

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 (SGLT-2)
İNİHİTÖRLERİNİN UZUN DÖNEMDE BÖBREK
FONKSİYON TESTLERİ VE PROTEİNÜRİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. Öykü ÜNSAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR, 2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 (SGLT-2)
İNHİBİTÖRLERİNİN UZUN DÖNEMDE BÖBREK
FONKSİYON TESTLERİ VE PROTEİNÜRİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖYKÜ ÜNSAL

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. TEVFİK DEMİR

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
KISALTMALAR	iii
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı	2
2.2. Diyabetes Mellitus'un Epidemiyolojik Özellikleri	2
2.3. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	2
2.4. Diyabetes Mellitus' un Etiyolojisi.....	4
Tip 1 Diyabetes Mellitus	5
Tip 2 Diyabetes Mellitus	5
Ketoza Eğilimli Diyabet.....	6
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	6
Neonatal Diyabet.....	7
Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet (MODY).....	7
Pankreas Hastalıklarına Sekonder Diyabet	7
Solid Organ Nakli İlişkili Diyabet	8
2.5. Diyabetes Mellitus Taraması.....	8
Tip 1 DM Taraması	8
Tip 2 DM Taraması	8
2.6. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları	9
Akut Komplikasyonlar	9
Kronik Komplikasyonlar	9

Makrovasküler Komplikasyonlar	10
Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	10
2.7. Diyabetes Mellitus' un Tedavisi	12
2.7.1. İnsülin Dışı Antihyperglisemik İlaçlar	12
Biguanidler	12
Sekretogoglar	13
Tiazolidindionlar	13
Alfa Glukozidaz İnhibitörleri	13
Glukagon Benzeri Peptit 1 (GLP-1) Reseptör Agonistleri.....	13
Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP-4) İnhibitörleri	14
Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri.....	14
SGLT-2 İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları	15
SGLT-2 İnhibitörlerinin Yan Etkileri ^{25,28}	15
2.7.2. İnsülin Tedavisi	16
2.8. Tedavi Hedefleri.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
4. BULGULAR	19
Genel Demografik Veriler (780 hasta).....	19
Albuminüri (109 hasta)	21
GFR ve Kreatinin (429 hasta)	27
HbA1C (400 hasta).....	32
Yan Etki Profili	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
6. KAYNAKÇA	39

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1: DM VE DİĞER GLUKOZ METABOLİZMA BOZUKLUKLARININ TANI KRİTERLERİ ²⁸	3
TABLO 2: DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ DİYABET SINIFLAMASI ^{28,29}	4
TABLO 3: TİP 1 DİYABETES MELLİTUS' UN EVRELERİ ²⁸	5
TABLO 4: KETOZA EĞİLİMLİ DİYABET ALT TİPLERİ ²⁸	6
TABLO 5: GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ ²⁸	7
TABLO 6: ÜLKEMİZDE RUHSATLI SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ.....	15
TABLO 7: GLİSEMİK HEDEFLER.....	16
TABLO 8: GENEL DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER	19
TABLO 9: ALBUMİNÜRİ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	21
TABLO 10: 109 HASTANIN OLDUĞU ALT ANALİZDE BAŞLANGIÇ VE 1. YIL KONTROL LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	24
TABLO 11: ALBUMİNÜRİ CUT-OFF DEĞER	25
TABLO 12: ALBUMİNÜRİ GRUBUNDA BAŞLANGIÇ VE 1. YIL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	26
TABLO 13: GFR VE KREATİNİN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER	27
TABLO 14: 429 HASTANIN OLDUĞU ALT ANALİZDE BAŞLANGIÇ VE 1. YIL KONTROL LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	30
TABLO 15: HBA1C DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER	32
TABLO 16: 400 HASTANIN OLDUĞU ALT ANALİZDE BAŞLANGIÇ VE 1. YIL KONTROL LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	35
TABLO 17: SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİNİN KADIN VE ERKEKLERDEKİ FARKI (TÜM HASTALAR).....	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1: DİYABETİK NEFRONUN FİZYOPATOLOJİSİ ⁴⁸	11
ŞEKİL 2: ALBUMİNÜRİ ROC EĞRİSİ.....	25
ŞEKİL 3: ALBUMİNÜRİ, GFR, KREATİNİN DEĞİŞİMLERİ ARASINDAKİ KORELASYONUN İNCELENMESİ	26
ŞEKİL 4: GFR VE KREATİNİN ROC EĞRİSİ (BİRLİKTE)	31
ŞEKİL 5: GFR VE KREATİNİN ROC EĞRİSİ (AYRI AYRI)	31
ŞEKİL 6: HBA1C ROC EĞRİSİ	36



KISALTMALAR

Diyabetes Mellitus (DM)

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT-2)

Glomeruler Filtrasyon hızı (GFR)

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Hemoglobin A1C (HbA1C)

Hematokrit (HCT)

Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH),

Diyabetik Böbrek Hastalığı (DBH)

Amerikan Diyabet Derneği (ADA)

Açlık Plazma Glukozu (APG)

Rastgele Plazma Glukozu (PG)

Açlık Kan Şekeri (AKŞ)

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

2. Saat Plazma Glukozu (2. st PG)

Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)

Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)

Yüksek Risk Grubu (YRG)

Latent Otoimmün Diyabet (LADA, Tip 1.5 Diyabet)

Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG)

Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet (MODY)

Posttransplant Diyabetes Mellitus (PTDM)

Polikistik over sendromu (PKOS)

Hiperglisemik Hiperozmolar Durum (HHD)

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

Periferik Arter Hastalığı (PAH)

Serebrovasküler Hastalıklar (SVH)

Oral Antidiyabetikler (OAD)

Hipertansiyon (HT)

Hiperlipidemi (HL)

Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)

Glukagon Benzeri Peptit 1 (GLP-1)

Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP-4)

Saat (ST)

Öğün Öncesi (ÖÖ)

Peroksizom proliferator activated receptor (PPAR)

Enfeksiyon (Enf)

Tedavi (Ted)

Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO)

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimde katkıları bulunan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezime tecrübe ve katkıları ile yol gösteren, hekim olarak kendime örnek aldığım, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Tevfik Demir'e,

Tezimin her aşamasında büyük bir sabırla yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiren Uzm. Dr. M. Çağrı Ünal ve Uzm. Dr. Gökçen Güngör Semiz'e,

Tıpta uzmanlık eğitimimde geçirdiğim zamanı güzelleştiren canım eşkıdemlerime ve birlikte çalıştığım diğer araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük rolü olan, benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan canım aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Öykü ÜNSAL

İzmir, 2023

SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 (SGLT-2) İNHİBİTÖRLERİNİN UZUN DÖNEMDE BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ VE PROTEİNÜRİ ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öykü ÜNSAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

35340 İnciraltı/İZMİR

ÖZET

Giriş ve Amaç

Tip 2 Diyabetes Mellitus, dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biri olup tedavide temel hedef başta kardiyovasküler ve renal hastalıklar olmak üzere uzun vadeli komplikasyonları önlemektir. Bu hedef doğrultusunda kullanılan antidiyabetik ajanlardan biri olan Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörlerinin renoprotektif etkileri üzerine birçok randomize kontrollü çalışma olmasına rağmen, gerçek yaşam verileri nispeten daha azdır. Çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönemde böbrek fonksiyon testleri ve proteinüri üzerindeki olumlu etkilerini gerçek yaşam verileriyle değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kliniklerinde Tip 2 Diyabetes Mellitus ile takipli olup 2016-2021 yılları arasında tedavilerinde dapagliflozin veya empagliflozin kullanılan 18 yaş üstü hastaların verileri değerlendirilmiştir. 1759 hasta içinden verilerine erişim sağlanabilen 780 hasta çalışmaya alınmıştır. Verilerin yeterliliğine göre alt analizler yapılmıştır ve yapılan istatistiklerde, 0.05'in altında sonuçlanan p değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular ve Sonuç

Gerçek yaşam verileriyle yaptığımız retrospektif çalışmada, literatürdeki randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına benzer olacak şekilde SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönemde renoprotektif etkilerini destekleyen sonuçlar elde ettik.

Anahtar Kelimeler

Diyabetes Mellitus, Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri, Proteinüri, Böbrek Fonksiyon Testleri, Gerçek Yaşam Verileri

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE LONG-TERM EFFECTS OF SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT-2) INHIBITORS ON RENAL FUNCTION TESTS AND PROTEINURIA

Dr. Öykü ÜNSAL

Dokuz Eylül University Research and Application Hospital, Department of Internal Medicine

35340 Inciralti/IZMIR

ABSTRACT

Introduction and Purpose

Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is one of the most common chronic diseases in the world and the main goal of treatment is to prevent long-term complications, especially cardiovascular and renal diseases. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors are a group of antidiabetic agents used to reach this goal. Although there have been many randomized controlled trials on the renoprotective effects of these drugs, real-life data are relatively limited. In our study, we aimed to evaluate the positive effects of SGLT-2 inhibitors on long-term renal function tests and proteinuria using real-life data.

Material and Methods

In this retrospective study, the data of patients over 18 years of age who were followed up with Type 2 DM in the Clinics of Dokuz Eylül University Research and Application Hospital and who used dapagliflozin or empagliflozin in their treatment between 2016-2021 were evaluated. From 1759 patients, 780 patients whose data were accessible were included in the study. Sub-analyses were performed according to the adequacy of the data and p values resulting below 0.05 were considered significant in the statistics.

Results and Conclusion

In our retrospective study with real-life data, we obtained results that support the long-term renoprotective effects of SGLT-2 inhibitors, similar to the results of randomized controlled trials in the literature.

Key Words

Diabetes Mellitus, Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors, Proteinuria, Kidney Function Tests, Real Life Data

1. GİRİŞ VE AMAÇ

DM, insülin eksikliğini veya insülinin dokulara etkisindeki bozulmaların neden olduğu, sürekli takip ve tedavi gerektiren, çeşitli komplikasyonları olan, prevalansı gittikçe artan ve tüm dünyayı etkileyen ciddi kronik bir hastalıktır. Dünyada 451 milyon diyabet hastası vardır ve 2045 yılında bu sayının 700 milyona yaklaşacağı öngörülmektedir.¹⁻³ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından her yıl yaklaşık 1,5 milyon ölümlle ilişkili bir pandemi olarak tanımlanmaktadır.⁴ Uzun süren hiperglisemi, sık aralıklarla gelişen hipoglisemi, genetik yatkınlık, obezite, çevresel faktörler, oksidatif stres ve hastalığın süresi gibi faktörler kronik komplikasyonların gelişmesini etkiler. DM tedavisindeki temel hedefimiz, hastaları mikrovasküler ve makrovasküler olarak kategorize edilen kronik komplikasyonlardan korumaktır.⁵

Diyabetes Mellitus'un mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik nefropati, diyabetik hastalarda en önemli mortalite sebeplerinden biridir ve kronik böbrek hastalıklarının %44'ünden sorumlu olduğu gösterilmiştir.⁶

Diyabetik hastalarda ileri glikasyon son ürünleri glomeruler endotelial hücre bariyerini ve endotelial bazal membranı zedeleyerek glomerüllerde mezengial genişlemelere, bazal membranda kalınlaşmaya ve glomeruloskleroza (Kimmelstein Wilson nodülleri) neden olur. Erken süreçte tübüllerde hipertrofi gelişir, sonrasında arteriolar hyalinozis, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi meydana gelir. Tübüler hipertrofinin olduğu erken evrede glomerüler hiperfiltrasyon ve albumin atılımında artış olurken, sonraki evrede proteinüride artış ve GFR'de azalma görülür. En son gelişen ve en korkulan sonuç son dönem böbrek yetmezliğidir. Diyabete bağlı kronik böbrek hastalığı (KBH), diyabetik böbrek hastalığı (DBH) olarak da anılır.⁷

Son zamanlarda yapılan pek çok randomize kontrollü çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin renoprotektif etkilerinden bahsedilmektedir. EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI, DAPA-CKD, EMPA-Kidney, SONAR ve CREDENCE gibi randomize kontrollü çalışmalar Tip 2 DM hastalarında farklı SGLT-2 inhibitör çeşitlerinin (dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin) glomerüler hiperfiltrasyonu ve albuminüriyi azalttığını, son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlattığını göstermiştir. Bu ajanların kullanımının başlangıcında gelişen geçici GFR düşüşünü uzun vadede GFR'nin yükselip ardından stabilize kalması izlemiş ve bu durum onay işareti "check-mark sign" olarak adlandırılmıştır.⁸⁻¹³

İleri araştırmalarda GFR'deki ve albuminürideki beklenen seyrin hem hiperfiltrasyon evresinde olmayan diyabetik hastalarda hem de glomeruler hastalığı olup Diyabetes Mellitus

komorbiditesi olmayan hastalarda da gözlenmesi nedeniyle, mevcut durumun glisemik kontrol dışında etkenlerle ilişkisi tartışılmış ve durum intraglomerüler basınç azalışı ile açıklanmıştır.^{11,14-17} SGLT-2 inhibitörleri, etki mekanizmaları gereği proksimal tübülden glukoz ve sodyum geri emilimini engelleyerek glukozüriye, natriürece ve sıvı atılımında artışa neden olur. Böylece kan basıncında düşüş ve vücut ağırlığında azalma gözlenir. Diğer bir yandan makula densaya ulaşan sodyum yükünü arttırarak tübüloglomerüler feedback etkisiyle afferent arteriyolde vazokonstrüksiyona, dolayısıyla intraglomerüler basınçta düşüşe ve albuminüride azalmaya katkıda bulunur.^{18,19} Dahası, 2020 yılında Packer tarafından, SGLT-2 inhibitörlerinin hipoksiyi taklit ederek indirekt yolla sirtuin 1/hipoksi ile indüklenebilir faktör-2 alfa sinyal yolağını indükledikleri, eritropoietin sentezi ve doku oksijenlenmesine katkıda buldukları, bu sayede böbrek dokusunun otofajik kapasitesini arttırdıkları öne sürülmüş ve hem oksidatif stres hem de inflamasyonu da azaltan bu ajanlar için “böbreğin beta blokerleri” ifadesi kullanılmıştır.²⁰ Öyle ki, SGLT-2 inhibitörlerinin renovasküler komplikasyonları önlemek açısından primer korumada kullanılabileceği konusu da gündemdedir.^{13,19,21} Ülkemizde Tip 2 DM tedavisinde ruhsatlı olarak kullanılan SGLT-2 inhibitörlerinin renovasküler etkileri üzerine gerçek yaşam verileri oldukça azdır. Tüm bu bilgiler ışığında, pratikte de faydalı olacağını düşünerek, SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek fonksiyon testleri ve proteinüri üzerine uzun dönemde etkilerini gerçek yaşam verileriyle değerlendirmeyi hedefleyen bu retrospektif çalışmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitus Tanımı

DM insülin eksikliğinin veya insülinin dokulara etkisindeki bozulmaların neden olduğu, sürekli takip ve tedavi gerektiren, çeşitli komplikasyonları olan kronik bir hastalıktır.^{1,2}

2.2.Diyabetes Mellitus'un Epidemiyolojik Özellikleri

DM hem ciddi bir halk sağlığı sorunu, hem de yoğun sağlık hizmeti gerektirmesi nedeniyle önemli bir sosyoekonomik sorundur.² Yapılan çalışmalarda 2021 yılında 6,7 milyon kişinin DM ve komplikasyonları nedeniyle öldüğü gözlenmiştir. Başka bir deyişle DM, 5 saniyede 1 ölüm anlamına gelmektedir.²² Sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması, beslenme geçişleri, kentleşmenin artması gibi durumlar nedeniyle özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır.²³ Ülkemizdeki duruma bakıldığında ise, DM bir çeşit epidemi olarak değerlendirilebilir. Prevelans %16,5 oranında olup 6,5 milyon yetişkin hasta anlamına gelmektedir.²⁴ 2045 yılında dünyanın en yüksek diyabetli hasta nüfusuna sahip ilk 10 ülke arasında yer alacağımız düşünülmektedir.²² Tüm bu epidemiyolojik nedenlerden dolayı diyabete yaklaşım gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadır. Özellikle rutin kontroller sırasında hastanın yaşam tarzı, alışkanlıkları, beden kitle indeksi ve sosyokültürel düzeyi gibi durumlara dikkat edilerek DM ve gelişebilecek komplikasyonları öngörülebilir. Yani, hastalığın ortaya çıkışının önlenmesinde veya hastalık sürecinin yavaşlatılabilmesinde, hekimlerin büyük rolü vardır.²⁵

2.3.Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabetes Mellitus'un tanı ve sınıflama kriterlerini ilk olarak 1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) belirlemiş ve sonrasında 1999'da WHO bu kriterleri küçük değişikliklerle kabul etmiştir.²⁶ Açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaki 2. saat plazma glukozu (2. st PG) uzun zamandır tanıda kullanılırken, 2010 yılından itibaren WHO ve ADA tarafından glikozillenmiş HbA1C de bir tanı kriteri olarak kabul edilmiştir (Tablo 1).²⁷ HbA1C değeri eritrosit yaşam döngüsünün etkilendiği orak hücreli anemi, gebelik, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, hemodiyaliz, kan transfüzyonu öyküsü ve/veya yakın zamanda geçirilmiş kanama, eritropoietin tedavisi, antiretroviral tedavi gibi bazı durumlardan etkilenebilir. Bu tür durumlarda HbA1C yanıltıcı olabileceği için, diyabet tanısında plazma glukoz ölçümlerini kullanmak gereklidir.^{25,27} Diyabetik hastalar poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, ağız kuruluğu, nokturi, kilo kaybı, halsizlik, görme bulanıklığı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan fungal enfeksiyonlar ve kaşıntı

gibi kliniklerle prezente olabilirler. Hatta Tip 1 DM’de daha sık olmakla birlikte hızlı ilerleyen katabolik sürece bağlı hiperosmolarite, hiperglisemi ve hiperketonemi tablosuyla da hekim başvurusu yapabilirler. Ağır ve/veya tipik DM semptomlarının gözlenmesi halinde açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu, 75 gr oral glukoz tolerans testi sırasındaki 2. saat plazma glukoz düzeyi ve/veya HbA1C tetkiki yapılarak tek ölçümle tanı konulabilir.²⁵ Bunun dışındaki durumlarda tanı koyabilmek için tarama testlerinin iki kez anlamlı sonuçlanmış olması gerekmektedir. Genellikle bir sonraki gün aynı veya farklı yöntemle doğrulama önerilir.²⁸ İlk gün iki farklı test yapılmış ve testler birbirini desteklememişse, sonucu sınır değer üzerinde olan test tekrarlanmalı ve yine benzer sonuçlanırsa anlamlı olarak değerlendirilmelidir. Normalden yüksek olan ancak diyabet tanısı konulacak kadar yüksek olmayan düzeylerin varlığında ise bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı gibi glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Prediyabet de kardiyovasküler hastalık için risk teşkil eder ve bu açıdan mutlaka değerlendirilmelidir.²⁴ Tarama test sonuçları belirtilen sınır değerlere yakınsa ancak normale, hasta DM semptomları ve bulguları hakkında bilgilendirilip 3-6 ay içinde tekrar değerlendirilmelidir.²⁵

Tablo 1: DM ve Diğer Glukoz Metabolizma Bozukluklarının Tanı Kriterleri²⁸

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1C	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

(APG: AÇLIK PLAZMA GLUKOZU, OGTT: ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ, BAG: BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU, PG: PLAZMA GLUKOZU, DM: DİYABETES MELLİTUS, BGT: BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI, HbA1C: HEMOGLOBİN A1C, YRG: YÜKSEK RİSK GRUBU)

2.4.Diyabetes Mellitus' un Etiyolojisi

Geleneksel yaklaşımlara göre Tip 1 DM çocukluk çağında ve adolesan çağda tanı alan, akut gelişen gürültülü hiperglisemi semptomlarıyla seyreden bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Tip 2 DM ise daha yavaş seyirli, tipik hiperglisemi semptomları dışındaki semptomların da sık görüldüğü ve daha sinsi bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Ne var ki bu hastalıklar heterojen hastalıklar olup, olguların tanı anında bu ayrıma uymayabildiği, dolayısıyla bu ayrımın yeterli olmadığı gözlenmiştir.²⁹ Bu belirsiz durum nedeniyle 2015 yılının Ekim ayında, diyabet vakalarının değerlendirildiği bir sempozyum düzenlenmiş ve diyabet formlarının ayrımı üzerinde durulmuştur. ADA tarafından Diyabetes Mellitus, primer (Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel DM) ve sekonder (spesifik diyabet formları) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 2019 yılında ise WHO tarafından biraz daha farklı bir sınıflama yayınlamıştır (Tablo 2).²⁹

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü Diyabet Sınıflaması^{28,29}

Tip 1 Diyabetes Mellitus
Tip 2 Diyabetes Mellitus
Diyabetin Hibrit Formları <ul style="list-style-type: none">• Erişkinde yavaş gelişen immün aracılı diyabet• Ketoza meyilli tip 2 diyabet
Diğer Spesifik Tipler <ul style="list-style-type: none">• Monogenik diyabet (β hücre fonksiyonunun monojenik defektleri ve insülin etkisinin monojenik defektleri)• Ekzokrin pankreasın hastalıkları• Endokrin hastalıklar• İlaç veya kimyasal nedenlerle uyarılan İnfeksiyonlar• Immün aracılı diyabetin sıradışı spesifik formları• Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar
İlk Olarak Gebelikte Tespit Edilen Hiperglisemi <ul style="list-style-type: none">• Gebelikte diyabet• Gestasyonel diyabet
Sınıflanmamış Diyabet (Bu kategori özellikle diyabet tanısının konulduğu sıralarda, henüz kategorilendirilmenin yapılamadığı dönemde geçici olarak kullanılmalıdır.)

Tip 1 Diyabetes Mellitus

Diyabet olgularının %5-10'unu oluşturan Tip 1 DM, mutlak insülin eksikliği nedeniyle meydana gelen bir hastalıktır. Pankreastaki beta hücrelerinin immuniteye bağlı veya idiyopatik yıkımı söz konusudur.²⁶ Beta hücre harabiyeti %80-90 olduktan sonra hiperglisemi semptomları (ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik gibi) ve klinik oluşur.²⁸ Bu durum özellikle ilk iki dekatta ortaya çıkar. Okul öncesi (5-6 yaş), ergenlik (12-13 yaş) ve ileri ergenlik döneminde (19 yaş civarı) olmak üzere 3 dönemde pik yaptığı gözlenmiştir. Daha sonraki yaşlarda gözlenen, beta hücrelerinin harabiyet sürecinin yavaş seyrine bağlı olduğu düşünülen bir form daha mevcut olup bu form Latent Otoimmün Diyabet (LADA, Tip 1.5 Diyabet) olarak adlandırılır. Fakat bazı otörlerce bu adlandırma kabul edilmemektedir. Tip 1 DM üç evreden oluşur (Tablo 3).³⁰

Tablo 3: Tip 1 Diyabetes Mellitus' un Evreleri²⁸

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Fenotipik özellikler	Otoimmünite	Otoimmünite	Yeni başlamış hiperglisemi
	Normoglisemi	Disglisemi	Semptomatik
	Presemptomatik	Presemptomatik	
Tanı kriterleri	Çoklu otoantikörler	Çoklu otoantikörler	Klinik semptomlar
	Normal glukoz toleransı	Disglisemi: (BAG / BGT / YRG / \geq %10 HbA1C artışı)	Standart kriterlerle tanı almış diyabet

(BAG: BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU, BGT: BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI, HbA1C: HEMOGLOBİN A1C, YRG: YÜKSEK RİSK GRUBU)

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM, diyabet olgularının %90-95'ini oluşturur ve diyabetin en yaygın türüdür.² İnsülin direnci, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormon yetersizliği etyopatogeneizde rol oynar. Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Fakat son 10-15 yılda, özellikle obezitedeki artışla ilişkili olarak çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkan Tip 2 DM vakaları artmaya başlamıştır.²⁵ Tip 2 DM ailesel yatkınlık, çevresel ve davranışsal durumlar gibi faktörlerden etkilenir. Genetik öyküsünde yoğunluk arttıkça sonraki jenerasyonlarda hem risk artar hem de hastalığın daha erken yaşlarda ortaya çıkması durumu söz konusu olur. Tanı alan hastaların beden kitle indeksi genellikle normalin üzerindedir, kilosu normal hastalarda ise

abdominal yağlanma artışı gözlenir.²⁶ Tip 1 DM’de de görülen ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri, kilo kaybı, yorgunluk gibi semptomların yanı sıra görmede bulanıklık, polifaji, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, ayakta yaralar, el ve ayaklarda uyuşma, erektil disfonksiyon gibi farklı şikayetlerle de prezente olur. Tip 1 DM’den sinsi seyrederek.¹

Ketoza Eğilimli Diyabet

Özellikle beden kitle indeksi 30-35 aralığında, insülin direnci bulguları olan erkeklerde görülen bir diyabet formudur. Hastalar genç-erişkin yaşlarda Diyabetik Ketoasidoz (DKA) tablosuyla tanı alırlar ve Tip 2 DM kliniği ile devam ederler. Ketoza eğilimli diyabetin alt tipleri mevcuttur (Tablo 4).³¹

Tablo 4: Ketoza Eğilimli Diyabet Alt Tipleri²⁸

Tip 1A	Adacık otoimmünitesi markırları ve beta hücre yetersizliği vardır. Yaşam boyu insülin tedavisi gerektirir.
Tip 2A	Tanı anında beta hücre fonksiyonu korunmuştur, adacık otoimmünitesinin markırları mevcuttur. Beta hücre fonksiyonu yeniden kazanılarak ekzojen insülin kesilebilir veya progresif beta hücre kaybı gelişip ömür boyu insülin tedavisi gerektirebilir.
Tip 1B	Kalıcı beta hücre yetersizliği mevcuttur ancak adacık otoimmünitesi yoktur. Yaşam boyu insülin tedavisi gerektirir.
Tip 2B	Beta hücre rezervi korunmuş olup adacık otoimmünitesi yoktur. KPD’nin bu alt tipi, normoglisemiye yakın remisyon sağlanması ve insülin tedavisinin kesilme şansı en yüksek olan formudur.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel DM, gebeliğin ilerleyen haftalarında (özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde) yükselen kortizol ve östrojen seviyelerine bağlı gelişen insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan bir hastalık olup, genetik yatkınlıktan da etkilenmektedir. Genellikle hastalarda semptom olmaz. Doğum sonrası çoğunlukla düzelir fakat sonraki gebeliklerde tekrarlama ihtimali yüksektir. Gestasyonel DM, Tip 2 DM için risk faktörüdür. Günümüzde obezite ve Tip 2 DM prevalansındaki ciddi bir artıştan üreme çağındaki kadınlar da etkilenmiştir. Gebelik öncesindeki (pregestasyonel) Tip 2 DM vakalarını saptamak önemlidir. Bu nedenle gebelik planlayan ve risk faktörleri olan (obezite, daha önce GDM öyküsü, 40 yaşından büyük olmak, glukozüri, prediyabet öyküsü, birinci derece akrabalarda diyabet, daha önce makrozomik bebek sahibi olmak, polikistik over sendromu, steroid veya antipsikotik ilaç kullanımı) kadınların tümüne prekonsepsiyonel dönemde diyabet taraması yapılmalıdır. Prekonsepsiyonel dönemde tarama yapılamamışsa, gebeliğin 15. haftasından önceki ilk vizitte tarama yapılmalıdır. İlk

taramada değerleri normal sonuçlanan kadınlara ise gestasyonel diyabet taraması amacıyla, gebeliğin 24-28. haftasında tek veya iki aşamalı yaklaşım kullanılarak OGTT yapılmalıdır.³² Gestasyonel DM tanı kriterlerinden Tablo 5'te bahsedilmektedir.

Tablo 5: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri²⁸

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test					
IADPSG kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

(APG: AÇLIK PLAZMA GLUKOZU, ST: SAAT, PG: POSTGRANDİAL GLUKOZ, IADPSG: ULUSLARARASI DİYABETİK GEBELİK ÇALIşMA GRUPLARI BİRLİğİ)

Neonatal Diyabet

Beta hücrelerindeki mutasyonlara bağlı gelişen, yaşamın ilk 6 ayında görülen diyabet formudur.

Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet (MODY)

Genellikle başlangıç yaşı 25'ten önce olan, otozomal baskın geçişli, insülin sekresyon mekanizmasındaki defekte bağlı gelişen bir hastalıktır. Bu hastalarda insülin direnci yoktur ve pankreas rezervi normaldir. Hastalar çoğunlukla normal kilodadır. MODY şüphesi olan ailelere genetik tarama yapılabilir. En sık görülen formlar olan MODY3, MODY2 ve MODY1 taramada önceliklidir. MODY hastaları sulfonilüre (SU) grubuna oldukça yanıtlıdır. Genellikle insülin tedavisi gerekmez veya düşük doz insülin ile kan şekeri kontrolü sağlanır.³³

Pankreas Hastalıklarına Sekonder Diyabet

Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı gelişen diyabet formu Tip 3c DM veya pankreoprivik DM olarak adlandırılır. En sık nedenler kronik pankreatit, pankreatik duktal adenokarsinom, hemakromatozis, kistik fibrozis ve geçirilmiş pankreas cerrahisidir. Tanıda fekal elastaz düzeyinin 200 mcg/g altında olması anlamlıdır. Kistik fibrozise sekonder gelişen diyabetin komplikasyon riski yüksektir ve bu nedenle 10 yaşından sonra yıllık tarama yapılması

gerekir. Bu hastalarda HbA1C'nin diyabet taramasında kullanılmaması ve APG veya OGTT taraması yapılması önerilmektedir. Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı gelişen diyabette kişiye özgü glisemik hedefler belirlenip bu doğrultuda insülin tedavisi düzenlenir.^{34,35}

Solid Organ Nakli İlişkili Diyabet

Solid organ naklini takiben bazı sebeplerle (kullanılan ilaçlar, diyabete yatkınlık gibi) Posttransplant Diyabetes Mellitus (PTDM) ortaya çıkabilir. Bu nedenle organ nakli sonrası stabilizasyonun sağlandığı, enfeksiyöz bir sürecin olmadığı ve immunsupresan tedaviye geçildiği dönemde hiperglisemi taraması yapılması gereklidir. Tarama için OGTT tercih edilmesi önerilmektedir.²⁵

2.5.Diyabetes Mellitus Taraması

Tip 1 DM Taraması

Tip 1 DM taraması rutinde önerilmez, yalnızca tipik hiperglisemi semptomları gözlenmesi halinde tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılması önerilir.³⁰

Tip 2 DM Taraması

Erişkin bireylerin tümü, hekim başvurularında diyabet risk faktörleri açısından demografik ve klinik verileri ile değerlendirilmelidir. Ülkemizde 40 yaş üstü popülasyonun %10'undan fazlası diyabetiktir. Bu ciddi oran nedeniyle beden kitle indeksine bakılmaksızın 35 yaş üstü bireylerin 3 yılda bir APG ile taranması önerilmektedir. Daha önce prediyabet olarak değerlendirilen erişkinlere yılda bir, gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlara ise 3 yılda bir diyabet taraması yapılması tavsiye edilir. Yaşa bakılmaksızın beden kitle indeksi 25 kg/m² ve üzerinde olan erişkin bireyler, eğer aşağıdaki durumlar söz konusu ise diğer popülasyona göre daha sık (örneğin yılda bir) diyabet açısından taranmalıdır:^{28,33}

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet öyküsü
- Diyabet prevalansı yüksek etnik grup
- Makrozomik (doğum tartısı 4 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmak
- Daha önce GDM tanısı almak
- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Polikistik over sendromu (PKOS)
- İnsülin direnci ile ilgili klinik veya bulgular (akantozis nigrikans gibi)
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalık

- Düşük doğum tartılı doğmak
- Sedanter yaşam sürmek
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları
- Şizofreni ve atipik antipsikotik ilaç kullanımı
- Solid organ (özellikle renal) nakli
- Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanımı

2.6.Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetik hastalarda kan glukoz seviyesindeki ani dalgalanmalar akut komplikasyonlara yok açarken, uzun süre kontrol edilemeyen ve sıklıkla dalgalanan kan glukoz seviyesi kronik komplikasyonlara sebep olur.³⁶

Akut Komplikasyonlar

Diyabetin morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek üç komplikasyonu vardır. Bu komplikasyonlar DKA, hiperglisemik hiperozmolar durum (HHD), hipoglisemi ve laktik asidozdur. Bu komplikasyonlar büyük ölçüde önlenbilir ve en sık olanı hipoglisemidir. ADA, diyabetik hastalarda kan glukozu <70 mg/dl iken hipoglisemi olarak kabul edilmesini önerir. Hipogliseminin en önemli nedeni yetersiz beslenme ve hastaya önerilen tedavinin hasta tarafından yanlış uygulanmasıdır. Yaşlılar ve böbrek yetmezliği olan hastalar hipoglisemi açısından daha risklidir.^{37,38} DKA ve HHD hiperglisemik aciller olarak değerlendirilir. DKA'da plazma glukoz seviyesi 250 mg/dl üzerindedir, arteriyal pH 7.30'un altındadır, serum bikarbonat seviyesi 15 mEq/l'nin altındadır ve orta ağır seviyede ketonemi ya da ketonüri vardır, ana problem insülin eksikliğidir.³⁹ DKA daha çok Tip 1 DM hastalarında görülür. Travma, enfeksiyon, kardiyovasküler aciller gibi katabolik süreci tetikleyen durumlarda Tip 2 DM hastalarında da görülebilmektedir. HHD'da ise ağır hiperglisemi mevcuttur, plazma glukozu 600 mg/dl üzerindedir ve serum osmolalitesi 320 mOsm/kg üzerindedir, ana problem dehidratasyondur. Laktik asidoz nadir gelişen ancak mortalitesi oldukça yüksek olan bir durumdur ve temel neden doku oksijenizasyonundaki defektir. Laktik asit birikimine bağlı ciddi bir metabolik asidoz tablosu vardır. Tedavisinde ise esas olan altta yatan patolojiyi tedavi etmektir.^{38,40}

Kronik Komplikasyonlar

Uzun süren hiperglisemi, sık aralıklarla gelişen hipoglisemi, genetik yatkınlık, obezite, çevresel faktörler, oksidatif stres ve hastalığın süresi gibi faktörler kronik komplikasyonların

gelişmesini etkiler. Kronik komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere iki gruba ayrılır.⁵

Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar; kardiyovasküler hastalıklar (KVH), periferik arter hastalığı (PAH) ve serebrovasküler hastalıklar (SVH) olarak üç gruba ayrılır. KVH diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tüm diyabetik hastalar KVH açısından yıllık değerlendirilmeli ve gerekiyorsa tedavi başlanıp takip sıklığı arttırılmalıdır. Diyabet hastalarında PAH sıklığı normal popülasyona oldukça göre artmıştır. PAH, diyabetik ayak ve ekstremitte ampütasyonu için risk teşkil eder. Hastalara her kontrolde mutlaka periferik nabız muayenesi yapılmalıdır. İnme riski ise diyabette 2-6 kat kadar artmıştır ve mortalitenin %25'inden sorumludur. Diyabette iskemik inme hemorajik inmeye göre daha siktir.^{25,41-43}

Mikrovasküler Komplikasyonlar

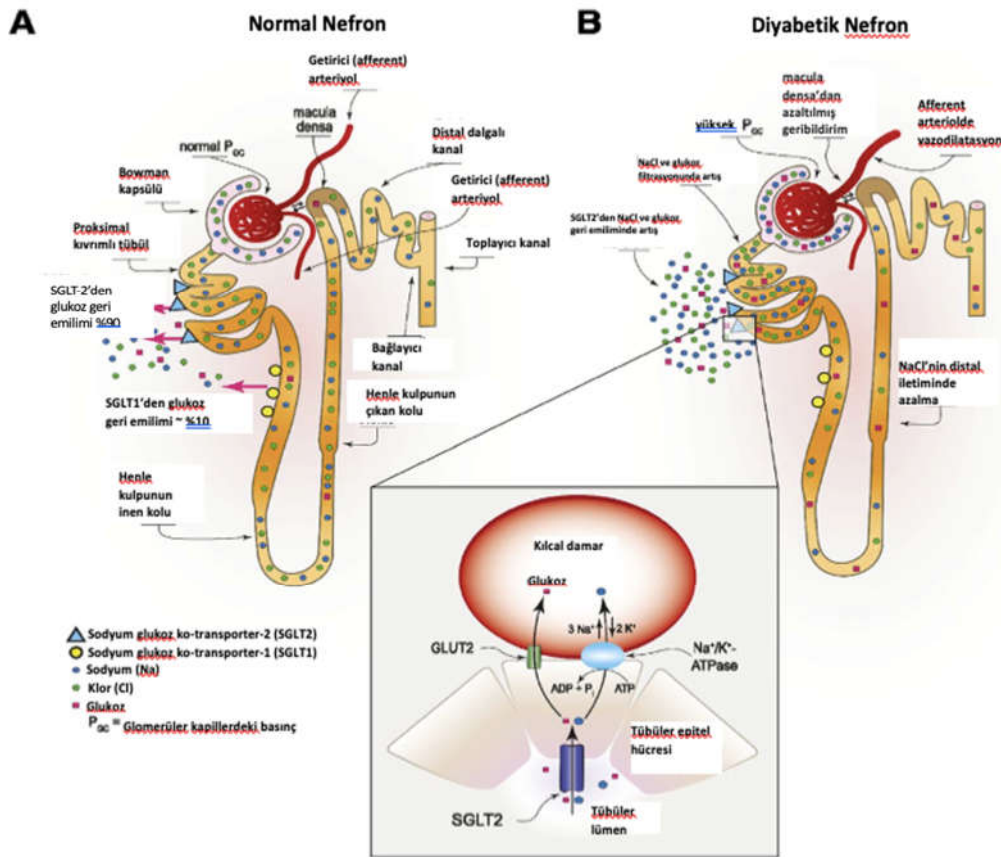
Nefropati, retinopati ve nöropati diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonlar başarılı glisemik kontrolle önlenir. Diyabetik hastalar mikrovasküler komplikasyonlar açısından düzenli taranmalıdır.⁷

Nefropati, diyabetik hastalarda en önemli mortalite sebeplerinden biridir. Diyabetik hastalarda ileri glisasyon son ürünleri glomeruler endotelial hücre bariyerini ve endotelial bazal membranı zedeleyerek glomerüllerde mezengial genişlemelere, bazal membranda kalınlaşmaya ve glomeruloskleroza (Kimmelstein Wilson nodülleri) neden olur. Erken süreçte tübüllerde hipertrofi gelişir, sonrasında arteriolar hyalinozis, interstisyel fibrozis ve tübüller atrofi meydana gelir. Tübüller hipertrofinin olduğu erken evrede glomerüler hiperfiltrasyon ve albumin atılımında artış olurken, sonraki evrede proteinüride artış ve GFR'de azalma görülür (Şekil 1). En son gelişen ve en korkulan sonuç son dönem böbrek yetmezliğidir. Diyabete bağlı KBH diyabetik böbrek hastalığı (DBH) olarak da anılır. DBH'ı önlemek için Tip 1 DM hastaları tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM hastaları ise tanıdan itibaren yıllık olarak glomerüler filtrasyon hızı (GFR), spot idrarda mikroalbumin ve protein atılımı açısından taranmalı, her vizitte kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır. Tercihen sabah ilk idrarda bakılan albümin/kreatinin oranı 30 mg/gr'ın altındaysa normal, 30 mg/gr veya üstündeyse anormal olarak değerlendirilir. 3-6 aylık kontrollerde bakılan 3 idrar numunesinin en az 2 tanesinde albümin/kreatinin oranının anormal olması albüminüri tanısını koydurmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonu, ateş ve dehidratasyon gibi faktörler varsa tarama ertelenmelidir.^{44,45}

Retinopati, diyabetik hastalarda en önemli görme kaybı nedenidir. Nonproliferatif ve proliferatif olmak üzere iki çeşittir. 10 yaş üstü Tip 1 DM hastalarında tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM hastalarında ise tanı anında göz dibi muayenesi yapılması gerekir. İlk muayenede diyabetik retinopati saptanmazsa yıllık takip edilir. Mikroalbuminüri olan hastaların retinopati riski daha fazla olduğundan, göz dibi muayenesinin daha sık yapılması önerilir.²⁸

Nöropati, diyabetin en sık kronik komplikasyonlarından biri olup periferik ve/veya otonomik tutulumlara bağlı disestezik yakınmalar, uyuşukluk, duyu kaybı, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, dispepsi, kabızlık, ishal, gaita inkontinansı, erektil disfonksiyon, mesane disfonksiyonu, hipoglisemiği algılayamama gibi semptomlar gelişebilir. 10 yaş üstü Tip 1 DM hastaları tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM hastaları ise tanı anında sorgulanmalı ve monofilamen testi ile diyabetik nöropati taraması yıllık yapılmalıdır.⁴⁶ Nöropati, PAH, travma, enfeksiyon, yapısal anomaliler, kötü bakım, 10 yıldan uzun diyabet öyküsü ve kötü glisemik kontrol gibi faktörler hem hastanın yaşam kalitesini hem de tedavi maliyetini arttıran diyabetik ayak yaralarını tetikler.⁴⁷

Şekil 1: Diyabetik Nefronun Fiziopatolojisi⁴⁸



2.7.Diyabetes Mellitus' un Tedavisi

Diyabetik hastaların olmazsa olmaz tedavilerinden biri yaşam tarzı değişiklikleridir. Yaşam tarzı değişiklikleri (kalori ihtiyacına göre diyet, sigarayı bırakma, alkolü bırakma ve düzenli egzersiz gibi) kan glukoz seviyesi kontrolüyle birlikte dislipidemi ve kan basıncı kontrolü açısından da oldukça önemlidir. Yaşam tarzı değişikliğine ek olarak insülin tedavisi ve insülin dışı antidiyabetik ajanlar tedavide kullanılmaktadır.²⁵

2.7.1. İnsülin Dışı Antihyperglisemik İlaçlar

Beta hücre rezervinin yeterli olduğu düşünülen hastalara, herhangi bir kontraendikasyon olmadığı halde insülin dışı antidiyabetik ilaçlar reçete edilebilir. Farklı mekanizmalarla etki eden pek çok insülin dışı antidiyabetik ilaç vardır. Oral antidiyabetikler (OAD) ve insülin dışı enjeksiyon formunda antidiyabetikler olmak üzere iki formları vardır. Gerekli durumlarda kombine olarak da kullanılabilirler. Piyasada hazır kombine preparatlar mevcuttur. Bu ajanlar seçilirken hasta merkezli düşünülmeli ve seçilen tedavi maliyet etkin olmalıdır. Kontraendikasyon yoksa çoğunlukla metforminin ilk sırada verilir. KVH olan, KVH açısından yüksek riskli olan ve KBH olan olgulara; başlangıç HbA1C, hedef HbA1C ve metformin kullanımından bağımsız olarak SGLT-2 inhibitörü verilmesi önerilir.^{25,49} İnsülin dışı antidiyabetik ilaçlar grubunda; Biguanidler (metformin), Sekretogoglar (sülfonilüreler, glinidler), Tiazolidindionlar (pioglitazon, rosiglitazon), Alfa Glukozidaz İnhibitörleri (akarboz, miglitol), Glukagon Benzeri Peptit 1 (GLP-1) Reseptör Agonistleri (eksenatid, liraglutid, semaglutid, albiglutid, liksisenatid, dulaglutid, tirzepatid), Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP-4) İnhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saksagliptin, alogliptin), SGLT- 2 İnhibitörleri (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin) bulunmaktadır.

Biguanidler

Biguanidler karaciğerde gerçekleşen glukoz üretimini baskılar, insülin duyarlılığını artırır, yağ asidi oksidasyonunu artırır, glukozun gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunu azaltır ve periferik dokularda glukoz alımını artırır. Günümüzde tek kullanılan form metformindir. Metformin, dünyada en çok kullanılan antihyperglisemik ajandır. HbA1c'yi yaklaşık %1,5 azaltmaktadır. Tek başına veya diğer diyabet ilaçlarıyla birlikte kullanılabilir. Hipoglisemi riski minimal olarak kabul edilebilir.⁵⁰

Sekretogoglar

Sekretogoglar (insülin salgılatıcılar) Meglitinidler ve Sulfonilüreler olmak üzere iki gruptur. Meglitinidler, ATP bağımlı potasyum kanalını kapatarak beta hücrelerinden insülin salınımını uyarırlar. Etkileri hızlı ve kısa sürelidir (4-6 saat). Postprandial kan şekeri regülasyonu için preprandial uygulanırlar. Metabolizasyonları karaciğerde olduğu için son evre böbrek hasarı dışında böbrek hasarı olan diğer diyabet hastalarında kullanılabilirler. Hipoglisemi riskleri mevcuttur. HbA1c'de %1,0-1,5 azalma sağlarlar. Sulfonilüreler, pankreas adacık hücrelerindeki SUR reseptörlerine bağlanarak insülin salınımını uyarırlar.⁵¹ Endojenöz insülin sekresyonunu ettikleri için hipoglisemi riskleri mevcuttur. KBH, insülin veya insülin duyarlılaştırıcı kullanımı, 60 yaş üzeri olmak, yakın zamanlı hospitalizasyon öyküsü, etilizm, ve ciddi kalori kısıtlaması hipoglisemi açısından risk faktörleridir. HbA1c'de %1-2 azalma sağlarlar.⁵¹⁻⁵³

Tiazolidindionlar

Peroksizom proliferator activated receptor (PPAR) gamma agonistleridir. Mekanizmaları gereği periferik dokularda glukoz outputunu artırır, hepatik glukoz üretimini ise bir miktar azaltırlar. Periferik dokularda insülin direncini kırıp, kısmen insüline duyarlılığı artırır ve glisemik kontrolü sağlarlar. Ayrıca biyopsi ile kanıtlanmış non-alkolik steatohepatit (NASH) hastalığına olumlu etkileri bildirilmiştir. Anemi, kilo alımı, kadınlarda kırık riski, ödem, sıvı retansiyonu ve hepatotoksisite gibi yan etkileri vardır. Ödem ve sıvı retansiyonu etkileri nedeniyle kalp yetmezliğinde kullanımları önerilmemektedir ve evre 3-4 kalp yetmezliğinde kontraendikedirler. HbA1c'yi %0,5-1,4 azaltırlar.^{28,53,54}

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Akarboz ve miglitol olmak üzere iki çeşittirler. Karbonhidratların gastrointestinal sistemden absorbe edilmesini engelleyerek ve postprandial kan glukoz yükselmesini azaltarak glisemik kontrolü sağlarlar. Gaz, şişkinlik, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkileri vardır. Tedavi başlangıcında gaz ve şişkinlik şikayetini azaltabilmek için doz titrasyonu uygun olur. İnflamatuvar barsak hastalıkları, ileus ve diğer benzer hastalıklarda kullanılmaları önerilmez. Ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalarda da Alfa Glukozidaz İnhibitörlerinden kaçınılmalıdır. HbA1c'yi %0,5-1 azaltırlar.⁵⁵

Glukagon Benzeri Peptit 1 (GLP-1) Reseptör Agonistleri

Ülkemizde yalnızca subkutan enjeksiyon formları mevcuttur. Etki mekanizmaları pankreas beta hücrelerinin glukoz duyarlılığını arttırma ve alfa hücrelerinden glukagon

sekresyonunu baskılama üzerinedir. Gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır.²⁸ Diyet ve egzersiz yanında monoterapi olarak veya diğer antihiperglisemik ajanlarla kombine kullanılabilirler. Kilo verdirici etkileri en önemli özelliklerindedir ve obezite tedavisinde de kullanılırlar. İnsülin ve sekretagogları ile kombine edilmedikleri sürece hipoglisemi riskleri azdır. İncretin bazlı terapilerin inflamasyon, kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sistemi üzerinde olumlu etkileri olduğu çeşitli çalışmalarca gösterilmiştir.⁵⁶

Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP-4) İnhibitörleri

Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri, adacık fonksiyonunu ve glisemik kontrolü iyileştiren ilaçlardır. İncretin arttırıcı ilaçlar olarak da bilinirler. DPP-4 enzim inhibisyonu ile endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımlarını azaltmak suretiyle düzeylerini yükseltirler. Glukoza bağımlı olarak insülin sekresyonunu arttırırlar. Postprandiyal glukoz düzeyini düşürüp glukagon suprese ederler. Hipoglisemi riskleri düşüktür ve ağırlığı etkilemezler. Tolerasyonları iyidir.^{25,28}

Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörleri

SGLT-2 böbrekteki proksimal tubullerde glukozun geri emilmesinden sorumlu bir membran proteindir. Bu membran proteini Sodyum Potasyum ATPaz ile sağlanan sodyum gradientini kullanarak işlev görür. SGLT-2'nin inhibisyonuyla glukoz ve sodyumun geri emilimi engellenir. İdrarla glukoz atılımı arttırılarak plazma glukozu düşürülür, böylece glukotoksisite azaltılır. Ayrıca, distal tubule aktarılan sodyum düzeyinin artmasıyla (Natriürez) tubuloglomeruler feedback aktivasyonu gerçekleşir ve afferent arteriolde vazokonstrüksiyon olur, sonuç olarak hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç azalır.

SGLT-2 inhibitörleri, Glukoretikler ve Gliflozinler olarak da bilinen, klasik OAD'lere göre pahalı olan bir OAD grubudur. Bu grup ilaçlardan kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozinin HbA1C'yi düşürmekteki etkinlikleri benzer olup, kanagliflozin ülkemizde ruhsatlı değildir. Kilo verdirici etkileri (ortalama 2 kg), düşük hipoglisemi riskleri, kan basıncını ılımlı düşürücü etkileri (2-4 mmHg), serum ürik asiti ve albuminüriyi azaltmaları, renoprotektif ve kardiyoprotektif etkileri açısından avantajlı ilaçlardır. Kontrendikasyon yoksa bu ilaçlar, kanıtlanmış KVH olan veya KVH bakımından yüksek riskli olan hastalarda ve diyabetik hastalığı olan kişilerde öncelikli olarak tercih edilir. Bu ilaçların kalp yetersizliği (New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf II-IV) ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda diyabet endikasyonundan bağımsız olarak kullanım onayı da bulunmaktadır. GFR<45 ml/dk altında SGLT-2 inhibitörlerinin antidiyabetik etkileri azalır. Dapagliflozin kalp yetersizliği

veya kronik böbrek hastalığı endikasyonu ile kullanılacaksa GFR 25-45 ml/dk olan hastalarda antidiyabetik etkinin yetersiz kalabileceği düşünülerek tedavi gözden geçirilmelidir. Eğer kalp yetersizliği ve/veya kronik böbrek yetersizliği endikasyonu ile kullanılacak ise GFR<25 ml/dk olan hastalarda önerilmez. Empagliflozinin GFR 45-60 ml/dk olan hastalara antidiyabetik amaçla başlanması önerilmez ancak hasta empagliflozin almakta ise 10 mg dozunda devam önerilir. Kalp yetersizliği endikasyonu ile kullanılıyor ise GFR <20 ml/dk olan hastalara başlanması önerilmez. GFR 30-60 ml/dk olan hastalar için 100 mg/gün dozunu aşmayacak şekilde Kanagliflozin kullanımı uygundur. GFR 15-30 ml/dk olan hastalara başlanmaması ancak kullanmakta olan hastalarda kardiyorenal sonuçları üzerine olumlu etkileri olduğu dikkate alınarak 100 mg/gün devam edilmesi, ilacın kesilmemesi önerilmektedir. eGFR <15 ml/dk ise Kanagliflozin kullanılmamalıdır.²⁸ Ülkemizde ruhsatlı SGLT-2 inhibitörlerinden ve kullanımlarından Tablo 6’da bahsedilmiştir.

Tablo 6: Ülkemizde Ruhsatlı Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

Jenerik AD	Doz	Alınma zamanı
Dapagliflozin	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemek ilişkisiz
Empagliflozin	10-25 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemek ilişkisiz

SGLT-2 İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları

- Son Dönem Böbrek Yetmezliği
- Tip 1 DM
- Gebelik ve Laktasyon
- Major cerrahi (3-4 gün önce), ciddi hastalık veya enfeksiyon durumlarında kesilmesi önerilir.

SGLT-2 İnhibitörlerinin Yan Etkileri^{25,28}

- Poliüri
- Hipotansiyon
- Öglisemik ketoasidoz: Sıvı kaybına bağlı olarak atipik (öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) DKA gelişebileceği bilinmektedir. İnsülin kullanan hastalarda, tedaviye SGLT-2 İnhibitörü eklendiğinde, kan glukoz düzeyleri

normale yaklaşırsa bile insülin tamamen kesilmemeli ve kuşkulu vakalarda ketoasidoz araştırılmalıdır.

- Dehidratasyon, sıvı kaybı
- Baş dönmesi
- LDL-kolesterol ve serum kreatinin düzeylerinde bir miktar (başlangıçta geçici olarak) artış
- Genitoüriner Enfeksiyonlar: **Özellikle kadınlarda genital enfeksiyonlar, riskli vakalarda ürosepsis ve piyelonefrit bakımından dikkatli olunmalıdır.**
- Fournier Gangreni

2.7.2. İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM, LADA, diyet ile kontrol altına alınamayan GDM ve Tip 2 DM'nin bazı durumlarında (oral antidiyabetik ajanlarla glisemik kontrol sağlanamaması, insülinopenik ve ağır hiperglisemik semptomlar, akut koroner sendrom, ateşli sistemik hastalıklar, majör cerrahi, ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid kullanımı, gebelik ve laktasyon, pankreas yetersizliği) fiyolojik salınımı taklit eden insülin tedavisi kullanılır.²⁵

2.8.Tedavi Hedefleri

Tablo 7: Glisemik Hedefler

	Hedef	Gebelikte	
		İnsülin kullanmayan	İnsülin kullanan
HbA1C	≤%7 (53 mmol/mol)	<%6-6.5 (42-48 mmol/mol)	<%6-6.5 (42-48 mmol/mol)
APG ve ÖÖ PG	80-130 mg/dl	<95 mg/dl	70-95 mg/dl
1. st PG	-	<140 mg/dl	110-140 mg/dl
2. st PG	<160 mg/dl	<120 mg/dl	100-120 mg/dl

(HbA1C: HEMOGLOBİN A1C, APG: AÇLIK PLAZMA GLUKOZU, PG: PLAZMA GLUKOZU, ST: SAAT, ÖÖ: ÖĞÜN ÖNCESİ) (Öğün sonrası ölçümü için öğüne başladıktan sonraki süre dikkate alınır. Gebelerde öğün sonrası 1. st PG takip edilmelidir.)

Glisemik hedeflerden Tablo 7'de bahsedilmektedir ancak glisemik hedefler mutlaka bireyselleştirilmelidir. Örneğin yaşam beklentisi düşük, kontrolü kötü, komplikasyonların eşlik

ettiği, diyabet süresi uzun veya tekrarlayan hipoglisemi atakları olan olgularda hedefler %8.5'a kadar esnetilebilir. HbA1C'nin %50'si son bir ayda, %30'u sondan ikinci ayda ve geri kalan %20'si sondan üçüncü ayda oluşan değişiklikleri yansıtır. HbA1C arttıkça açlık gliseminin katkısı artar, glisemik değişkenlik ve hipoglisemileri yansıtmaz. Özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişme riski glisemik kontrol ile yakından ilişkilidir. Hedeflere ulaşıncaya kadar 3 ayda bir, stabil hastalarda ise 6 ayda bir HbA1C ölçülmelidir. HbA1C'deki %1 düşüş Tip 2 DM hastalarında diyabete bağlı ölümleri %25, tüm nedenlere bağlı ölümleri %7, MI riskini %18 ve mikrovasküler komplikasyonları %35 azaltır.^{57,58}



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönemde böbrek fonksiyon testleri ve proteinüri üzerine etkilerinin gerçek yaşam verileriyle değerlendirilmesini amaçlayan retrospektif kohort tipi çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.05.2022 tarihli 2022/17-10 numaralı kararı ile uygun bulunmuştur. Çalışmamız için Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kliniklerinde Tip 2 DM ile takipli olup 2016-2021 yılları arasında tedavilerinde dapagliflozin veya empagliflozin kullanılan 18 yaş üstü 1759 hastanın verileri hastane bilgi işletim sisteminde tarandı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, diyabet süreleri, komorbid hastalıkları, diyabetin kronik komplikasyonlarının varlığı kaydedildi. İdrar albümin kreatinin oranı 30 ve üstü, GFR değeri 60 (CKD-EPI formülüne göre) ve altı olan hastalar diyabetik nefropati olarak değerlendirildi. Diğer komplikasyonlar için poliklinik notlarından faydalandı. İdrarda albümin/kreatinin oranı, kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı (GFR), vücut kitle indeksi (VKİ), HbA1C, sodyum, potasyum, ürik asit, hematokrit (HCT), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, kullanılan antidiyabetik ajanlardaki değişiklikler ve ilaç yan etkileri de retrospektif olarak analiz edildi. Yeterli veriye erişim sağlanabilen 780 hasta çalışmaya alındı. İstatiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edebilmek adına verilerin yeterliliğine göre alt gruplar oluşturuldu.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS yazılımı v 22.0 (IBM, NY, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı. GFR, Albumin, Kreatinin ve HbA1C değeri artan ve azalan gruplarda, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılım değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Student-T testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama \pm standart sapma, ortanca ve minimum maximum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Chi-square ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi. Başlangıç ve 1. yıl kontrol GFR, Albumin, Kreatinin ve HbA1C değerlerinin karşılaştırılmasında Paired-Samples Test kullanıldı ve sonuçları ortalama \pm standart sapma olarak %95 Güven aralıkları ile birlikte verildi. GFR, Albumin, Kreatinin ve HbA1C değerlerinin 1. yıl kontrolündeki tedavinin hedef sonlanım noktaları için prediktif değerler ROC analizi yöntemiyle değerlendirildi. ROC analizi ile AUC değerleri ve Youden index değerleri kullanılarak cut-off değerler ve bu cut-off değerlere ait sensitivite, spesifisite ve Odds Ratio değerleri hesaplandı. Başlangıç ve 1. yıl kontrol GFR, Albumin, Kreatinin ve HbA1C değerlerindeki değişimler Paired -Samples T test ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Genel Demografik Veriler (780 hasta)

Çalışmamıza 780 olgu dahil edilmiştir. Olguların yaşı minimum 26, maksimum 89'dur. 506'sı erkek, 174'ü kadındır. Ortalama DM süre verisi 519 olguda mevcut olup ortalama 12,5 yıldır. Komorbid hastalıklara bakıldığında ise hastaların %77,7'sinde HL olduğu görülmektedir. KBH ise olguların %30,5'inde mevcuttur. Empagliflozin ve Dapagliflozin kullanımlarına bakıldığında, olguların %72,8'i empagliflozin, %27,2'sine dapagliflozin tedavisi verildiği saptandı. Olguların yaklaşık %15'inin SGLT-2 inhibitörü tedavisinin kesildiği gözlemlendi ve en sık tedavi kesilme nedeni üriner enfeksiyon olarak değerlendirildi. Bunlara ek olarak diğer tüm demografik veriler ve klinik özelliklerden Tablo 8'de bahsedilmektedir.

Tablo 8: Genel Demografik ve Klinik Özellikler

Yaş mean±sd (min-max)	60,3±9,8 (26,0-89,0)
Cinsiyet n (%)	
Erkek	506 (64,9)
Kadın	174 (35,1)
DM süre (yıl) (519 hasta) mean±sd (min-max)	12,5±8,0 (0,0-52,0)
HT n (%)	571 (73,2)
KVH n (%)	295 (37,8)
SVH n (%)	22 (2,8)
PAH n (%)	23 (2,9)
KKY n (%)	69 (8,8)
KBH n (%)	238 (30,5)
Malignite n (%)	60 (7,7)
HL n (%)	606 (77,7)
Diyabetik ayak n (%)	17 (2,2)
Metformin n (%)	619 (79,4)
Sülfonilüre n (%)	129 (16,5)
Pioglitazon n (%)	96 (12,3)
DPP-4 inhibitörü n (%)	303 (38,8)
GLP-1 agonisti n (%)	31 (4,0)
Diğer OAD n (%)	56 (7,2)

Toplam OAD n (%)	
0	120 (15,5)
1	235 (30,4)
2	274 (35,4)
3	133 (17,2)
4	3 (1,4)
Toplam OAD mean±sd (min-max)	1,6±1,0 (0,0-4,0)
İnsülin n (%)	
Yok	467 (60,5)
Bazal	101 (13,1)
İntensif	204 (26,4)
İnsülin ünite (165 hasta) mean±sd (min-max)	50,1±35,1 (5,0-260,0)
Son ted OAD Top n (%)	
0	18 (2,3)
1	76 (9,7)
2	309 (39,6)
3	288 (36,9)
4	86 (11,0)
5	3 (0,4)
Son ted toplam OAD mean±sd (min-max)	2,5±0,9 (0,0-5,0)
Son ted İnsülin n (%)	
Yok	451 (57,8)
Bazal	126 (16,2)
İntensif	203 (26,0)
Son ted insulin ünite (167 hasta) mean±sd (min-max)	41,9±32,5 (0,0-270,0)
SGLT-2 inhibitörü türü n (%)	
EMPAGLİFLOZİN	568 (72,8)
DAPAGLİFLOZİN	212 (27,2)
SGLT-2 inhibitörü kesilen hasta n (%)	116 (14,9)

SGLT-2 inhibitörü kesilme nedeni n (%)	
Üriner enf	51 (49,5)
Genital enf	6 (5,8)
GİS prob	8 (7,8)
Allerji	2 (1,9)
Diğer	36 (35,0)
Genital enf n (%)	46 (5,9)
Üriner enf n (%)	106 (13,6)

(DM: DİYABETES MELLİTUS, HT: HİPERTANSİYON, KVH: KARDİYOVASKÜLER HASTALIK, SVH: SEREBROVASKÜLER HASTALIK, PAH: PERİFERİK ARTER HASTALIĞI, KKY: KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ, TED: TEDAVİ, ENF: ENFEKSİYON, GLP-1: GLUKAGON BENZERİ PEPTİT-1, DPP-4 DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4, SGLT-2: SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2, OAD: ORAL ANTİDİYABETİK)

Albuminüri (109 hasta)

Albuminüri alt analizine 109 olgu dahil edilmiştir. Olguların yaşı minimum 26, maksimum 89'dur. 65'i erkek, 44'ü kadındır. Ortalama DM süre verisi 59 olguda mevcut olup ortalama 14,4 yıldır. Komorbid hastalıklara bakıldığında ise hastaların %94'ünde HL olduğu görülmektedir. KBH ise olguların %39'unda mevcuttur. Empagliflozin ve Dapagliflozin kullanımlarına bakıldığında, olguların %60,6'sına empagliflozin, %39,4'üne dapagliflozin tedavisi verildiği saptandı. Olguların yaklaşık %8'inin SGLT-2 inhibitörü tedavisinin kesildiği gözlemlendi ve en sık tedavi kesilme nedeni üriner enfeksiyon olarak değerlendirildi. Bunlara ek olarak diğer tüm demografik veriler ve klinik özelliklerden Tablo 9'da bahsedilmektedir. Bu hastaların başlangıç ve 1. yıl kontrol laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması da Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Albuminüri Demografik ve Klinik Özellikler

Yaş mean±sd (min-max)	61,3±10,0 (26,0-89,0)
Cinsiyet n (%)	
Erkek	65 (59,6)
Kadın	44 (40,4)
DM süre (yıl) (59 hasta) mean±sd (min-max)	14,4±9,4 (0,0-46,0)
HT n (%)	87 (79,8)

KVH n (%)	40 (36,7)
SVH n (%)	2 (1,8)
PAH n (%)	3 (2,8)
KKY n (%)	11 (10,1)
KBH n (%)	39 (35,7)
Malignite n (%)	10 (9,2)
HL n (%)	94 (86,2)
Diyabetik ayak n (%)	0 (0,0)
Metformin n (%)	88 (80,7)
Sülfonilüre n (%)	18 (16,5)
Pioglitazon n (%)	3 (2,8)
DPP-4 inhibitörü n (%)	46 (42,2)
GLP-1 agonisti n (%)	9 (8,3)
Diğer OAD n (%)	10 (9,2)
Toplam OAD n (%)	
0	17 (15,6)
1	25 (22,9)
2	53 (48,6)
3	14 (12,8)
Toplam OAD mean±sd (min-max)	1,6±0,9 (0,0-3,0)
İnsülin (107 hasta) n (%)	
Yok	49 (45,8)
Bazal	19 (17,8)
Intensif	39 (36,4)
İnsülin ünite (58 hasta) mean±sd (min-max)	45,7±31,8 (8,0-140,0)
Son ted OAD Top n (%)	
0	1 (0,9)
1	6 (5,5)
2	48 (44,0)
3	44 (40,2)
4	10 (9,2)
Son ted toplam OAD mean±sd (min-max)	2,5±0,8 (0,0-4,0)

Son ted İnsülin n (%)	
Yok	52 (47,7)
Bazal	15 (13,8)
Intensif	42 (38,5)
Son ted insulin ünite (53 hasta) mean±sd (min-max)	45,6±31,1 (4,0-120,0)
SGLT-2 inhibitörü türü n (%)	
EMPAGLİFLOZİN	66 (60,6)
DAPAGLİFLOZİN	43 (39,4)
SGLT-2 inhibitörü kesilen hasta n (%)	8 (7,3)
SGLT-2 inhibitörü kesilme nedeni n (%)	
Üriner enf	7 (6,4)
Diğer	1 (0,9)
Genital enf n (%)	10 (9,2)
Üriner enf n (%)	16 (14,2)

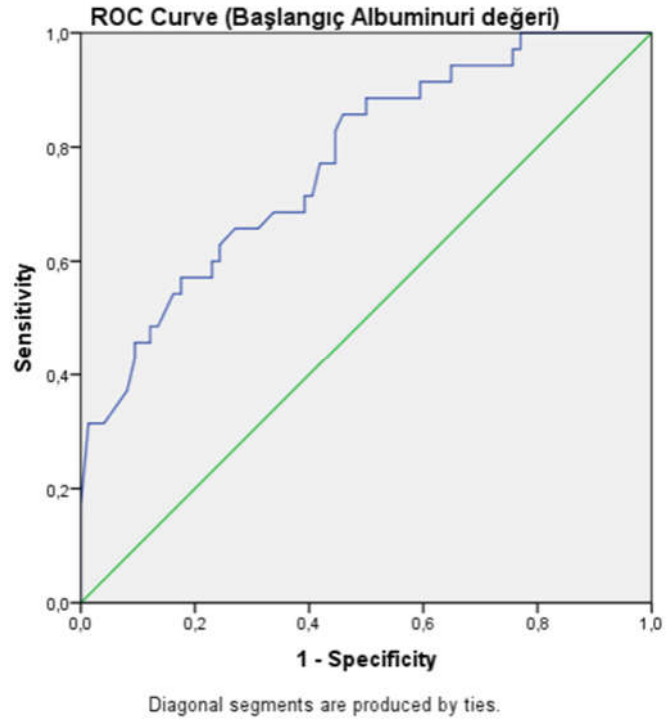
(DM: DİYABETES MELLİTUS, HT: HİPERTANSİYON, KVVH: KARDİYOYASKÜLER HASTALIK, SVH: SEREBROYASKÜLER HASTALIK, PAH: PERİFERİK ARTER HASTALIĞI, KKY: KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ, TED: TEDAVİ, ENF: ENFEKSİYON, GLP-1: GLUKAGON BENZERİ PEPTİT-1, DPP-4 DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4, SGLT-2: SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2, OAD: ORAL ANTİDİYABETİK)

Tablo 10: 109 Hastanın Olduğu Alt Analizde Başlangıç ve 1. Yıl Kontrol Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Başlangıç	1. yıl kontrol	Ortalama Değişim (%95GA)	P değeri
HbA1c (107 hasta) mean±sd	8,4±1,8	7,7±1,3	0,8±1,6 (0,5-1,1)	<0,001
AKŞ (101 hasta) mean±sd	171,3±64,2	140,9±37,0	30,4±58,0 (18,9-41,8)	<0,001
Kreatinin (109 hasta) mean±sd	0,90±0,89	0,83±0,28	0,07±0,86 (-0,09-0,23)	0,401
GFR (109 hasta) mean±sd	92,3±20,1	89,7±20,5	2,6±8,4 (1,0-4,2)	0,002
Albuminüri (109 hasta) mean±sd	96,4±222,4	41,5±80,6	54,9±177,0 (21,3-88,5)	0,002
LDL (89 hasta) mean±sd	121,5±40,1	118,3±37,5	3,1±35,3 (-4,2-10,6)	0,403
Trigliserid (89 hasta) mean±sd	210,1±109,9	207,1±218,2	3,0±203,1 (-39,7-45,8)	0,888
Ürik asit (63 hasta) mean±sd	5,4±1,7	5,1±1,3	0,3±1,2 (-0,1-0,6)	0,063
Sodyum (98 hasta) mean±sd	139,0±2,5	139,6±2,1	-0,6±2,7 (-1,1- -0,2)	0,043
Potasyum (98 hasta) mean±sd	4,54±0,42	4,46±0,43	0,08±0,43 (0,00-0,16)	0,069
HCT (105 hasta) mean±sd	40,7±4,6	42,4±4,61	-1,6±2,7 (-2,2- -1,1)	<0,001

(HbA1C: HEMOGLOBİN A1C, AKŞ: AÇLIK KAN ŞEKERİ, GFR: GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI, LDL: DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN, HCT: HEMATOKRİT)

Şekil 2: Albuminüri Roc Eğrisi



Tablo 11: Albuminüri Cut-off değeri

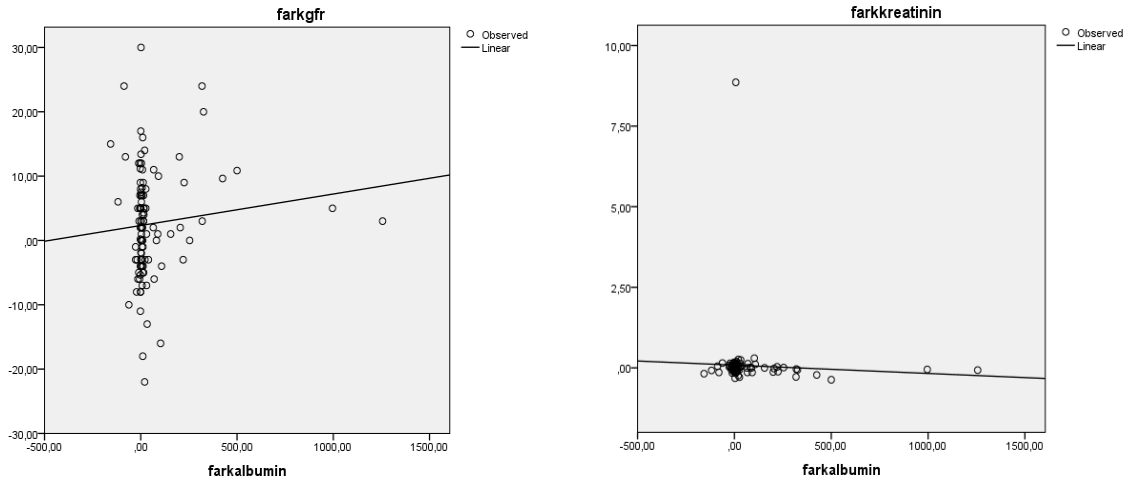
	AUC	%95GA	p değeri	Cut-off	Sensitivite %	Spesifisite %	OR
Albuminüri	0,774	0,682-0,867	<0,001	30	85,7	54,1	7,1 (2,5-20,2)

Tablo 12: Albuminüri Grubunda Başlangıç ve 1. yıl Değerlerinin Karşılaştırılması

	Başlangıç	1.yıl kontrol	Ortalama Değişim (%95GA)	P değeri
Albuminüri	258,9±327,4	83,6±112,2	-161,3±275,7 (45,3-69,4)	0,001

Başlangıç Albüminüri miktarı 30 değerinde %85,7 duyarlılık ve %54,1 özgünlük oranı ile SGLT2 inhibitörü tedavisinde albuminüri değerinin azalmasını (1. yıl sonunda) ön görmektedir (AUC=0,774 %95 GA (0,682-0,867), p<0,001). Başlangıç albuminüri değeri 30 üzerinde olan hastalarda 1 yıl sonunda albuminüri miktarının azalması olasılığı, başlangıç albuminüri değeri 30 altında olan hastalara göre 7,1(%95 GA 2,5-20,2) kat daha fazladır. (Şekil 2, Tablo 11 ve Tablo 12)

Şekil 3: Albuminüri, GFR, Kreatinin Değişimleri Arasındaki Korelasyonun İncelenmesi



1 yıl sonundaki albuminüri değişimi ile GFR değeri değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (r=0,103 ve p=0,289) 1 yıl sonundaki albuminüri değişimi ile kreatinin değeri değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (r=-0,053 ve p=0,585) (Şekil 3).

GFR ve Kreatinin (429 hasta)

GFR ve Keatinin alt analizine 429 olgu dahil edilmiştir. Olguların yaşı minimum 26, maksimum 89'dur. 274'ü erkek, 155'i kadındır. Ortalama DM süre verisi 280 olguda mevcut olup ortalama 12,5 yıldır. Komorbid hastalıklara bakıldığında ise hastaların yaklaşık %90'ında HL olduğu görülmektedir. KBH ise olguların %30,7'sinde mevcuttur. Empagliflozin ve Dapagliflozin kullanımlarına bakıldığında, olguların %70,6'sına empagliflozin, %29,4'üne dapagliflozin tedavisi verildiği saptandı. Olguların %8,2'sinin SGLT-2 inhibitörü tedavisinin kesildiği gözlemlendi ve en sık tedavi kesilme nedeni üriner enfeksiyon olarak değerlendirildi. Bunlara ek olarak diğer tüm demografik veriler ve klinik özelliklerden Tablo 13'te bahsedilmektedir. Ayrıca bu grubun başlangıç ve 1. yıl kontrol laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması da Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 13: GFR ve Kreatinin Demografik ve Klinik Özellikler

Yaş mean±sd (min-max)	60,5±9,6 (26,0-89,0)
Cinsiyet n (%)	
Erkek	274 (62,4)
Kadın	155 (37,6)
DM süre (yıl) (280 hasta) mean±sd (min-max)	12,5±8,3 (0,0-52,0)
HT n (%)	328 (74,7)
KAH n (%)	167 (38,0)
SVO n (%)	10 (2,3)
PAH n (%)	11 (2,5)
KKY n (%)	43 (9,8)
KBH n (%)	132 (30,7)
Malignite n (%)	35 (8,0)
HL n (%)	355 (80,9)
Diyabetik ayak n (%)	6 (1,4)
Metformin n (%)	346 (78,8)
Sülfonilüre n (%)	75 (17,1)
Pioglitazon n (%)	47 (10,7)
DPP-4 inhibitörü n (%)	166 (37,8)
GLP-1 agonisti n (%)	22 (5,0)
Diğer OAD n (%)	29 (6,6)

Toplam OAD n (%)	
0	67 (15,3)
1	128 (29,8)
2	164 (37,9)
3	70 (16,2)
4	3 (0,7)
Toplam OAD mean±sd (min-max)	1,6±1,0 (0,0-4,0)
İnsülin n (%)	
Yok	258 (59,7)
Bazal	56 (13,0)
İntensif	118 (27,3)
İnsülin ünite (170 hasta) mean±sd (min-max)	51,3±39,0 (5,0-260,0)
Son ted OAD Top n (%)	
0	5 (1,1)
1	36 (8,2)
2	177 (40,3)
3	172 (39,2)
4	48 (10,9)
5	1 (0,2)
Son ted toplam OAD mean±sd (min-max)	2,5±0,8 (0,0-5,0)
Son ted İnsülin n (%)	
Yok	253 (57,6)
Bazal	67 (15,3)
İntensif	119 (27,1)
Son ted insulin ünite (172 hasta) mean±sd (min-max)	44,3±35,8 (0,0-270,0)
SGLT-2 inhibitörü türü n (%)	
EMPAGLİFLOZİN	310 (70,6)
DAPAGLİFLOZİN	129 (29,4)
SGLT-2 inhibitörü kesilen hasta n (%)	36 (8,2)

SGLT-2 inhibitörü kesilme nedeni n (%)	
Üriner enf	19 (57,6)
Genital enf	2 (6,1)
GİS prob	1 (3,0)
Allerji	2 (6,1)
Diğer	9 (27,3)
Genital enf n (%)	25 (5,7)
Üriner enf n (%)	58 (13,2)

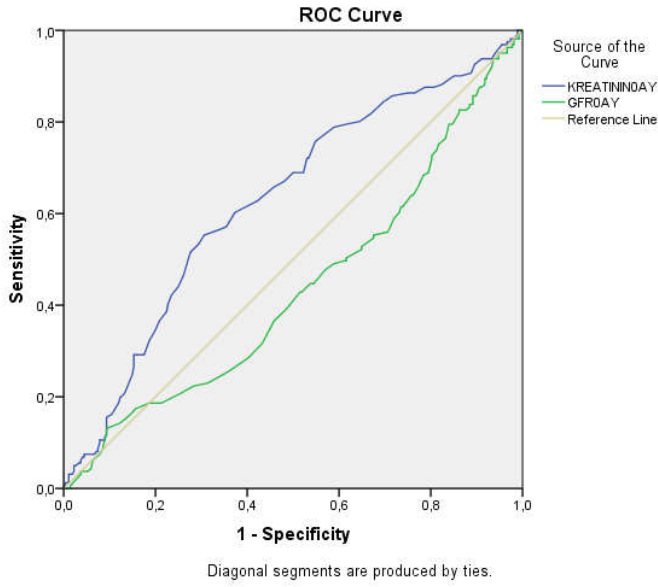
(DM: DİYABETES MELLİTUS, HT: HİPERTANSİYON, KVH: KARDİYOVASKÜLER HASTALIK, SVH: SEREBROVASKÜLER HASTALIK, PAH: PERİFERİK ARTER HASTALIĞI, KKY: KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ, TED: TEDAVİ, ENF: ENFEKSİYON, GLP-1: GLUKAGON BENZERİ PEPTİT-1, DPP-4 DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4, SGLT-2: SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2, OAD: ORAL ANTİDİYABETİK)

Tablo 14: 429 Hastanın Olduğu Alt Analizde Başlangıç ve 1. Yıl Kontrol Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

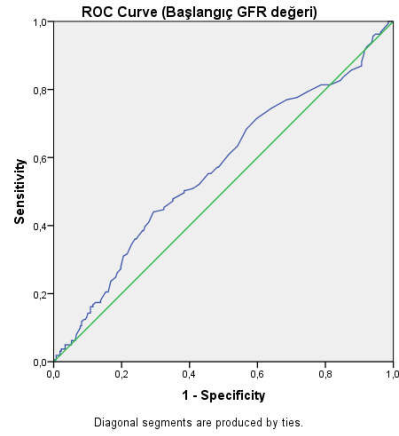
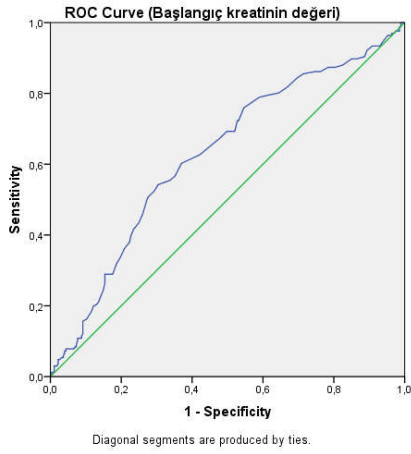
	Başlangıç	1.yıl kontrol	Ortalama Değişim (%95GA)	P değeri
BMI (54 hasta) mean±sd	33,3±7,1	31,8±6,7	1,5±2,9 (0,7-2,3)	<0,001
HbA1c (390 hasta) mean±sd	8,6±1,7	7,7±1,4	1,0±1,7 (0,8-1,1)	<0,001
AKŞ (395 hasta) mean±sd	179,0±64,9	141,7±42,1	37,3±68,0 (30,6-44,0)	<0,001
Kreatinin (429 hasta) mean±sd	0,85±0,48	0,85±0,25	-0,01±0,45 (-0,05-0,03)	0,678
GFR (429 hasta) mean±sd	91,4±18,9	88,4±19,4	3,0±11,8 (1,9-4,1)	<0,001
Albuminüri (109 hasta) mean±sd	96,7±223,4	41,8±80,9	54,9±177,8 (20,9-88,8)	0,002
LDL (334 hasta) mean±sd	119,0±39,7	115,6±42,3	3,4±40,6 (-1,0-7,8)	0,125
Trigliserid (334 hasta) mean±sd	224,4±203,4	204,1±193,7	20,4±206,7 (-1,9-42,6)	0,072
Ürik asit (219 hasta) mean±sd	5,6±1,5	5,1±1,4	0,5±1,2 (0,3-0,7)	<0,001
Sodyum (344 hasta) mean±sd	138,5±7,7	139,1±8,0	-0,7±3,6 (-1,0- -0,3)	0,001
Potasyum (351 hasta) mean±sd	4,51±0,42	4,49±0,41	0,02±0,44 (-0,03-0,07)	0,365
HCT (408 hasta) mean±sd	41,0±4,3	42,3±4,6	-1,3±3,5 (-1,7- -1,0)	<0,001

(HbA1C: HEMOGLOBİN A1C, AKŞ: AÇLIK KAN ŞEKERİ, GFR: GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI, LDL: DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN, HCT: HEMATOKRİT)

Şekil 4: GFR ve Kreatinin Roc Eğrisi (Birlikte)



Şekil 5: GFR ve Kreatinin Roc Eğrisi (Ayrı Ayrı)



Başlangıç kreatinin değeriindeki yükseklik ve Başlangıç GFR değeriindeki düşüklük 1 yıl sonunda kreatinin değeriindeki artmayı ve GFR'de azalmayı öngörmektedir (Şekil 4 ve Şekil 5).

HbA1C (400 hasta)

HbA1C alt analizine 400 olgu dahil edilmiştir. Olguların yaşı minimum 26, maksimum 89'dur. 252'si erkek, 148'i kadındır. Ortalama DM süre verisi 258 olguda mevcut olup minimum 85, maksimum 12,5 yıldır. Komorbid hastalıklara bakıldığında ise hastaların %81,3'ünde HL olduğu görülmektedir. KBH ise olguların %32,3'ünde mevcuttur. Empagliflozin ve Dapagliflozin kullanımlarına bakıldığında, olguların %71'ine empagliflozin, %29'una dapagliflozin tedavisi verildiği saptandı. Olguların %8'inin SGLT-2 inhibitörü tedavisinin kesildiği gözlemlendi ve en sık tedavi kesilme nedeni üriner enfeksiyon olarak değerlendirildi. Bunlara ek olarak diğer tüm demografik veriler ve klinik özelliklerden Tablo 15'te bahsedilmektedir. Ayrıca bu grubun başlangıç ve 1. yıl kontrol laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması da Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 15: HbA1C Demografik ve Klinik Özellikler

Yaş mean±sd (min-max)	60,6±9,7 (26,0-89,0)
Cinsiyet n (%)	
Erkek	252 (63,0)
Kadın	148 (37,0)
DM süre (yıl) (258 hasta) mean±sd (min-max)	12,8±8,5 (0,0-52,0)
HT n (%)	295 (73,8)
KVH n (%)	148 (37,0)
SVH n (%)	9 (2,3)
PAH n (%)	11 (2,8)
KKY n (%)	37 (9,3)
KBH n (%)	129 (32,3)
Malignite n (%)	33 (8,3)
HL n (%)	325 (81,3)
Diyabetik ayak n (%)	7 (1,8)
Metformin n (%)	312 (78,0)
Sülfonilüre n (%)	66 (16,5)
Pioglitazon n (%)	42 (10,5)
DPP-4 inhibitörü n (%)	158 (39,5)
GLP-1 agonisti n (%)	20 (5,0)
Diğer OAD n (%)	29 (7,2)

Toplam OAD n (%)	
0	65 (16,5)
1	108 (27,3)
2	154 (39,0)
3	66 (16,7)
4	2 (0,5)
Toplam OAD mean±sd (min-max)	1,6±1,0 (0,0-4,0)
İnsülin n (%)	
Yok	235 (59,6)
Bazal	54 (13,7)
İntensif	105 (26,6)
İnsülin ünite (165 hasta) mean±sd (min-max)	49,6±38,9 (5,0-260,0)
Son ted OAD Top n (%)	
0	3 (0,8)
1	32 (8,0)
2	154 (38,5)
3	167 (41,8)
4	43 (10,8)
5	1 (0,3)
Son ted toplam OAD mean±sd (min-max)	2,6±0,8 (0,0-5,0)
Son ted İnsülin n (%)	
Yok	227 (56,8)
Bazal	61 (15,3)
İntensif	112 (28,0)
Son ted insulin ünite (167 hasta) mean±sd (min-max)	43,9±35,5 (0,0-270,0)
SGLT türü n (%)	
EMPAGLİFLOZİN	284 (71,0)
DAPAGLİFLOZİN	116 (29,0)
SGLT-2 inhibitörü kesilen hasta n (%)	32 (8,0)

SGLT-2 inhibitörü kesilme nedeni n (%)	
Üriner enf	18 (62,1)
Genital enf	2 (6,9)
GİS prob	1 (3,4)
Allerji	2 (6,9)
Diğer	6 (20,7)
Genital enf n (%)	25 (6,3)
Üriner enf n (%)	51 (12,8)

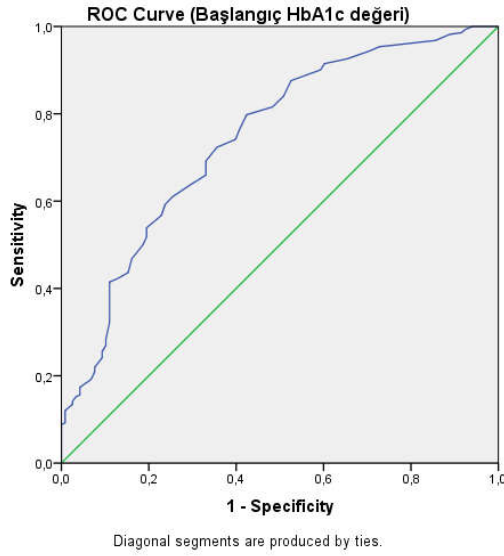
(DM: DİYABETES MELLİTUS, HT: HİPERTANSİYON, KVH: KARDİYOVASKÜLER HASTALIK, SVH: SEREBROVASKÜLER HASTALIK, PAH: PERİFERİK ARTER HASTALIĞI, KKY: KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ, TED: TEDAVİ, ENF: ENFEKSİYON, GLP-1: GLUKAGON BENZERİ PEPTİT-1, DPP-4 DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4, SGLT-2: SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2, OAD: ORAL ANTİDİYABETİK)

Tablo 16: 400 Hastanın Olduğu Alt Analizde Başlangıç ve 1. Yıl Kontrol Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Başlangıç	1.yıl kontrol	Ortalama Değişim (%95GA)	P değeri
BMI (43 hasta) mean±sd	33,6±7,3	32,0±6,7	1,7±2,6 (0,9-2,5)	<0,001
HbA1c (400 hasta) mean±sd	8,6±1,7	7,7±1,4	1,0±1,8 (0,8-1,2)	<0,001
AKŞ (363 hasta) mean±sd	179,5±64,7	141,2±40,8	38,3±67,8 (31,3-45,3)	<0,001
Kreatinin (390 hasta) mean±sd	0,85±0,51	0,85±0,25	-0,00±0,47 (-0,05-0,04)	0,782
GFR (381 hasta) mean±sd	91,7±19,1	88,7±19,5	3,0±11,9 (1,8-4,2)	<0,001
Albuminüri (107 hasta) mean±sd	97,5±224,3	41,9±81,4	55,6±178,6 (21,4-89,8)	0,002
LDL (314 hasta) mean±sd	119,3±40,3	115,2±42,6	4,1±41,0 (-0,5-8,6)	0,081
Trigliserid (314 hasta) mean±sd	228,6±210,8	202,9±191,9	25,7±219,4 (1,3-50,1)	0,039
Ürik asit (203 hasta) mean±sd	5,6±1,6	5,1±1,4	0,5±1,2 (0,3-0,7)	<0,001
Sodyum (316 hasta) mean±sd	138,4±8,0	139,1±8,3	-0,7±3,6 (-1,1- -0,3)	<0,001
Potasyum (324 hasta) mean±sd	4,51±0,42	4,49±0,40	0,02±0,43 (-0,03-0,07)	0,419
HCT (371 hasta) mean±sd	41,1±4,3	42,5±4,5	-1,4±3,4 (-1,7- -1,0)	<0,001

(HbA1C: HEMOGLOBİN A1C, AKŞ: AÇLIK KAN ŞEKERİ, GFR: GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI, LDL: DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN, HCT: HEMATOKRİT)

Şekil 6: HbA1c Roc Eğrisi



Başlangıç HbA1c değeri 7,55 kesme değerinde %79,8 duyarlılık ve %57,6 özgünlük oranı ile SGLT2 inhibitörü tedavisinde HbA1c değerinin azalmasını (1. yıl sonunda) ön görmektedir (AUC=0,744 %95 GA (0,691-0,798), $p<0,001$). Başlangıç HbA1c değeri 7,55'in altında olan hastalarda 1 yıl sonunda HbA1c miktarında azalma olasılığı, başlangıç HbA1c değeri 7,55'in üstünde olan hastalara göre 5,4 (%95GA 3,4-8,6) kat daha fazladır (Şekil 6).

Yan Etki Profili

Tablo 17: SGLT-2 İnhibitörlerinin Yan Etkilerinin Kadın ve Erkeklerdeki Farkı (Tüm Hastalar)

	Erkek n=506	Kadın n=273	P değeri
Genital enfeksiyon n (%)	4 (0,8)	42 (15,4)	<0,001
Üriner enfeksiyon n (%)	26 (5,1)	80 (29,3)	<0,001

SGLT-2 inhibitörlerinin en sık yan etkisi üriner enfeksiyonlar olup, bu yan etki kadınlarda daha sık görülmektedir (Tablo 17).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız retrospektif bir takip çalışmasıdır ve çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kliniklerinde Tip 2 DM ile takipli olup 2016-2021 yılları arasında tedavilerinde dapagliflozin veya empagliflozin kullanılan 18 yaş üstü 1759 olgu içinden verilerine erişilebilen, %30,5'inin KBH komorbiditesi olan toplam 780 olgu dahil edilmiştir. Bu olgular, veri yeterliliklerine göre istatistiksel analiz öncesi farklı alt gruplara ayrılmıştır. Bu alt analiz gruplarından biri, uzun dönemde albuminürideki değişimin değerlendirilmesinin hedeflendiği, uygun aralıklarla idrar albümin/kreatinin tetkiki yapılp verilerine erişilebilen 109 olgu içeren gruptur. 65'i erkek, 44'ü kadın olan, toplamda 39 olgunun KBH komorbiditesinin mevcut olduğu bu grupta, 1 yıllık takip sonunda albuminürinin anlamlı azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, tedavi başlangıcında idrar albumin/kreatinin oranı 30 ve üstü vakalarda, SGLT-2 inhibitörlerinin albuminüriyi azaltma olasılığı normoalbuminürik vakalara göre 7,1 kat daha fazla saptanmıştır. Diğer parametrelerin ise albuminüri üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Çalışmamızla benzer olarak; EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI ve DAPA-CKD gibi randomize kontrollü çalışmalarının analiz edildiği yayınlarda sırasıyla empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozinin uzun dönemde albuminüriyi azalttığı belirtilmiştir.^{11,14-16,59-61} Perkovic ve arkadaşlarının CANVAS çalışmasını analiz ettiği yayında çalışmamızla benzer olarak normoalbuminürik vakaların albuminürisindeki azalış mikro ve makroalbuminürisi olan vakalardan daha az olarak saptanmıştır.¹⁵ Ayrıca, Piperidau ve arkadaşlarının yayınladığı bir sistematik derleme ve meta-analizde SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönemde plaseboya kıyasla idrar albümin/kreatinin değerini %25'e yakın azalttığı gösterilmiştir.⁶² ADA ve Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) Kronik Böbrek Hastalığı konsensusunda Tip 2 DM hastalarının yaklaşık yarısının idrar albümin/kreatinin oranı açısından yıllık taramalarının eksik kaldığından bahsedilmektedir.⁶³ 780 olgu içeren çalışmamızda, albuminüri açısından incelenebilen alt grubun olgu sayısının 109 olması da, bahsi geçen konsensusta da belirtildiği gibi tarama açısından yetersiz kalınmakla ve pandemi dönemindeki hastane başvurularındaki azalışla açıklanabilir. Bir diğer alt analiz grubu ise GFR ve kreatinin düzeylerinin incelendiği, olguların 275'inin erkek, 144'ünün kadın, toplam 132'sinin KBH komorbiditesinin mevcut olduğu 429 olguluk gruptur. Bu grupta 1 yıllık takip sonunda, GFR'de ılımlı düşüş, ürik asitte azalış ve HCT değerinde artış gösterilmiştir, kreatininde ise anlamlı değişiklik gösterilememiştir (Tablo 12). Literatürde CREDENCE, SONAR, CANVAS, DAPA-CKD, DECLARE-TIMI ve EMPA-kidney çalışmalarının analiz edildiği yayınlarda, SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının

başlangıcında gelişen geçici GFR düşüşünü uzun vadede GFR'nin yükselip ardından stabilize kalmasının izlediğinden bahsedilmektedir.^{8,11,12,63} Çalışmamızdaki ılımlı GFR düşüşünün, bu sürecin bir parçası olabileceği düşünülmektedir. Ürik asitteki anlamlı azalış ise Chino ve arkadaşlarının yayınında bahsedildiği üzere, glukozürinin çeşitli yollarla renal tübüllerden ürik asit geri emilimini azaltması ile açıklanabilir. Ürik asitin azalmasının da kardiyovasküler ve renovasküler hadiselerin önlenmesinde rolü olduğundan literatürde sıkça bahsedilmektedir.⁶⁴ Yine bu gruptaki olguların 1 yıl sonunda saptanan HCT artışı, 2020 yılında Packer ve arkadaşları tarafından yayınlanan SGLT-2 inhibitörlerinin hipoksiyi taklit ederek indirekt yolla sirtuin 1/hipoksi ile indüklenebilir faktör-2 alfa sinyal yolağını indükledikleri, eritropoietin sentezi ve doku oksijenlenmesine katkıda buldukları bilgisiyle açıklanabilir.²⁰ 400 olgunun değerlendirildiği HbA1C grubu ise olguların 252'sinin erkek, 148'inin kadın ve toplam 129 olgunun KBH komorbiditesinin olduğu gruptur. Bu grupta da 1 yıl sonunda HbA1C, albuminüri, ürik asit, BMI ve trigliserid düzeyinde anlamlı azalış, hematokritte anlamlı artış saptandı (Tablo 15). Başlangıç HbA1C değeri 7,55'in altında olan hastalarda 1 yıl sonunda HbA1C miktarında azalma olasılığı, başlangıç HbA1c değeri 7,55'in üstünde olan hastalara göre 5,4 kat daha fazla olarak değerlendirildi. Bu durum, uyumlu ve iyi kontrollü vakaların tedaviye daha olumlu yanıt vermeleri olarak yorumlandı. Çalışmamızla uyumlu olarak, SGLT-2 inhibitörlerinin lipid profiline etkisinin incelendiği, 48 randomize kontrollü çalışma içeren bir sistematik derlemede de trigliserid düzeylerinin uzun dönemde azaldığı gösterilmiştir.⁶⁵ Ayrıca, yine literatürle uyumlu olarak, SGLT-2 inhibitörlerinin kilo verdirici etkisi çalışmamızda da saptanmıştır.²⁸ Tüm olgular yan etki profili açısından istatistiksel analiz edildikten sonra, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, SGLT-2 inhibitörlerinin en sık yan etkisi üriner enfeksiyonlar olarak saptanmış ve kadınlarda daha sık olarak değerlendirilmiştir.⁶³

Sonuç olarak, SGLT-2 inhibitörleri uzun dönemde renoprotektif etkileri ile ön planda olan antidiyabetik ajanlardır. Bu ajanların Tip 2 DM hastalarında, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik nefropatiyi önlemek, olguların hali hazırda oluşmuş böbrek hasarının ilerlemesini durdurmak ve tüm sebeplere bağlı mortaliteyi ciddi oranda azaltmak gibi etkileri mevcuttur. Dahası, Tip 2 DM komorbiditesi olmayan olgularda bile renovasküler olayları önlemek açısından primer korumada kullanılabileceği konusu da gündemdedir.^{13,19,21,63} Biz de, gerçek yaşam verileriyle yaptığımız retrospektif çalışmamızda, literatürdeki randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına benzer olacak şekilde SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönemde renoprotektif etkilerini destekleyen sonuçlar elde ettik.

6. KAYNAKÇA

1. King, H., Aubert, R. E. & Herman, W. H. Global Burden of Diabetes, 1995–2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* **21**, 1414–1431 (1998).
2. Alberti, K. G. M. M. & Zimmet, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* **15**, 539–553 (1998).
3. Lovic, D. *et al.* The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* **18**, 104–109 (2020).
4. KARADENİZ, A. & BABAYİĞİT, E. Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Renal and Cardiovascular Outcomes: Systematic Review. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* **41**, 346–352 (2021).
5. Ryden, L. *et al.* Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* **28**, 88–136 (2006).
6. Leite, K. M., Long, A. M., Ostroff, M. L., Borges, L. & Braden, G. A Review of the Renoprotective Effects of Novel Antidiabetic Agents. *J Pharm Pract* **34**, 141–148 (2021).
7. 11. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care* **44**, S151–S167 (2021).
8. Heerspink, H. J. L., Kohan, D. E. & de Zeeuw, D. New insights from SONAR indicate adding sodium glucose co-transporter 2 inhibitors to an endothelin receptor antagonist mitigates fluid retention and enhances albuminuria reduction. *Kidney Int* **99**, 346–349 (2021).
9. Petrykiv, S. I., Laverman, G. D., de Zeeuw, D. & Heerspink, H. J. L. The albuminuria-lowering response to dapagliflozin is variable and reproducible among individual patients. *Diabetes Obes Metab* **19**, 1363–1370 (2017).

10. Neuen, B. L. *et al.* Effect of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes across Different Levels of Albuminuria: Data from the CANVAS Program. *Journal of the American Society of Nephrology* **30**, 2229–2242 (2019).
11. Jongs, N. *et al.* Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **9**, 755–766 (2021).
12. Heerspink, H. J. L. *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* **383**, 1436–1446 (2020).
13. Mosenzon, O. *et al.* The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* **44**, 1805–1815 (2021).
14. Wiviott, S. D. *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* **380**, 347–357 (2019).
15. Perkovic, V. *et al.* Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine* **380**, 2295–2306 (2019).
16. Neal, B. *et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* **377**, 644–657 (2017).
17. De Nicola, L., Gabbai, F. B., Garofalo, C., Conte, G. & Minutolo, R. Nephroprotection by SGLT2 Inhibition: Back to the Future? *J Clin Med* **9**, 2243 (2020).
18. Vallon, V. & Verma, S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol* **83**, 503–528 (2021).
19. Zannad, F. *et al.* Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function. *Circulation* **143**, 310–321 (2021).
20. Packer, M. Role of Impaired Nutrient and Oxygen Deprivation Signaling and Deficient Autophagic Flux in Diabetic CKD Development: Implications for Understanding the Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2-Inhibitors. *Journal of the American Society of Nephrology* **31**, 907–919 (2020).
21. Giugliano, D. *et al.* Preventing major adverse cardiovascular events by SGLT-2 inhibition in patients with type 2 diabetes: the role of kidney. *Cardiovasc Diabetol* **19**, 35 (2020).

22. Sun, H. *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* **183**, 109119 (2022).
23. Tinajero, M. G. & Malik, V. S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* **50**, 337–355 (2021).
24. Satman, I. *et al.* Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* **28**, 169–180 (2013).
25. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, 2022.
26. ElSayed, N. A. *et al.* 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care* **46**, S19–S40 (2023).
27. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* **32**, 1327–1334 (2009).
28. DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2022.
29. *CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 2019 Classification of diabetes mellitus*. (2019).
30. Sims, E. K. *et al.* Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes* **71**, 610–623 (2022).
31. Umpierrez, G. E., Smiley, D. & Kitabchi, A. E. Narrative Review: Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* **144**, 350 (2006).
32. Vandorsten, J. P. *et al.* NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* **29**, 1–31 (2013).
33. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*.
34. TÜRK TORAKS DERNE KSTK FBROZS TANI VE TEDAVİ REHBER Türk Toraks Dernei'nin yayın organı. Official journal of the Turkish Thoracic Society Türk Toraks Dernei Turkish Thoracic Society.
35. Hart, P. A. *et al.* Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **1**, 226–237 (2016).

36. Wong, E. *et al.* Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* **1**, 106–114 (2013).
37. Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E. & Gregg, E. W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* **62**, 3–16 (2019).
38. Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M. & Fisher, J. N. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* **32**, 1335–1343 (2009).
39. Turan, T., Karahan, İ. & Güngüneş, A. Diagnostic and therapeutic approach to diabetic ketoacidosis. *Journal of Health Sciences and Medicine* (2018) doi:10.32322/jhsm.452023.
40. English, P. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* **80**, 253–261 (2004).
41. Ryden, L. *et al.* Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* **28**, 88–136 (2006).
42. Aminoff MJ. Neurology and general medicine: Elsevier Health Sciences, Chapter-61. in (2008).
43. Selvin, E. & Erlinger, T. P. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States. *Circulation* **110**, 738–743 (2004).
44. Zheng, Y., Ley, S. H. & Hu, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* **14**, 88–98 (2018).
45. Lim, A. Diabetic nephropathy – complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 361 (2014) doi:10.2147/IJNRD.S40172.
46. Schreiber, A. K. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes* **6**, 432 (2015).
47. Cavanagh, P. R., Lipsky, B. A., Bradbury, A. W. & Botek, G. Treatment for diabetic foot ulcers. *The Lancet* **366**, 1725–1735 (2005).

48. Alicic, R. Z., Neumiller, J. J., Johnson, E. J., Dieter, B. & Tuttle, K. R. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes* **68**, 248–257 (2019).
49. Nathan, D. M. *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* **31**, 173–175 (2008).
50. Tahrani, A. A., Bailey, C. J., Del Prato, S. & Barnett, A. H. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *The Lancet* **378**, 182–197 (2011).
51. Storgaard, H. *et al.* Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **11**, e0166125 (2016).
52. Syväne, M. & Taskinen, M.-R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Lancet* **350**, S20–S23 (1997).
53. Olokoba, A. B., Obateru, O. A. & Olokoba, L. B. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *Oman Med J* **27**, 269–273 (2012).
54. Conen, D., Ridker, P. M., Mora, S., Buring, J. E. & Glynn, R. J. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: The Women’s Health Study. *Eur Heart J* **28**, 2937–2943 (2007).
55. Chiasson, J.-L. The Efficacy of Acarbose in the Treatment of Patients with Non–Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A Multicenter, Controlled Clinical Trial. *Ann Intern Med* **121**, 928 (1994).
56. Monami, M., Marchionni, N. & Mannucci, E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* **160**, 909–917 (2009).
57. Bailey, C. J. & Grant, P. J. The UK Prospective Diabetes study. *The Lancet* **352**, 1932 (1998).
58. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* **329**, 977–986 (1993).

59. Cherney, D. Z. I. *et al.* Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **5**, 610–621 (2017).
60. Wanner, C. *et al.* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* **375**, 323–334 (2016).
61. Zinman, B. *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* **373**, 2117–2128 (2015).
62. Piperidou, A. *et al.* The effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus. *J Hypertens* **37**, 1334–1343 (2019).
63. de Boer, I. H. *et al.* Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* **45**, 3075–3090 (2022).
64. Chino, Y. *et al.* SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* **35**, 391–404 (2014).
65. Sánchez-García, A., Simental-Mendía, M., Millán-Alanís, J. M. & Simental-Mendía, L. E. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res* **160**, 105068 (2020).