)
- Albümin (g/l)
- Total protein (g/l) değerlerine bakılmıştır.

Hastalardan genital bölge temizliği sonrası orta akım idrardan ise;

- Tam idrar tetkiki (idrara yolu enfeksiyonu için)
- Spot idrarda protein (mg/dl)
- Spot idrarda fosfor (mg/dl)
- Spot idrarda ürik asit (mg/dl)
- Spot idrarda kreatinin (mg/dl) değerlerine bakılmıştır.

Hastaların üriner sistem enfeksiyonunun varlığını kabul etmek için semptomatik sorgulamanın yanında bakılan tam idrar tetkikinde şu kriterlerin varlığı kullanılmıştır:

- Kadın cinsiyet için her sahada 5'ten fazla lökositin varlığı, erkek cinsiyet için her sahada 3'ten fazla lökositin varlığı
- Lökosit esteraz pozitifliği
- Nitrit pozitifliği
- Bakteri, maya, mantar görülmesi

Spot idrarda protein atılımı idrar proteinin (mg) idrar kreatinine (mg) oranı ile, fosfor atılımı idrar fosforunun (mg) idrar kreatinine (mg) oranı ile, ürik asit atılımı ise idrar ürik asitinin (mg) idrar kreatinine (mg) oranı ile hesaplanmıştır.

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

Her hasta için Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda GE Healthcare markalı VIVID E95 model AU01945 seri numarasına sahip cihazın 3 MHz sektör probu ile parasternal uzun akstan transtorasik ekokardiyografik inceleme yapılmıştır. İncelemede M Mode kullanılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) (%), sol atrium çapı (mm), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSS) (mm), sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) (mm), interventriküler septum kalınlığı (IVSD) (mm) ölçülmüştür.

3.4. İstatistiksel İnceleme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlenmiştir. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher exact testi kullanılmıştır. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Laboratuvar parametrelerinde tekrarlanan ölçümleri çözümlemede Repeated measures testinde Wilks' Lambda yöntemine başvurulmuştur. Laboratuvar bulgularının gruplar arasındaki farklılığın incelenmesinde başlangıç, 3. ay ve 6. ayını çözümlemede Wilcoxon rank testine başvurulmuştur. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Kasım 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında T2DM tanısı alan 43 hasta dahil edildi. Covid pandemisi nedeniyle 6 hasta takipten çıkarıldı, 1 hasta ise çalışma sürecinde feokromasitoma tanısı alması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Hastalardan 16 (% 44,4)'sı kadın, 20 (% 55,6)'sı ise erkekti. Hastalardan 22 (% 61,1)'sine dapagliflozin, 14 (% 38,9)'üne ise empagliflozin ilacı başlandı. Hastaların yaş ortalamaları $53,4 \pm 7,9$ yıldır. Demografik özelliklere Tablo 4'te yer verilmiştir.

Tablo 4. Demografik özellikler

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	16	44,4
Erkek	20	55,6
İlaç		
Dapagliflozin	22	61,1
Empagliflozin	14	38,9
	Ort±ss	Med (Min-Maks)
Yaş	53,4±7,9	53 (40-71)

Ort: Ortalama, ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Çalışmamızda SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin ve empagliflozin) verilen hastaların 3. ay ve 6. aydaki kilo, bel çevresi, VKİ, Fat % değerlerinin başlangıçtaki değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Hastaların 6. ay kilo, bel çevresi, VKİ ve Fat % değerlerinin 3. aya göre daha düşük olması da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Hastaların 3. ay sistolik KB değerlerinin başlangıç değerinden anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Hem sistolik hem diyastolik kan basınçlarının ise 6. ay değerlerinin başlangıç değerlerine göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Hastaların 6. ay kilo, bel çevresi, diyastolik KB, VKİ, Fat % değerlerinin, 3. aya göre anlamlı daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Tüm hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay metabolik bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların başlangıç, 3.ay ve 6.ay metabolik bulguları arasındaki farklılıklar

	Başlangıç	3. Ay	6. Ay				
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	p1	p2	p3	p4
Kilo (kg)	88,2±13,2	83,9±12,1	81,5±11,7	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
Bel çevresi (cm)	108,9±10,2	101,6±12,4	100,3±10,6	<0,001**	<0,001**	<0,001**	0,003**
Sistolik KB (mmHg)	140,7±16,7	130,4±14,1	127,9±12,7	<0,001**	0,006**	<0,001**	0,070
Diastolik KB (mmHg)	87,5±14,2	83,2±10,0	78,1±10,3	<0,001**	0,056	0,001**	0,011*
VKİ (kg/m ²)	32,3±6,1	30,8±5,6	29,7±5,2	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**
Fat %	33,7±12,3	30,8±10,9	29,3±9,7	0,002**	<0,001**	<0,001**	0,004**

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, p1: Repeated measures test, p2: başlangıç-3.ay, p3: başlangıç-6.ay, p4: 3.ay-6.ay, p2-p4: Wilcoxon rank test

Tüm hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde; 3. aydaki glukoz, HBA1C, kalsiyum, ürik asit değerlerinin, başlangıç bulgularına göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). HDL, total protein değerleri ise 3. ayda, başlangıç bulgularına göre anlamlı daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Yine 6. ayda da glukoz, HBA1C, kalsiyum, ürik asit bulgularının başlangıca göre anlamlı daha düşük olduğu ($p<0,05$); HDL, total protein bulgularının ise başlangıç bulgularına göre anlamlı daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

BUN değerinin 3. ay ve 6. ayda başlangıca göre anlamlı daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Yine BUN değerine bakıldığında 6. ayda da 3. aya göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Tüm hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay biyokimyasal parametreleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay laboratuvar bulguları arasındaki farklılıklar

	Başlangıç	3. Ay	6. Ay				
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	p1	p2	p3	p4
Glukoz (mg/dl)	147,1±41,4	120,8±20,7	117,4±23,2	<0,001**	<0,001**	<0,001**	0,064
HBA1C (%)	7,1±0,8	6,49±0,6	6,42±0,5	<0,001**	<0,001**	<0,001**	0,308
TSH (mIU/L)	1,84±1,1	1,77±1,2	1,65±0,9	0,389	0,400	0,400	0,523
HDL (mg/dl)	49,2±9,5	52,7±9,2	52,1±9,4	0,038*	0,017*	0,042*	0,985
LDL (mg/dl)	121,7±35,6	111,3±39,3	112,1±36,2	0,141	0,092	0,272	0,961
TK (mg/dl)	204,8±43,9	198,0±51,3	201,2±49,6	0,565	0,359	0,896	0,483
Trigliserid (mg/dl)	210,7±134,3	169,4±66,6	169,6±78,5	0,025*	0,658	0,058	0,590
BUN (mg/dl)	11,9±4,0	14,1±4,3	15,3±5,3	<0,001**	0,001**	<0,001**	0,031*
Kreatinin (mg/dl)	0,71±0,15	0,71±0,1	0,72±0,14	0,581	0,915	0,779	0,360
GFR (mL/dk/1,7)	103,0±11,8	100,2±10,9	100,8±10,3	0,307	0,255	0,258	1,000

Tablo 6'nın devamı

Fosfor (mg/dl)	3,44±0,6	3,52±0,6	3,47±0,6	0,805	0,674	0,993	0,246
Kalsiyum (mg/dl)	9,56±0,5	9,4±0,5	9,37±0,4	0,012*	0,028*	0,012*	0,536
Ürik asit (mg/dl)	4,95±0,9	4,45±0,8	4,56±1,2	0,053	<0,001**	0,012*	0,789
Albümin (g/l)	42,3±3,4	42,2±2,6	42,7±2,8	0,565	0,609	0,859	0,134
Total Protein (g/l)	71,8±4,8	75,1±5,8	75,5±5,6	<0,001**	<0,001**	<0,001**	0,523

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, p1: Repeated measures test, p2: başlangıç-3.ay, p3: başlangıç-6.ay, p4: 3.ay-6.ay, p2-p4: Wilcoxon rank test

Tüm hastaların idrar parametrelerine bakıldığında idrar fosfor, ürik asit, protein atılımında başlangıç değerleri ile 3. ay ve 6. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı. Üriner sistem enfeksiyonunda da 3. ay ve 6. ayda anlamlı artış görülmedi.

Tüm hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay idrar parametreleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay idrar bulguları arasındaki farklılıklar

	Başlangıç Ort±ss	3. Ay Ort±ss	6. Ay Ort±ss	p1	p2	p3	p4
ÜSE	0,0±0,0	0,06±0,2	0,03±0,16	0,324	0,157	0,317	1,000
İdrar fosfor (mg/dl)	540,9±626,2	522,2±437,2	460,2±459,9	0,530	0,831	0,174	0,106
İdrar ürik asit (mg/dl)	519,8±245,8	474,9±163,9	457,9±181,1	0,132	<0,001**	<0,001**	0,900
İdrar protein (mg/dl)	114,9±69,0	112,4±70,2	100,5±56,5	0,201	0,169	0,081	0,066

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, p1: Repeated measures test, p2: başlangıç-3.ay, p3: başlangıç-6.ay, p4: 3.ay-6.ay, p2-p4: Wilcoxon rank test

Tüm hastaların EKO incelemelerine bakıldığında SVSSÇ ($p=0,025$) değerlerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ay arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Tüm hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay EKO parametreleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların başlangıç, 3. ay ve 6. ay EKO bulguları arasındaki farklılıklar

	Başlangıç Ort±ss	3. Ay Ort±ss	6. Ay Ort±ss	p1	p2	p3	p4
EF (%)	63,6±2,5	63,9±2,5	64,1±2,5	0,074	0,120	0,097	0,673
Sol atrium (mm)	35,2±3,4	35,3±3,1	35,4±3,0	0,903	0,728	0,909	0,729
SVDSÇ (mm)	44,7±2,9	45,3±3,2	44,9±3,0	0,689	0,025*	0,760	0,071
SVSSÇ (mm)	27,3±2,6	27,4±3,2	26,8±2,3	0,025*	0,857	0,029*	0,022*
IVSD (mm)	10,4±1,4	10,2±1,2	10,2±1,1	0,058	0,197	0,059	0,332

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, p1: Repeated measures test, p2: başlangıç-3.ay, p3: başlangıç-6.ay, p4: 3.ay-6.ay, p2-p4: Wilcoxon rank test

Çalışmamızda SGLT2-İ grubundan her iki ilaç da kullanıldığından bu iki ilacın kıyaslamasına da değinilmiştir. Her iki ilaç grubunun da yaş ortalaması benzerdi. Dapagliflozin ve empagliflozin verilen hastaların dağılımlarına Tablo 9'da yer verilmiştir.

Tablo 9. İlaç grupları ile cinsiyet ve yaş bulguları dağılımı

Birim	Dapagliflozin (n=21)	Empagliflozin (n=14)	p^c
Cinsiyet			
Kadın	13 (59,1)	3 (21,4)	0,027*
Erkek	9 (40,9)	11 (78,6)	
	Dapagliflozin (n=21)	Empagliflozin (n=14)	p^b
Yaş	53,9±8,4	52,6±7,5	0,603

* $p < 0,05$, c: Ki-kare test, b: Mann whitney u test

Dapagliflozin başlanan hastaların başlangıç kilo ortalamaları 89,2 kg; empagliflozinin ise 86,5 kg idi. Başlangıçta VKİ ise dapagliflozinde 32,9 kg/m²; empagliflozinde 31,5 kg/m² idi. Başlangıç açlık glukoz değerleri dapagliflozin başlanan hastalarda 145,1 mg/dl; empagliflozinde 150,2 mg/dl idi. HBA1C değeri ise dapagliflozinde % 7,19 empagliflozinde % 6,94 idi. Dapagliflozin alanların başlangıç HDL düzeyleri 48,9 mg/dl LDL düzeyleri 128,6 mg/dl; empagliflozinde ise HDL 49,5 mg/dl, LDL 111,5 mg/dl idi.

3. ay açlık glukoz değerleri dapagliflozin başlanan hastalarda 124,9 mg/dl; empagliflozinde 114,4 mg/dl idi. HBA1C değeri ise dapagliflozinde % 6,52 empagliflozinde % 6,44 idi. Her iki ilacın başlangıç, 3. ay ve 6. ay bulguları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Her iki ilacın başlangıç, 3. ay ve 6. ay bulguları

Birim	BAŞLANGIÇ		p	3. AY		p	6. AY		p
	Dapagliflozin	Empagliflozin		Dapagliflozin	Empagliflozin		Dapagliflozin	Empagliflozin	
	(n=22)	(n=14)		(n=22)	(n=14)		(n=22)	(n=14)	
	Ort±ss Med (Min-Maks)	Ort±ss Med (Min-Maks)		Ort±ss Med (Min-Maks)	Ort±ss Med (Min-Maks)		Ort±ss Med (Min-Maks)	Ort±ss Med (Min-Maks)	
Kilo (kg)	89,2±14,3 85,4 (66-107,4)	86,5±11,6 87,5 (67,7-103,4)	0,516	84,5±13,4 82 (60-103)	82,8±10,3 82,1 (65,8-101)	0,685	81,4±12,8 83 (57-97)	81,7±10,3 80 (65-100)	0,987
Bel çevresi (cm)	109,6±10,0 108 (93-130)	107,8±10,9 107,5 (91-127)	0,603	100,6±13,6 99 (65-124)	103±10,6 104,5 (86-125)	0,709	99,1±11,0 98 (81-122)	102,0±10,1 102,5 (86-120)	0,479
Sistolik KB (mmHg)	142,7±12,7 145 (120-160)	137,5±21,7 130 (110-180)	0,263	131,6±14,9 130 (100-0165)	128,6±12,8 127,5 (110-150)	0,542	128,9±13,2 130 (110-160)	126,4±12,2 130 (100-150)	0,835
Diastolik KB (mmHg)	89,1±13,3 90 (70-120)	85±15,6 85 (60-120)	0,425	82,9±10,7 80 (70-110)	82,1±9,2 80 (70-100)	0,724	78,8±11,6 80 (60-110)	77,1±8,3 80 (60-90)	0,915
VKI (kg/m ²)	32,9±6,3 31,8 (22,1-44,8)	31,5±5,8 30,7 (24-46,2)	0,537	31,1±5,8 29,8 (21,9-41,8)	30,4±5,6 30 (23,3-45,4)	0,770	29,8±5,3 29,5 (21,5-40,9)	29,5±5,3 27,9 (23,7-43,3)	0,920
Fat %	36,7±12,9 38,6 (12-62,1)	29,7±10,5 27 (18,2-50,8)	0,094	32,8±11,3 33,5 (10-47,3)	28,1±10,0 25,8 (15,8-49,2)	0,190	31,3±9,8 32,4 (13,6-43,5)	26,7±9,3 24,2 (15-47,5)	0,177
Glukoz (mg/dl)	145,1±30,8 141 (101-203)	150,2±55,4 134,5 (77-280)	0,871	124,9±24,3 119 (87-176)	114,4±11,6 111 (92-134)	0,223	120,7±26,8 113 (76-201)	112,6±16,3 115 (84-143)	0,637
HBA1C (%)	7,19±0,8 7,2 (6-8,6)	6,94±0,7 6,75 (6,1-8,9)	0,371	6,52±0,7 6,4 (5,6-8,4)	6,44±0,5 6,3 (5,5-7,3)	0,987	6,5±0,5 6,4 (5,7-8,0)	6,3±0,3 6,3 (5,7-6,8)	0,272
TSH (mIU/L)	2,1±1,2 2 (0,45-4,2)	1,46±0,7 1,31 (0,69-2,99)	0,109	2,07±1,4 1,86 (0,5-5,7)	1,29±0,6 1,32 (0,4-2,52)	0,148	1,85±1,1 1,37 (0,5-4,33)	1,36±0,6 1,39 (0,39-2,54)	0,380
HDL (mg/dl)	48,9±9,1 46 (39-69)	49,5±10,4 51 (34-68)	0,762	53,2±9,7 54 (37-73)	51,9±8,8 52 (38-68)	0,661	52,9±9,8 54 (38-74)	51,0±9,2 52 (38-68)	0,390
LDL (mg/dl)	128,6±29,5 126 (82-190)	111,5±42,2 103 (40-174)	0,189	117,4±39,2 117 (52-230)	102,3±39,1 110 (38-152)	0,439	118,7±37,3 116 (43-220)	102,8±33,6 109 (48-152)	0,255
TK (mg/dl)	213±38,0 213 (166-317)	192,5±50,4 183,5 (107-281)	0,143	206,1±53,8 204 (111-359)	185,9±46,7 191 (123-264)	0,304	212,3±48,0 202 (140-353)	185,4±49,2 185 (109-281)	0,189
Trigliserid (mg/dl)	214,2±130,9 171 (92-633)	205,5±143,9 164,5 (62-604)	0,567	177,5±67,9 180 (60-313)	157,1±64,9 157 (59-300)	0,337	177,9±63,6 175 (71-300)	157,7±97,2 149 (54-381)	0,263
BUN (mg/dl)	11,6±3,1 11,3 (6,4-18)	12,4±5,3 11,3 (7,1-28,2)	0,974	14,2±4,6 13 (8-25)	13,9±4,1 14 (8,2-23,5)	0,961	15,4±4,9 14,8 (9-26)	15,2±5,9 14,4 (5,5-29,5)	0,893
Kreatinin (mg/dl)	0,68±0,2 0,64 (0,45-1,0)	0,75±0,1 0,78 (0,46-0,88)	0,080	0,7±0,2 0,66 (0,45-1,18)	0,74±0,1 0,77 (0,47-0,85)	0,088	0,71±0,2 0,7 (0,47-1,24)	0,74±0,1 0,75 (0,5-0,9)	0,218
GFR (mL/dk/1,7)	102,9±13,6 102,5 (69-131)	10,3,2±8,7 99,5 (94-119)	0,638	98,4±12,2 100,5 (66-121)	103,1±8,0 101,5 (93-115)	0,371	99,1±11,3 100 (62-120)	103,5±8,3 99,5 (93-118)	0,438

Tablo 10'un devamı

Fosfor (mg/dl)	3,36±0,6 3,3 (2,4-4,87)	3,58±0,6 3,52 (2,55-4,67)	0,346	3,54±0,6 3,55 (2,4-4,6)	3,5±0,49 3,5 (2,7-4,4)	0,909	3,54±0,6 3,6 (2,1-4,6)	3,36±0,5 3,34 (2,5-4,3)	0,280
Kalsiyum (mg/dl)	9,49±0,4 9,53 (8,6-10,1)	9,66±0,5 9,65 (8,5-10,5)	0,268	9,4±0,5 9,5 (8,3-10,2)	9,3±0,5 9,5 (8,2-10,5)	0,493	9,34±0,4 9,4 (8,5-10)	9,4±0,4 9,45 (9-10)	0,735
Ürik asit (mg/dl)	4,85±0,9 4,8 (3,1-6,8)	5,11±0,9 4,95 (3,9-7,8)	0,526	4,52±0,9 4,7 (2,9-5,8)	4,34±0,7 4,5 (3,1-5,6)	0,371	4,46±1,2 4,4 (1,8-6,6)	4,7±1,4 4,6 (3-9)	0,933
Albümin (g/l)	41,6±3,4 41 (35-49)	43,4±3,1 44 (37-48)	0,106	41,4±2,0 41,5 (36-46)	43,5±2,9 44 (39-47)	0,036*	41,8±2,5 42 (37-46)	44,0±2,7 44 (39-49)	0,037*
Total Protein (g/l)	71,0±4,5 69,5 (64-79)	72,9±5,1 72,5 (63-84,4)	0,241	74,9±5,6 74 (67-87)	75,4±6,3 74,5 (64-86)	0,782	74,3±5,7 73 (62-83)	77,3±5,1 78,9 (68-86)	0,156
ÜSE	0,0±0,0 0 (0-0)	0,0±0,0 0 (0-0)	NA	0,09±0,3 0 (0-1)	0,0±0,0 0 (0-0)	0,252	0±0,0 0 (0-0)	0,07±0,3 0 (0-1)	0,221
İdrar fosfor (mg/dl)	652,7±786,9 534,9 (123,7-3969,3)	373,3±149,7 326,2 (193-670,4)	0,051	481,9±202,6 493,7 (141,4-861,5)	579,8±647,4 376,8 (129,4-2726,4)	0,382	428,6±207,1 424,9 (141,7-867,4)	505,2±685,9 290 (129,4-2842,1)	0,345
İdrar ürik asit (mg/dl)	580,9±280,9 540,5 (340,1-1613,4)	428,3±146,5 432 (140,8-643,4)	0,074	516,8±179,9 438,2 (328,9-1038,2)	415,2±119,9 397,6 (227,3+-655,3)	0,093	493,0±198,6 431,6 (210,8-1045,7)	407,9±144,9 370,6 (227,3-698,9)	0,172
İdrar protein (mg/dl)	109,1±54,8 100,9 (39-241,2)	123,5±87,8 101,8 (47,1-387,5)	0,840	110,9±62,2 96,4 (43,2-297,6)	114,4±82,9 94,8 (22,6-368,9)	NA	104,1±62,8 89,9 (41,9-339,1)	95,4±47,9 93,7 (5,1-159,1)	0,861
EF (%)	63,7±2,1 65 (60-65)	63,4±3,1 65 (55-67)	0,957	63,9±1,9 65 (60-65)	64±3,2 65 (55-69)	0,968	64,2±2,0 65 (60-68)	64±3,1 64 (55-68)	0,970
Sol atrium (mm)	35,9±2,8 35,5 (30-44)	34,2±4,2 34,5 (28-42)	0,078	35,7±2,4 34 (30-42)	34,7±3,9 36 (28-41)	0,747	35,7±2,5 35 (30-42)	34,9±3,8 35 (26-42)	0,482
SVDSÇ (mm)	44,7±2,3 44 (42-49)	44,8±3,6 44,5 (38-52)	0,741	45,2±2,5 45 (42-50)	45,4±4,1 45 (38-52)	0,865	44,8±2,3 44 (40-49)	44,9±3,9 45 (36-52)	0,528
SVSSÇ (mm)	27,1±1,9 26,5 (25-32)	27,6±3,3 28 (22-33)	0,366	26,9±1,8 26 (25-32)	28,1±4,6 27,5 (22-38)	0,574	26,5±1,5 26 (24-29)	27,2±3,2 27,5 (23-33)	0,551
IVSD (mm)	10,3±1,3 10 (8-14)	10,5±1,6 10 (7-13)	0,679	10,2±1,2 10 (8-13)	10,3±1,3 10 (7-12)	0,541	10,1±1,1 10 (8-13)	10,2±1,2 10 (7-12)	0,356

* $p<0,05$, NA: p değeri hesaplanamadı.

İki ilacın araştırılan parametrelerde etki farkını görebilmek için tüm parametrelerde delta değeri hesaplandı. Delta değeri bakılan parametrenin 6. ay ile başlangıç değerinin arasındaki fark olarak hesaplandı. Bu şekilde değerlendirildiğinde; kilo ($p=0,037$), bel çevresi ($p=0,003$), VKİ ($p=0,029$) için hesaplanan delta değerinin dapagliflozinde empagliflozine göre anlamlı ölçüde büyük olduğu görüldü. Glukoz, HBA1C, sistolik KB ve diyastolik KB düşürücü etkileri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

İki ilaç için tüm parametrelerde bakılan delta bulguları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. İlaç grupları ile delta laboratuvar bulguları arasındaki farklılıklar

	Dapagliflozin (n=21)	Empagliflozin (n=14)	P
Kilo (kg)	-8,3±4,4	-4,8±3,8	0,037^{*,a}
Bel çevresi (cm)	-10,8±5,1	-5,7±4,9	0,003^{*,a}
Sistolik KB (mmHg)	-13,7±13,7	-11,1±18,2	0,562 ^a
Diyastolik KB (mmHg)	-10,9±15,9	-7,9±13,1	0,400 ^a
VKİ (kg/m ²)	-3,3±1,8	-1,9±1,3	0,029^{*,a}
Fat %	-5,3±8,6	-3,1±5,1	0,790 ^b
Glukoz (mg/dl)	-26,1±27,9	-37,6±51,9	0,814 ^b
HBA1C (%)	-0,72±0,8	-0,65±0,7	0,723 ^a
TSH (mIU/L)	-0,10±0,8	-0,10±0,6	0,986 ^a
HDL (mg/dl)	4,0±9,4	1,5±5,4	0,309 ^a
LDL (mg/dl)	-9,3±36,4	-8,7±34,6	0,986 ^a
TK (mg/dl)	-0,35±34,6	-7,07±26,5	0,270 ^a
Trigliserid (mg/dl)	-39,8±126,9	-47,8±72,9	0,221 ^b
BUN (mg/dl)	3,64±3,65	2,78±4,48	0,698 ^a
Kreatinin (mg/dl)	0,03±0,17	-0,01±0,05	0,328 ^a
GFR (mL/dk/1,7)	-3,42±13,9	0,28±3,6	0,257 ^b
Fosfor (mg/dl)	0,19±0,7	-0,21±0,6	0,061 ^a
Kalsiyum (mg/dl)	-0,18±0,5	-0,26±0,5	0,601 ^a
Ürik asit (mg/dl)	-0,41±0,8	-0,41±1,7	0,762 ^a
Albümin (g/l)	0,19±3,9	0,60±3,4	0,508 ^b
Total Protein (g/l)	3,16±4,3	4,39±6,2	0,566 ^a
ÜSE	0±00	0,07±0,3	0,221 ^b
İdrar ürik asit (mg/dl)	-85,1±278,4	-20,4±87,2	0,600 ^b
İdrar fosfor (mg/dl)	-236,8±800,4	131,9±725,4	0,441 ^b
İdrar protein (mg/dl)	-4,28±55,9	-28,1±71,8	0,327 ^b
EF (%)	0,57±2,1	0,64±1,7	0,526 ^b
Sol atrium (mm)	-0,38±2,9	0,71±2,6	0,395 ^b
SVDSÇ (mm)	0,09±1,3	0,14±2,2	0,929 ^a
SVSSÇ (mm)	-0,71±1,5	-0,42±1,7	0,679 ^a
IVSD (mm)	-0,19±0,7	-0,28±0,7	0,865 ^b

* $p<0,05$, a: bağımsız student test, b: Mann whitney u test

5. TARTIŞMA

T2DM komplikasyonları olan, ciddi mortalite ve morbiditeye sahip ve görülme sıklığı giderek artan kronik bir hastalıktır.²⁹ Bu nedenle tedavi ve yönetimi de sürekli güncellenmektedir. Son yıllarda SGLT2-İ ilaç grubunun avantajları ve dezavantajları da popüler konular arasındadır. Literatür incelendiğinde bu grup ilaçların T2DM tedavisine eklenmesinin metabolik faydalarının yanında kardiyak, renal olumlu etkileri de gösterilmiştir.

T2DM sıklıkla orta ileri yaşta ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görülen bir hastalıktır.⁵³ Çalışmamızda da yaş ortalaması $53,4 \pm 7,9$ yıl olup literatür ile benzerdi. Ancak % 44,4'ü kadın; % 55,6'sı erkek olmasıyla DSÖ'nün verilerinden biraz farklı olup DECLARE-TIMI 58 klinik çalışmasıyla ise benzerdi.⁵⁴

Yapılan çalışmalarda obezitedeki artışın T2DM artışı ile korele olduğu gösterilmiştir. Hu ve arkadaşları yaklaşık on altı yıl seksen beş bin hemşireyi izleyerek obezitenin tek başına T2DM'in önemli bir parametresi olduğunu ve VKİ 35 kg/m^2 ve üzerinde olan kadınların, 23 kg/m^2 'den az olan kadınlara göre yaklaşık 40 kat fazla T2DM riskine sahip olduğunu göstermişlerdir.⁵⁵ Bizim çalışmamızda da yeni tanı koyulan DM hastalarının başlangıçta ortalama VKİ $32,3 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$, bel çevresi ortalama $108,9 \pm 10,2 \text{ cm}$, Fat % $33,7 \pm 12,3$ olarak bulundu. Bu veriler T2DM ve obezite birlikteliği ile uyumluydu.

Turan ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmaya göre diyabetik hastalarda sistolik kan basıncı ortalama $131 \pm 20 \text{ mmHg}$, diyastolik kan basıncı ortalama $81,6 \pm 12 \text{ mmHg}$ olarak bulunmuştur.⁵⁶ Çin'de yapılan bir çalışmaya dahil edilen 25454 T2DM hastasının, ortalama sistolik KB $133,0 \pm 15,7 \text{ mmHg}$ ve ortalama diyastolik KB $78,8 \pm 9,0 \text{ mmHg}$ olarak bulunmuştur.⁵⁷ Bizim çalışmamızda ise yeni tanı koyulan T2DM hastalarında sistolik kan basıncı ortalama $140,7 \pm 16,7 \text{ mmHg}$, diyastolik kan basıncı ortalama $87,5 \pm 14,2 \text{ mmHg}$ bulundu.

Çalışmamızda hastaların başlangıç açlık glukozları ortalama $147,1 \pm 41,4 \text{ mg/dl}$; HBA1C değerleri ise ortalama $7,1 \pm 0,8 \%$ olarak bulundu.

Tip2 diyabette görülen dislipidemide; HDL seviyesinde azalma, trigliserid ve VLDL düzeyinde artma olduğu bilinmektedir. Bireylerde normal LDL kolesterol bulunmakla birlikte aterojenik küçük yoğun LDL parçacıklarının sayısı artar, bu durum

da aterosklerotik kardiyovasküler hastalık görülme riskini artırır.^{58,59} Arjantin’de yapılan bir çalışmada diyabetik bireylerin % 52,8’ inde hiperlipidemi de görülmüştür.⁶⁰ Bizim çalışmamızdaki hastaların başlangıç değerlerine bakıldığında HDL 49,2±9,5 mg/dl, LDL 121,7±35,6 mg/dl, total kolesterol 204,8±43,9 mg/dl, trigliserid 210,7±134,3 mg/dl idi. HDL düşüklüğü olmasa da trigliserid yüksekliği diyabetik dislipidemide beklenen gibiydi. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) diyabetik hastalarda ek komorbidite durumu yoksa LDL<100 mg/dl; ek komorbid durum varlığında ise LDL<70 mg/dl olmasını önermektedir.⁶¹ Bizim hastalarımızda görülen başlangıç LDL değerinin 121,7 mg/dl ile önerilen değerlerin üstünde olduğu görülmektedir.

Literatürde SGLT2 inhibitörlerinin kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir. Glukozüriyi teşvik ederek negatif enerji dengesi sağlayıp bu etkiyi elde ettikleri düşünülmektedir. Birçok çalışmada bu etkinin tedavinin ilk günlerinde (tedaviye başladıktan sonraki 7 gün içinde 1 kg’lık kayıp) ve HBA1C düzeyinin yüksek olduğu zamanlarda fazla olduğu ve tedavinin ilk 6 ayında yaklaşık 2-3 kg’lık kayıplar bildirmiştir.^{62,63} Yapılan başka bir metaanalizde ise kilo kaybının ortalama -1,88 kg olduğu gösterilmiştir.⁶⁴ Çalışmamıza bakıldığında tüm hastalarda kilo ($p<0,001$), bel çevresi ($p<0,001$), VKİ ($p<0,001$), Fat % ($p=0,002$)’nin başlangıç değerleriyle, 3. ay ve 6. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tüm hastaların kilo ortalamalarına bakıldığında başlangıç ve 3. ayda -4,3 kg; 3.ay ve 6. ay arasında -2,4 kg kilo kayıpları olmuştur. Bu durum başlangıçta daha hızlı kilo kaybı sağlaması ile uyumludur. Tüm hastaların başlangıç ile 6.ay arasında -6,7 kg kilo kaybı kaydedilmiştir. Bu literatürdeki orandan daha fazladır. Ayrıca seçilen hasta popülasyonuna bakıldığında HBA1C ortalaması % 8’in altında olmasına rağmen kilo kaybı oranının fazla olması başka mekanizmaların da olabileceğini düşündürmektedir. Kilo kaybı, bel çevresinde küçülme, VKİ azalması etkilerine bakılırken empagliflozin ve dapagliflozin ayrı gruplarda incelendiğinde dapagliflozinin bu etkilerinin empagliflozinden anlamlı ölçüde daha fazla olduğu da görülmüştür (Tablo 11). Literatürde grup ilaçları arasında karşılaştırma çalışmaları yeterli olmadığından bizim çalışmamızda bu parametrelerdeki iki ilaç arasındaki farkın böylesine fazla olmasının nedeninin kadın erkek cinsiyet oranlarındaki farklılığın etkisi ya da hasta sayısının az olması olabileceği düşünülmüştür. Fazla kilolu veya obez bireyler için, vücut ağırlığının % 5-10’unu

kaybetmek gibi bir başlangıç hedef tavsiye edilir.⁶⁵ SGLT2-İ'nin bu hedefe ulaşmadaki faydası bizim çalışmamızda da görülmektedir.

Mazidi ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde SGLT2 inhibitörlerinin sistolik KB ve diyastolik KB' nı plaseboya oranla sırasıyla -2,45 mmHg ve -1,46 mmHg azalttığı gösterilmiştir.⁶⁴ Baker ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde ise hem sistolik kan basıncını (-4.4 ile -3.5 mmHg) hem de diyastolik kan basıncını (-1.9 ile -1.3 mmHg) anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir, ayrıca SGLT2-İ' lerin ortostatik hipotansiyon insidansı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁶⁶ Weber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anjiyotensin reseptör blokeri almasına rağmen kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalar dahil edilerek dapagliflozin ve plasebo karşılaştırılmış ve dapagliflozinin hipertansif ve diyabetik hastalarda 24 saatlik sistolik kan basıncı değerini düşürdüğü gösterilmiştir.⁶⁷ Bizim çalışmamıza bakıldığında ise tüm hastalarda sistolik KB ortalaması başlangıç ve 3. ayda -10,3 mmHg; 3. ay ve 6. ayda ise -2,5 mmHg azaldı. Diyastolik KB ise başlangıç ve 3. ayda -4,5 mmHg; 3. ay ve 6. ayda ise -5,1 mmHg azaldı. Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında sağlanan bu düşüş literatür ile uyumluydu. Dapagliflozin ve empagliflozinin sistolik ve diyastolik kan basıncı düşürücü etkisinin istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığı görüldü. Ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler de çalışmamızda görülmedi.

Merlin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ek tedavisinden bağımsız olarak SGLT2-İ verilen hastalarda plaseboya kıyasla HbA1c'de % 0,6-0,9 azalma saptanmıştır.⁶² Yine SGLT2 inhibitörleri ile yapılan bir metaanalizde, diğer antidiyabetik tedavilerden bağımsız HbA1c düzeyini % 0,6-0,9 azalttığını gösterilmiştir.⁶⁸ Bizim çalışmamızda HbA1C başlangıç ortalaması % 7,1 olarak hesaplandı. 3. ayda % 6,49 iken 6. ayda ise % 6,42 olarak hesaplandı. Başlangıçla 3. ay ve başlangıçla 6. ay değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca 3 ayda % 0,6'lık düşüş de literatür ile uyumluydu. İngiltere'de yapılan prospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre, HbA1C' deki her % 1'lik azalma, miyokard enfarktüsünde % 14'lük, diyabete bağlı ölümlerde % 21'lik ve mikrovasküler komplikasyonlarda % 37'lik azalmayla ilişkilendirilmiştir.⁶⁹ SGLT2-İ'nin sadece üç ayda % 0,6'lık düşüş sağlaması erken dönemde komplikasyonların önlenebilirliği açısından olumlu sonuçlar sağlayabilir.

Dapagliflozin ile yapılan 6 haftalık kullanımının olduğu başka bir çalışmada ise açlık kan şekerini anlamlı derece azalttığı gösterilmiştir.⁷⁰ Çalışmamızdaki açlık kan glukozu başlangıç ortalaması 147,1 mg/dl; 3. ay ortalaması 120,8 mg/dl; 6. ay ortalaması 117,4 mg/dl olarak sonuçlanmıştır. Altı aylık süreçte ortalama 29,7 mg/dl'lik düşüş sağlamıştır. Bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Bu değişimlerle ilgili ilaç gruplarına ayrı ayrı bakıldığında dapagliflozin ve empagliflozinin HBA1C ve açlık glukozunda sağladıkları düşüş etkisinde anlamlı fark saptanmamış olup her iki ilacın da etkileri benzer bulunmuştur.

SGLT2-İ'nin sadece glisemik kontrol üzerine etkili olmayıp lipit profili üzerine etkileri de gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda yapılan DPP-4 inhibitörleri ve SGLT2 inhibitörlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; SGLT2-İ'nin hem LDL hem de HDL düzeylerini arttırdığı bulunmuştur.⁷¹ Dapagliflozin ile yapılan büyük bir metaanalizde HDL düzeylerinin önemli ölçüde arttığı ancak beraberinde total kolesterol ve LDL'nin de arttığı ortaya koyulmuştur.⁷² Empagliflozinin etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi sonrasında HDL kolesterolde bir artış ve trigliserid düzeyinde azalma saptanmıştır.⁷³ Li ve arkadaşlarının yaptığı 15 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta analizde LDL ve HDL düzeyinde az da olsa artış ve trigliserid düzeylerinde ise azalma olduğu görülmüştür.⁷⁴ Bizim çalışmamızdaki verilere bakıldığında HDL için başlangıç değeriyle 3. ve 6. ay değeri arasında anlamlı bir artış söz konusu olup bu HDL artışı literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. LDL ise başlangıçta 121,7 mg/dl olup 3. ayda 113,3 mg/dl, 6. ayda 112,1 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu minimal azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine total kolesterol için de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmemiştir. LDL ve total kolesteroldeki bu durum literatürdeki çalışmalardan farklıydı. Bunun sebebi hasta sayısı ya da yaşam tarzı değişikliklerine uyumun optimize edilememesiyle ilişkili olabilir. Trigliserid düzeylerine bakıldığında başlangıçta 210,7 mg/dl olup 3. ayda 169,4 mg/dl idi. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı, 6. ayda ise trigliseridde azalma izlenmedi (6. ay ortalaması: 169,6 mg/dl). Dapagliflozin ve empagliflozinin lipit profili üzerine etkilerine ayrı ayrı bakıldığında ise dapagliflozin HDL' de ortalama 4 mg/dl; empagliflozin 1,5 mg/dl' lik artış sağladığı görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yoshimoto ve arkadaşlarının dapagliflozin ile yaptığı bir çalışmada kreatinin düzeyinin değişmediği ancak üre düzeyinde artışın olduğu görülmüştür.⁷⁵ List ve

arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise ortalama 12 hafta dapagliflozin kullanımı sonrası böbrek fonksiyonunda değişiklik olmadığı serum ürik asit düzeylerinin ise azaldığı gösterilmiştir.⁷⁶ Bailey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dapagliflozin kullananlarda serum fosfor düzeyinde minimal artış, ürik asit düzeyinde minimal azalma saptanmıştır.⁷⁷ Yine dapagliflozin ile Kohan ve arkadaşlarının yaptığı 12 randomize plasebo kontrollü çift kör çalışmanın incelendiği metaanalizde 102 haftaya kadar takibi yapılan hastalarda serum BUN, albümin, fosfor düzeylerinde artma olduğu görülmüştür.⁷⁸ Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak BUN değerinin 3. ay ve 6. ayda başlangıca göre anlamlı daha yüksek olduğu görüldü. Ancak bu artış normalin üst sınırını geçmemektedir. Total proteinin de 3. ve 6. ayda artmış olduğu görüldü. Serum ürik asit ve kalsiyum düzeyleri ise 3. ayda ve 6. ayda başlangıca göre daha düşük bulundu. Fosfor ve kreatinin değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Çalışmamızdaki BUN, total protein değerlerindeki bu artış öncelikle natriüretik etkiye bağlı sekonder etki olarak değerlendirildi. İzlenen artışa rağmen bu değerler laboratuvar normal referans değer aralığındaydı.

SGLT2-İ ile ilgili en tartışmalı konulardan biri artmış üriner sistem ve genital sistem enfeksiyon riskidir. Glikozüriye yol açması nedeniyle enfeksiyonlarda artışa yol açacağı düşünülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar da çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Feng ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde SGLT2 inhibitörlerinden dapagliflozin idrar yolu enfeksiyonları ve genital sistem enfeksiyonları riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.⁷⁹ Yine Wu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir meta analizde ise genital sistem enfeksiyon riskinin arttığını gösterilmiştir.⁸⁰ Ancak Bolinder ve arkadaşlarının yaptığı 140 hastayı dahil ettiği 102 haftalık bir başka çalışmada ise metformine dapagliflozin eklendiğinde plaseboyla karşılaştırılmış ve idrar yolu enfeksiyonu ve genital enfeksiyon sıklığı benzer olarak bulunmuştur.⁸¹ Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde genital sistem ve üriner sistem enfeksiyonu görülmedi. Bu durum hasta sayısının az olmasıyla da ilişkili olabilir.

Son çalışmalar SGLT2-İ'nin glisemik kontrolün yanında böbrek fonksiyon bozukluğu riskini de azalttığını göstermiştir. Bu etkiyi mikroalbuminüriyi azaltıp diyabetik nefropatiye ilerleyişi ve son dönem böbrek hastalığına gidişi yavaşlatarak ortaya koymuştur.⁸² Empagliflozin ile yapılan bir hayvan çalışması verilerinde, böbrek hasarının iyileştiği gösterilmiştir. Bu durumun glikozürinin artması, sistemik ve renal

arter sertliğinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.⁸³ Bizim çalışmamızda bakılan spot idrarda protein, fosfor ve ürik asit atılımında anlamlı sonuçlar elde edilememiş olsa da bu durumun hasta sayısının azlığı ve idrar örneklerinin doğru verilememesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hasta profili yeni tanı diyabetik hastalar olduğundan başlangıç proteinüri seviyesi de klinik olarak anlamlı değildi. Ve altı aylık süreçte hastaların proteinüri miktarında artış olmamasının da aslında olumlu bir etki olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

T2DM hastalarında SGLT2-İ kullanımının kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranlarını ve kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir.^{5,6,84} Çalışmamızda hastalar kardiyak açıdan EKO parametreleriyle değerlendirilmiş olup SVSSÇ dışında anlamlı değişiklik olan parametre yoktur. SVSSÇ' nda meydana gelen azalmanın klinik olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olup olmayacağını görmek için daha uzun süreye ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ile ilgili kısaca şu nedenleri sayabiliriz; tek merkezde yürütülmesi nedeniyle tüm popülasyonda genelleme yapılma konusunda yetersizdir. Ayrıca hastaların diyabetin ilk tedavisi olan yaşam tarzı değişikliklerine uyum konusunda optimize edilememesi de başka bir kısıtlayıcı faktördür. Covid pandemisi nedeniyle hastaların hastane başvurularının az olduğu bir dönemde yürütülmüş olması ise hasta sayısını etkileyen başlıca faktördür. Tüm bunlara rağmen elde ettiğimiz sonuçlarla SGLT2-İ ilaçların yeni tanı T2DM hastalarında da literatür ile uyumlu olumlu sonuçları olup erken dönemden itibaren sağlayacağı metabolik kontrol ile diyabetin komplikasyonlarını önlemede etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Ayrıca çalışmamıza bakıldığında dapagliflozinin empagliflozine göre olumlu etkilerinin daha belirgin olduğu da görülmektedir. Bu etkiler kilo kaybı, vücut kitle indeksi ve bel çevresinde azalma gibi metabolik parametrelerde daha belirgindir. Glukoz, HBA1C, lipid profili gibi parametrelerde belirgin fark bulunamamış olması hasta sayısının kısıtlı olması ile ilişkili olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Diyabet tüm dünyada sıklığı artmakta olan, neden olduğu komplikasyonlarla mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. DM tedavisinde kullanılan SGLT2 inhibitörü ilaç grubu ise sağladığı ek faydalarla kardiyoloji ve nefroloji kılavuzlarının da ilk seçenekleri arasına girmeye başlamıştır.

Biz de çalışmamızda SGLT2-İ ilaçların metabolik, renal ve kardiyak etkilerini inceledik. Bu çalışmayı yeni tanı alan diyabetik hastaları dahil ederek erken dönem seyrini değerlendirdik. Ayrıca ülkemizde bulunan SGLT2-İ'nden dapagliflozin ve empagliflozinin etki profillerini de karşılaştırdık.

Grup olarak başlangıca göre 3. ve 6. ayda kilo, VKİ, bel çevresi, açlık glukozu, HBA1C, sistolik ve diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme yakalanırken HDL'de ise artış sağlandı ($p<0,05$).

Dapagliflozin ve empagliflozinin parametreleri birebir karşılaştırıldığında ise kilo, bel çevresi, VKİ'ndeki anlamlı azalmanın dapagliflozin kullananlarda daha fazla olduğu görüldü.

Korkulan yan etki olarak üriner sistem ya da genital sistem enfeksiyonlarında anlamlı bir artış saptanmadı.

Proteinüri, fosfatüri, ürikozürik etki gibi renal parametrelerdeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da bu durum hastaların yeni tanı diyabetik hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışma süresinde özellikle proteinüride artış olmaması nefropati açısından koruyucu etki olabileceğini düşündürmektedir. Bu durumu gösterebilmek için çalışmanın daha uzun süreli olması gerekmektedir.

Sonuç olarak SGLT2-İ grup ilaçları kilo verme, glisemik kontrolü sağlama, lipit profili üzerinde olumlu etkileri, renal koruyucu etkileri, kardiyoprotektif etkileri ile diyabetik hastalarda ilk seçenek ilaçlar arasına girebilir.

Bu çalışma daha fazla hasta sayısı içerecek şekilde devam ettirilirse tip 2 DM'li hastalarda metabolik, renal ve kardiyak etkiler açısından SGLT2 inhibitörlerinin grup etkileri daha net olarak ortaya koyulabilecek, ayrıca bakılan parametrelerde dapagliflozin ve empagliflozin etkileri birebir karşılaştırılabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, **2020**:15.
2. **Ryden L, Standhl E, Bartnik M, Berghe GVD, Betteridge J.** Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease. *Eur Heart J*, **2007**; 28:88-136.
3. **Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO.** Glycemic Control From 1988 to 2000 Among U.S. Adults Diagnosed With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **2004**; 27:17-20.
4. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, **2020**:89.
5. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.** EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, **2015**; 373:2117-2.
6. **Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.** DECLARE- TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, **2019**; 380:347-5.
7. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, **2022**.
8. **Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, et al.** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. **2002**; 25(1):5-20.
9. **Alberti KGMM, Zimmet PZ.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. **1998**; 15(7):539-53.
10. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, **2020**.
11. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi **2019**:19.
12. **Ozougwu J, Obimba K, Belonwu C, Unakalamba C.** The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. **2013**; 4(4):46-57.

13. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, **2020**:22-23.
14. **Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR.** Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. **1993**; 42(2):359-62.
15. **Federation ID.** IDF Diabetes Atlas. 9 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, **2019**.
16. **Kasper DL Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J.** Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed. USA: McGraw Hill Education, **2015**.
17. **Kalin MF, Goncalves M, John-Kalarickal J, Fonseca V.** Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, in Principles of Diabetes Mellitus, Cham: Springer International Publishing, **2017**:267-277.
18. **Güvener N.** Diabetes Mellitus. Ünal S (editör), Cecil Textbook of Medicine, 22.baskı, Güneş Kitabevi Ltd, **2006**:1425-1437.
19. **Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, vd.** Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. **2013**; 1(2):106-14.
20. **Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW.** Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. **2019**; 62(1):3-16.
21. **Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN.** Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes, *Diabetes Care*, **2009**; 32(7):1335-43.
22. **Turan T, Karahan İ, Güngüneş A.** Diagnostic and therapeutic approach to diabetic ketoacidosis. *J Heal Sci Med*, **2018**; 2(3):92-8.
23. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, **2020**:147-171.
24. **Gallego M, Zayas-Arrabal J, Alquiza A, Apellaniz B, Casis O.** Electrical features of the diabetic myocardium. Arrhythmic and cardiovascular safety considerations in diabetes. *Front Pharmacol*, **2021**; 12:1-12.

25. **Selvin E, Erlinger TP.** Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. **2004**; 110(6):738-43.
26. **Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR.** UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **2002**; 25(5):894-9.
27. **Aminoff MJ.** Neurology and general medicine: Elsevier Health Sciences, Chapter-61, **2008**.
28. **American Diabetes Association.** Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care*, **2021**; 44(1):151-67.
29. **Zheng Y, Ley SH, Hu FB.** Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*, **2018**; 14(2):88.
30. **TEMED** Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, **2020**:172-173.
31. **TÜRKDİAB** Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi **2019**:101-117.
32. **Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM.** Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. *World J Diabetes*, **2015**; 6(3):432.
33. **Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G.** Treatment for diabetic foot ulcers. *The Lancet*, **2005**; 366(9498):1725-35.
34. **TEMED.** Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, **2020**:14.
35. **Ramachandran A.** Specific problems of the diabetic foot in developing countries. *Diabetes/metabolism research and reviews*, **2004**; 20(1):19-22.
36. **American Diabetes 2.** Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. **2021**; 44(1).
37. **TEMED** Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, **2020**:95-103.

38. **Nathan DM, Buse JB.** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*, **2008**; 31(1):173-175.
39. **White JR.** A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectr.* **2014**; 27(2):82-6.
40. **Quianzon CC, Cheikh IE.** History of current non-insulin medications for diabetes mellitus. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* **2012**; 2(3).
41. **Ehrenkranz J, Lewis N, Ronald KC, Roth J.** Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* **2005**.
42. **TEMED** Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, **2020**:90.
43. **Ito M, Tanaka T.** The Anticipated Renoprotective Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors *Intern Med.* **2018**; 57(15):2105-2114.
44. *Selçuk Tıp Dergisi*, **2014**; 30(1):11.
45. **Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M.** Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther.* **2009**.
46. **Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R.** SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care*, **2016**; 39(2):165-171.
47. **Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, et al.** Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* **2016**.
48. **Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al.** Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* **2016**.
49. **Takahara M, Shiraiwa T, Matsuoka TA, Katakami N, Shimomura I.** Ameliorated pancreatic beta cell dysfunction in type 2 diabetic patients treated with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin. *Endocr. J.* **2015**.
50. **Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW.** Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization?. A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*, **2018**.

51. **Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al.** Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. **2017**; 60(3):568-73.
52. **Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS.** SGLT2 inhibitors: are they safe?. *Postgrad Med*, **2018**; 130:72-82.
53. WHO Diabetes Country Profiles, **2016**.
54. **Moist L.** Dapagliflozin reduced cardiorenal outcomes but not MACE in T2 diabetes with or at risk for atherosclerotic CVD, *Annals of internal medicine*, **2019**; 171(8):43.
55. **Hu FB, Manson JE, Stampher MJ.** Diet lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Eng J Med*, **2001**; 345:790-797.
56. **Turan E, Savut B.** Diyabeti Olan Hastalarda Bel Çevresi ve Boyun Çevresinin; Glukoz, HbA1c Lipid Parametreleri Arasındaki İlişki, *Bozok Tıp Dergisi*, **2015**; 5(2).
57. **Zhang YQ, Li Y, Dong YG, Wu YH, Bian R, Li JH, et al.** A nationwide assessment of blood pressure control and the associated factors in Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. **2019**.
58. **Krauss MR.** Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **2004**; 27:1496-1505.
59. **Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M.** Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. (Çev. Ed: Karpuz H, Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık, **2004**.
60. **De Sereday M, Gonzalez C, Giorgini D, De Loredo L, Braguinsky J, Cobañas C, et al.** Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes & metabolism*. **2004**; 30(4):335-9.
61. **Kayıkçioğlu M, Tokgözoğlu L.** 2016 Esc/Eas Guidelines For The Management Of Dyslipidaemias: What Is New?| Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 Esc/Eas Kılavuzu: Neler Değişti?, **2017**.
62. **Thomas MC, David Z, Cherney I.** The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure, **2018**.

63. **Spaulding WB, Spitzer WO, Truscott PW.** Aglycosuric diabetes. *Can Med Assoc J*, **1963**; 89:329-333.
64. **Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP.** Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* **2017**; 6:40-07.
65. **Blonde L, Stenlof K, Fung A, Xie J, Canovatchel W, Meininger G.** Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. *Postgrad Med*, **2016**; 128:371-380.
66. **Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB.** Effects of sodium-glucose co transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* **2014**; 8:262-75.
67. **Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A.** Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on reninangiotensin system blockade. *Blood Press.* **2016**; 25:93-103.
68. **Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ.** Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, **2016**; 18:783-794.
69. **Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR.** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, **2000**; 321:405.
70. **Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, Striepe K, Ott C, Schneider MP, et al.** SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled, *Cardiovasc Diabetol*, **2018**; 17(1):5.
71. **Cha SA, Park YM, Yun JS, Lim TS, Song KH, Yoo KD, et al.** A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Lipids in health and disease.* **2017**; 16(1):58.
72. **Bays HE, Sartipy P, Xu J, Sjöström CD, Underberg JA.** Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels. *Journal of clinical lipidology.* **2017**; 11(2):450-8.
73. **Luconi M, Raimondi L, Di Franco A, Mannucci E.** Which is the main molecular target responsible for the cardiovascular benefits in the EMPA-REG OUTCOME trials Nutrition, *Metabolism and Cardiovascular Diseases.* **2016**; 26(12):1071-8.

74. **Li D.** Effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on risk of dyslipidemia among patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2020; 29(5).
75. **Yoshimoto T, Furuki T, Kobori H, Miyakawa M, Imachi H, Murao K, et al.** Effects of sodiumglucose cotransporter2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. *Journal of Investigative Medicine*. **2017**; 65(7):1057.
76. **List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT.** Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes care*. **2009**; 32(4):650-7.
77. **Bailey CJ, Gross JL, Bastone L, et al.** Dapagliflozin as an add-on to metformin lowers hyperglycaemia in type 2 diabetes patients inadequately controlled with metformin alone. *Diabetologia*, **2009**; 52(1):76.
78. **Kohan DE, Fioretto P, Johnsson K, Parikh S, Ptaszynska A, Ying L.** The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *Journal of nephrology*, **2016**; 29(3):391-400.
79. **Feng M, Lv H, Xu X, Wang J, Lyu W, Fu S.** Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Medicine*, **2019**; 98(30).
80. **Wu JH, Foote C, Blomster J, Toyama T, Perkovic V, Sundström J, Neal B.** Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic re. *Lancet Diabetes Endocrinol*, **2016**; 4(5):411-9.
81. **Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, Wilding J, Langkilde A, Sjöström C, et al.** Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin, *Diabetes Obes Metab*, **2014**; 16(2):159-69.
82. **Mima A.** Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease. *Journal of Diabetes and its Complications*, **2018**; 32(7):720-725.
83. **Aroor AR, Das NA, Carpenter AJ, et al.** Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury. *Cardiovasc Diabetol*. **2018**; 17:108.
84. **Neal B.** Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, **2017**; 377(7):644-657.