



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANELERİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2
İNHİBİTÖRLERİNİN RENAL TÜBÜL ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Oğuz ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2021



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANELERİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER-2 İNHİBİTÖRLERİNİN
RENAL TÜBÜL ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Oğuz ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIşMANI
Doç. Dr. İhsan ATEş**

ANKARA 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürecimde bana her konuda yardımcı olan, tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, her zaman desteğini hissettiğim tez danışmanım olarak büyük yardımlarını gördüğüm bilgi, beceri ve tecrübemin artmasında büyük katkısı olan eğitim ve idari sorumlum Doç. Dr. İhsan ATEŞ'e, yine eğitimime büyük katkısı olan değerli hocam Uzm. Dr. Nisbet YILMAZ'a, eğitim süresince birlikte çalıştığım dâhiliye yan dal klinik eğitim görevlisi hocalarıma, başta Uzm. Dr. Oğuzhan ZENGİN olmak üzere bu süreçte yardımlarını esirgemeyen ve her daim desteklerini gördüğüm çalışma arkadaşlarıma, bu zorlu ve yoğun dönemde yardımlarını esirgemeyen ve her türlü zorlukta yardımlarını gördüğüm sevgili aileme, teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Oğuz ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DİYABETES MELLİTUSUN TANIMI VE TARİHÇESİ	2
2.2. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ	4
2.3. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS	8
2.4. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS	9
2.5. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS	10
2.6. TİP 2 DM EPİDEMİYOLOJİSİ.....	11
2.7. TİP 2 DM PATOGENEZİ.....	11
2.8. TİP 2 DM RİSK FAKTÖRLERİ	12
2.8.1. Metabolik Sendrom ve Prediyabet Durumları	13
2.8.2. Vücut Kitle İndeksi	13
2.8.3. Hiperlipidemi	13
2.8.4. Hipertansiyon.....	14
2.8.5. Sigara	14
2.8.6. Diyet.....	14
2.8.7. Genetik.....	15
2.9. TİP 2 DM HASTALIK SEYRİ.....	15
2.10. TİP 2 DM TEDAVİ.....	17
2.10.1. Diyet ve Egzersiz	17
2.10.2. Diyabetes Mellitus İlaç Tedavisi	18
2.10.3. İnsülin Tedavisi.....	30

2.11. TİP 2 DM TEDAVİ HEDEFLERİ.....	32
2.12. TİP 2 DM KOMPLİKASYONLARI	35
2.12.1. Akut Komplikasyonlar.....	35
2.12.2. Kronik Komplikasyonlar	36
2.13. EVRELEME VE PROGNOZ	39
2.14. NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL)	41
2.15. ARİL ESTERAZ	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. HASTA SEÇİMİ	44
3.2. SERUM NGAL DÜZEYİ TAYİNİ	45
3.3. İDRAR ARİL ESTERAZ DÜZEYİ TAYİNİ	45
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	46
4. BULGULAR	47
4.1. GENEL DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER İLE LABORATUVAR BULGULARI	47
4.2. DAPAGLİFLOZİN VE EMPAGLİFLOZİN KULLANAN İKİ GRUPTA GENEL DEMOFRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER İLE LABORATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI	48
4.3. DAPAGLİFLOZİN VE EMPAGLİFLOZİN KULLANAN HASTA GRUPLARININ SGLT-2İ KULLANIMI ÖNCESİ VE SONRASI KARŞILAŞTIRILMALARI	52
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ.....	72
7. KAYNAKLAR.....	73
8. EKLER	84
EK-1: Etik Kurul Kararı	84
EK-2: Sağlık Bilimler Üniversitesi Kararı	85
9. ÖZGEÇMİŞ.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ACE	: Anjiyotensin Converting Enzim
ARB	: Aldosteron Reseptör Blokeri
TEMED	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
Anti-GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikoz
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BUN	: Kan üre nitrojen
GLN	: Glinid
GLP1A	: Glukagon Like Peptid-1 Agonistleri
HbA1c	: Glukolize Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
ICA	: Adacık Hücre Antikoru
IAA	: İnsülin Oto Antikorları
KBH	: Kronik Böbrek Hasarı
KB	: Kan Basıncı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LADA	: Erişkin Geç Otoimmün Diyabeti
LDL-K	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
VLDL-K	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OAD	: Oral Anti Diyabetik
SVO	: Serebral Vasküler Olay
SGLT-2	: Sodyum Glukoz Co-Transporter -2
T1DM	: Tip1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip2 Diyabetes Mellitus

TURDEP	: Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obesite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı
TZD	: Tiazolinedion
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DPP-4i	: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri
ESRD	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
HHD	: Hiperosmolar Durum
NPH	: Orta Etkili Nötral Protamin Hagedorn
PURE	: The Prospective Urban Rural Epidemiology
SU	: Sülfonilüre
MI	: Miyokard Enfarktüsü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
UPR	: İdrar Protein Oranı
UKR	: İdrar Kreatinin Oranı
UPCR	: İdrar Protein Kreatinin Oranı
UMA	: İdrar Mikroalbümin Oranı
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
FDA	: Amerikan İlaç ve Gıda Kurumu
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Derneği
AACE/ACE	: Amerikan Endokrinoloji Uzmanları Derneği/Amerikan Klinik Endokrinologları Derneği
NICE	: Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Enstitüsü
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Diyabet Mellitus ve Glukoz Bozukluklarında Tanı Kriterleri	5
Tablo 2: Diyabet Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması	7
Tablo 3: Tip 1 DM ile Tip 2 DM Arasındaki Farklar	10
Tablo 4: SGLT-1 ve SGLT-2 Karşılaştırılması	28
Tablo 5: Genel Demografik ve Klinik Özellikler	47
Tablo 6: Tüm Hasta Grubunda Kullanılan İlaçlar ve Kullanım Sıklıkları	48
Tablo 7: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması	49
Tablo 8: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Grubunun Kullanılan İlaçlar Açısından Karşılaştırılması	50
Tablo 9: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Gruplarının Yan Etkiler Açısından Karşılaştırılması	51
Tablo 10: Tüm Hasta Grubunda SGLT-2i Kullanımı Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Bulguları	52
Tablo 11: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Grubunun SGLT-2i Kullanımından Önce Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	54
Tablo 12: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Grubunun SGLT-2i Kullanımından Sonra Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	55
Tablo 13: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi/Sonrası Değerlerin ve Değişim Oranlarının (Δp) Karşılaştırılması	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Hiperglisemiye Yaklaşım.....	6
Şekil 2: Diyabeti Olmayan Sağlıklı Bireylerde Böbrekten Glukoz Yeniden Tutulumu.....	23
Şekil 3: Böbreklerde SGLT2 Aracılıklı Glikoz Geri Emilimi.....	23
Şekil 4: Antidiyabetik İlaçların Klinik Özellikleri ve Hastalara Göre Tercih Edilme Durumları	34
Şekil 5: Diyabetik Hastada Diyabetik Böbrek Hastalığının Takibi ve Değerlendirmesi	38
Şekil 6: Glomerül Filtrasyon Hızı (GFR) ve Albuminüri Kategorilerine Göre KBH Prognozu	40
Şekil 7: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Gruplarının Kullanılan İlaçlar Açısından Karşılaştırılması	50
Şekil 8: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Grubunun SGLT-2i Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler Bakımından Karşılaştırılması	51
Şekil 9: Hasta Gruplarında SGLT-2i Kullanımı Öncesi ve Sonrası LDL Değerleri.....	60
Şekil 10: Gruplarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HbA1c Değerlerinin Karşılaştırılması	61
Şekil 11: Her İki Grupta Tedavi Öncesi ve Sonrası Plazma NGAL Düzeyi Değişimi	62
Şekil 12: Her İki Grupta Tedavi Öncesi ve Sonrası İdrar Aril Esteraz Düzeyi Değişimi.....	63
Şekil 13: Her İki Grupta Tedavi Öncesi ve Sonrası İdrar Protein Düzeyi Değişimi	64
Şekil 14: Her İki Grupta Tedavi Öncesi ve Sonrası İdrar Kreatinin Düzeyi Değişimi	65

ÖZET

Amaç: Diabetes Mellitus insülin sekresyonunda bozulmayla veya insülin etkisindeki bozukluklar ile ortaya çıkan kan şekeri yüksekliği ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Akut böbrek hasarı, tedavi edilmezse mortalitesi yüksek olan böbrek fonksiyonlarının ani bir biçimde bozulması ile karakterize önemli bir klinik durumdur. Renal tübüler hasar, akut böbrek hasarının başlıca etkenleri arasında gelmektedir. İlaça bağlı renal tübüler hasar da sık görülen ve önlenabilir nedenler arasındadır. SGLT-2 inhibitörleri böbrek üzerine etkili renal glukoz atılımı arttırarak etki eden Tip 2 diabetes mellitusta kullanılan oral antidiyabetik bir ajandır. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda akut böbrek hasarı görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur. Osmotik diüzeze bağlı hipovolemiye bağlı ve böbrekte oluşan parsiyel hipoksi oluşumu akut böbrek hasarının nedenleri arasında sayılmaktadır. Daha önceki çalışmalarda SGLT2i kullanımı ile renal tübüler hasar arasındaki ilişki tam olarak saptanamamıştır. Bu çalışmada serum NGAL ve idrar aril esteraz düzeyi ile akut tübüler hasar arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık. Aynı zamanda ülkemizde kullanımda olan iki ilaç preparatının (Empagliflozin ve Dapagliflozin) birbirlerine üstünlüğünün olup olmadığı göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif, tek merkezli gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya 01 Haziran 2020-01 Aralık 2020 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları kliniğinde 18-80 yaş arasında olan tip 2 diyabetes mellitus tanılı olan endikasyona uygun olarak başlanan SGLT-2 inhibitörü kullanan erkek veya kadın hastalar dâhil edildi. Çalışmaya Dapagliflozin 10 mg eklenen 30 hasta ve Empagliflozin 10 mg eklenen 30 hasta, toplam 60 hasta katıldı. SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanmadan önce ve tedavinin 12.haftasında toplamda 2 kez kan ve idrar örneği alınması planlandı. Fakat Coronavirüs pandemisi nedeniyle bazı hastaların takip süresinde düzensizlikler meydana geldi. Buna istinaden ortalama takip süresi 12.3 hafta olarak sonuçlandı. Veri analizi ve istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 17 (IBM SPSS) programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 52,60±8,78 yıl olan 37 erkek ve 23 kadın olmak üzere toplam 60 kişi alınmıştır. Hastaların SGLT-2i kullanımı öncesi ve kullanım sonrası ölçülen laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre AKŞ, Trigliserit, T.Kolesterol, LDL, GGT, HbA1c ve UMA değerlerinde SGLT2-i kullanımından sonra anlamlı şekilde düşüş olurken ($p<0.05$), Üre, Albümin, Fosfor, HGB ve RDW düzeylerinde anlamlı şekilde artış ($p<0.05$) olmuştur. Dapagliflozin kullanan hasta grubunda total kolesterol, LDL ve UPR değerleri empagliflozin kullanan hasta grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Diğer laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta grupları SGLT-2i kullanımı öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerindeki değişim oranı (Δp) açısından karşılaştırıldığında LDL değerindeki değişimin gruplar arasında anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür ($p=0.011$). Dapagliflozin grubunda LDL değeri düşmüş, Empagliflozin grubunda az da olsa artmıştır. Her iki grupta da HbA1c düzeylerinde anlamlı şekilde düşüş olmuştur. Serum NGAL düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası kıyaslanmış, her iki grupta anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi sonrasında ortalama kilo kaybı 3.9 olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuçlar: Çalışmamızda ülkemizde kullanılmakta olan SGLT-2 inhibitörleri (Dapagliflozin ve Empagliflozin) ile akut tübüler hasar oluşumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Dapagliflozin grubu ile Empagliflozin grubu arasında serum NGAL düzeyi ve idrar arilesteraz düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki grupta da mikroalbüminüri anlamlı derece azalmıştır. Çalışmaya az sayıda hastanın katılması, çalışma takip süresinin kısa olması, covid pandemisi nedeniyle gelişen stress ve korkulara bağlı düzenli ilaç kullanımının aksaması gibi risk faktörleri çalışmanın etkileyen faktörlerdi. Bu konuda daha fazla sayıda hastanın katıldığı, daha sık ve daha uzun süre takibin yapıldığı yeni çalışmalara ileride ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: SGLT-2 İnhibitörleri, Akut Tübüler Hasar, NGAL, İdrar Arilesteraz, Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip2 DM)

ABSTRACT

Aim: Diabetes Mellitus is a metabolic disease characterized by high blood glucose levels caused by impaired insulin secretion or impaired insulin effect. Acute kidney injury is an important clinical condition characterized by sudden impairment of kidney function with high mortality if left untreated. SGLT-2 inhibitors are an oral antidiabetic agents used in Type 2 diabetes mellitus, which acts on the kidney with renal glucose excretion, and drug-induced tubular damage is a common and preventable cause. Hypovolemia due to osmotic diuresis and partial renal hypoxia are among the causes of acute kidney injury. In previous studies, the relationship between SGLT2i use and renal tubular injury was not clearly determined. We aimed to show the relationship between SGLT2i usage and acute tubular injury. At the same time, we aimed to show whether two drug preparations (Empagliflozin and Dapagliflozin) in use in our country are superior to each other.

Materials and Methods: Our study was planned as a prospective, single-center observational study. Male or female using SGLT-2 inhibitor in accordance with the indication with type 2 diabetes mellitus between the ages of 18-80 in Ankara City Hospital Internal Medicine Clinic on 01 June 2020-01 December 2020.

30 patients that using Dapagliflozin 10 mg and 30 patients with Empagliflozin 10 mg added to the study, including 60 patients in total, participated in the study. Blood and urine samples were planned to be collected twice; before the start of the SGLT-2 inhibitor treatment and at the 12th week of the treatment. Irregularities occurred in the follow-up period of some patients. Accordingly, the average follow-up period was 12.3 weeks. IBM SPSS Statistics 17 (IBM SPSS) program was used for data analysis and statistical analysis.

Results: A total of 60 individuals, 37 males and 23 females, with a mean age of 52.60 ± 8.78 years, were included in the study. Laboratory values of the patients measured before and after SGLT-2i use were compared. Accordingly, while there was a significant decrease in FBG, Triglyceride, T. Cholesterol, LDL, GGT, HbA1c and UMA values after SGLT2-i use ($p < 0.05$), the levels of Urea, Albumin, Phosphorus, HGB, RDW and Urine amylase significantly increased (Total

cholesterol, LDL and UPR values were significantly higher in the patient group using dapagliflozin compared to the patient group using empagliflozin. No significant difference was found in the comparison of other laboratory findings. When compared in terms of Δp , it was seen that the change in LDL value was significantly different between the groups ($p = 0.011$). The LDL value decreased in the dapagliflozin group and slightly increased in the Empagliflozin group. HbA1c levels were significantly decreased in both groups. Serum NGAL levels were compared before and after treatment, no significant difference was found in both groups. There was no increase in urinary amylase levels and in both groups. There was no significant difference. The mean weight loss after the treatment was 3.9 and there was no significant difference between the two groups.

Conclusion: In our study, no significant relationship was found between SGLT-2 inhibitors (Dapagliflozin and Empagliflozin) used in Turkey and the occurrence of acute tubular injury. No significant difference was found between serum NGAL levels and urine arylesterase levels between the dapagliflozin group and the Empagliflozin group. Factors such as the participation of a small number of patients in the study, the short follow-up period, and the disruption of regular medication use due to stress and fears due to the covid pandemic were the factors affecting the study. More studies are needed in the future.

Key words: SGLT-2 inhibitors, Acute Tubular Injury, NGAL, Urine Arylesterase, Type 2 Diabetes Mellitus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus tüm dünyada prevalansı gün geçtikçe artan, ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetes Mellitus mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile başta kardiyovasküler, renal, nöral sistemleri olmak üzere tüm organ sistemlerini etkileyerek mortaliteyi arttırmaktadır. Bu nedenle aterosklerotik hastalıklar, böbrek hasarı, serebrovasküler olaylar, nöropati etiopatogenezinde büyük rol oynamaktadır.

Gün geçtikçe prevalansı artan ve mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalık üzerine çok fazla ilaç denenmekte ve çalışma yapılmaktadır. Yeni tedavi ajanlarının çıkması ile diyabete karşı tedavi protokolleri değişmektedir. Fakat yeni tedavi ajanlarının yan etki profili açısından yeterli çalışmalar mevcut değildir.

Sodyum Glukoz Transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri tip 2 diyabet tedavisinde umut vadeden ajanlardan olup yapılan çalışmalarda yan etki profili açısından çeşitli çalışmalar devam etmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek proksimal tübüleri üzerinde bulunan SGLT-2 reseptörlerine bağlanarak etki göstermekte ve glukoz emilimini engelleyerek vücuttan glukoz atılımını arttırmaktadır. Böylece kan şekeri düşürücü etkisi olmaktadır. Aynı zamanda kardiyovasküler sistem üzerine de olumlu etkisi olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcut olup böbrek tübüllerine etkisi açısından da çeşitli çalışmalar devam etmektedir.

SGLT-2 inhibitörlerinin renoprotektif etkileri olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur fakat SGLT-2 inhibitörlerinin glikozürik etkisi nedeniyle renal tübül üzerine toksik etkisi olabileceğine dair şüpheler de mevcut olup halihazırda bu konuda yeterli çalışmalar mevcut değildir. Bu nedenle ülkemizdeki referans hastanelerden biri olan Ankara Şehir Hastanesi'nde SGLT-2 inhibitörlerinin renal tübül üzerine etkilerini araştırmak amacıyla bu çalışma planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUSUN TANIMI VE TARİHÇESİ

Diyabetes Mellitus, pankreastan yeterli insülin üretilmemesi ve/veya üretilen insülinin etkili bir şekilde kullanılmamasına bağlı ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır (1).

Diyabetin tarihine ait bilinen en eski kayıt milattan önce 1500'e kadar uzanan Antik Mısır papirüslerinde "çok fazla idrar boşaltılması" ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Diyabetin ilk klinik açıklaması milattan sonra 30-50 yıllarında Cornelius Celsus tarafından "De medicina" çalışmasında yapılmıştır. Hintli hekimler, karıncaları çekmesinden dolayı bu hastalığı madhumeha (ballı idrar) olarak adlandırmıştır. Antik Hint hekimi Sushruta ve cerrah Charaka (MS 400-500), bu hastalığın daha sonra Tip I ve Tip II diyabet olarak adlandırılacak iki türünü tanımlamıştır. İbni-Sina MS 980-1037 tarihleri arasında El-Kanun Fit-Tıb (Tıp Kanunu) adlı kitabında diyabetteki anormal iştahı ve gözlemlenen diyabetik gangreni belirtmiş ve acı bakla, çemen otu, beyaz zerdeçal tohumlarından elde ettiği karışımı tedavi olarak önermiştir (2).

1869'da 22 yaşında olan ve tıp doktorası üzerinde çalışan Paul Langerhans, "Langerhans adacıkları" olarak bilinen hücreleri tanımlamıştır. Kan glukoz seviyelerini düşürebilen adacıkların (Latince, insula= ada) sekresyonlarına yönelik insülin ismi, 1909 ve 1910'da ayrı olarak sırasıyla Mayer ve Schaefer tarafından keşfedilmiştir. 1889'da von Mering ve Minkowski, köpekler üzerinde deney yaparken, pankreasın çıkarılmasının diyabete neden olduğunu fark etmiştir. 1921'de Macleod laboratuvarında çalışan Banting, Best ve Collip pankreatik kanalı bağlamıştır ve pankreasın yıkımına neden olurken adacıkları intakt halde bırakmıştır. Hayvan deneylerinde indüklenmiş diyabeti tersine çevirmek üzere kanın insülin ekstraktları kullanılması ile bilim insanları insülin yetersizliğinin diyabetin nedeni olduğunu belirlemiştir (2).

1960 yılında keşfedilen idrar stripleri ve 1969 üretilen glukometreler yoluyla kan şekerinin otomatik ölçümü glukoz kontrolü ile diyabete bağlı kan şekeri ölçümü için acil servise başvuru oranlarını azaltarak hastaların kendi evlerinde test

etmelerinde önemli bir etki göstermiştir. Bu durum diyabet hastalığını daha yönetilebilir hale getirmiştir. Öneriler aralıklarla kan şekeri testi yapılması, glikozile hemoglobin (HbA1c) uygulanmasına kadar uzun bir süre devam etmiştir (2).

Önceki üç ay (kırmızı kan hücrelerinin ömrü ile bağlantılıdır) kan glukozunu ölçen bu test, diyabet yönetiminin önemli bir yönünü, “kan glukoz seviyelerinin sıkı kontrolünü” tanımlamış ve böylelikle morbidite ve mortaliteyi etkileyen komplikasyonlarının meydana gelme riskinin belirlenmesinde önemli rol oynamıştır (2).

19. yüzyıla kadar diyabetes mellitus için afyon çiçeği şurubu reçete edilmiştir. Bunun nedeni diyabete bağlı gelişen gangrenin rahatlatılmasıdır. İnsülin öncesi dönemde diyabet tedavisinde kalori kısıtlaması önerilmekteydi. Egzersiz ve diyet 19.yüzyılda Massachusetts General Hospital’den Joslin ve Fitz önderliğindeki hekimler tarafından benimsenmiştir. Günümüzde halen diyabet tedavisinin önemli bir basamağıdır. 1900 yıllarının başında Kanadalı Doktor Bantin ve asistanı Best tarafından insülin keşfedilmiştir. Köpekler üzerine yapılan deneylerin ardından 1922 yılında Toronto General Hospital’de Leanord Thompson adlı 14 yaşındaki bir çocuğa ilk kez insülin tedavisi uygulanmıştır. Bu durum tüm dünyada yankı uyandırmış ve diyabet tedavisini kökten değiştirmiştir. Bu keşif sayesinde Bantin ve Mcload 1923’de Nobel Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel Tıp Ödülü’nü kazanmışlardır. İnsülin molekülüne yönelik yapılan moleküler çalışmalar aminoasit dizisi (Sanger 1958) ve radyo-immuno analiz araştırmaları sayesinde diğer Nobel Ödülleri kazanılmıştır. Ancak, ilk oral antidiyabetik ilaçların tedaviye girmesi 1950’lere kadar mümkün olmamıştır. Sonraki yıllarda alınan karbonhidratların daha iyi işlenmesi ve metabolize edilmesini sağlayan, insülin duyarlılaştırıcı özellikleri olan çeşitli oral antidiyabetik ilaçlar geliştirilmiştir. Yüzyıllar boyunca kullanılan çeşitli otlar, baharatlar yerli endemik bitkiler gelecek çalışmalar için destekleyici alternatifler sağlamıştır (2).

İlk insan insülini 1980 yılında Graham Bell tarafından üretilmiştir. İlk biyosentetik insan insülini (humulin) 1982 yılında geliştirilmiştir. İnsülin enjektörleri 1961 yılında ortaya çıkmıştır. Fakat ilk çıkan örnekler camdan yapıldığı için plastik muadilleri ortaya çıkana kadar ciddi enfeksiyon riski nedeniyle tercih edilmiyordu. 1979 yılında ilk kez iğnesiz insülin dağıtım sistemi geliştirilmiş nispeten daha az

ağrılı sistemlerin önünü açmıştır. İnsülin pompalar, inhaler insülinler kullanım kolaylığını daha ileriye taşımıştır. İlk olarak 1966 yılında gerçekleşmiş olan pankreas nakli, ileri düzey komplikasyonları olan inatçı tip 1 diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Deneysel olarak devam eden leptin ve insülin gibi moleküller ile gen terapi halen gizemini koruyan konulardır (2).

1960 yılında keşfedilen idrar stripleri ve 1969 üretilen glukometreler yoluyla kan şekerinin otomatik ölçümü glukoz kontrolü ile diyabete bağlı kan şekeri ölçümü için acil servise başvuru oranlarını azaltarak hastaların kendi evlerinde test etmelerinde önemli bir etki göstermiştir. Bu durum diyabet hastalığını daha yönetilebilir hale getirmiştir. Öneriler aralıklarla kan şekeri testi yapılması, glikozile hemoglobin (HbA1c) uygulanmasına kadar uzun bir süre devam etmiştir (2).

Önceki üç ay (kırmızı kan hücrelerinin ömrü ile bağlantılıdır) kan glukozunu ölçen bu test, diyabet yönetiminin önemli bir yönünü, “kan glukoz seviyelerinin sıkı kontrolünü” tanımlamış ve böylelikle morbidite ve mortaliteyi etkileyen komplikasyonlarının meydana gelme riskinin belirlenmesinde önemli rol oynamıştır (2).

2.2. DİYABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Diyabet; insülinin eksikliği veya insülinin etkisizliğine bağlı problemler nedeniyle organizmanın besinlerden optimal oranda yararlanılmadığı, düzenli ve sürekli tıbbi tedavi ihtiyacına neden olan, kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetes mellitustaki bulgu ve belirtiler; ağızda kuruma, çok yemek yeme ihtiyacı, çok su içme isteği, sık idrara çıkma, gece idrara kalkma, istemsiz kilo kaybetme, görmede bulanıklaşma, ayaklarda uyuşma hissiyatı, karıncalanma, yanma, kaşıntı, iye, vulvovajinit, mantar enfeksiyonu, ciltte kurumadır (3).

Diyabet tanısı, aşağıda belirtilen bulguların iki ayrı ölçümde bulunması halinde konulur:

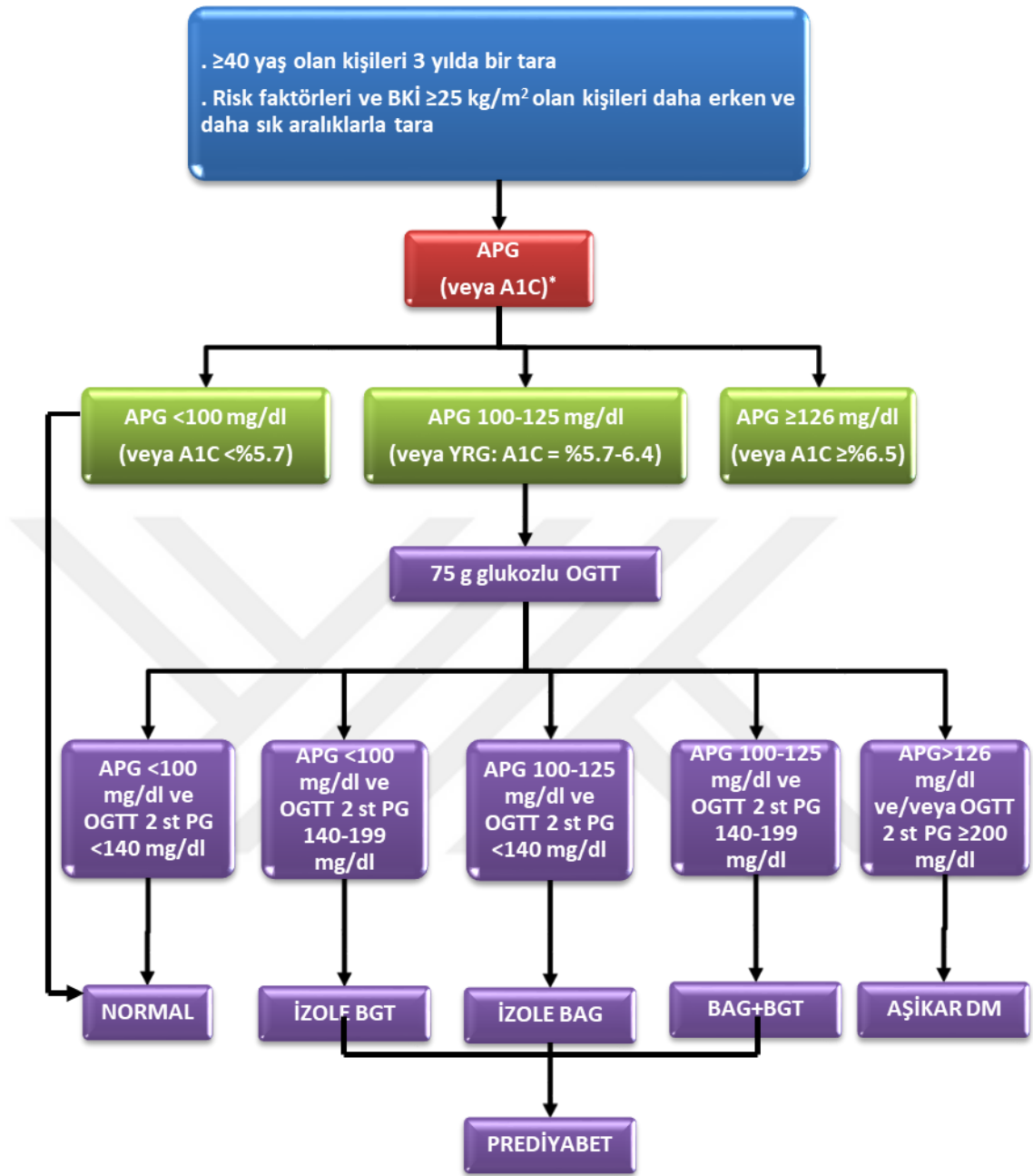
- Polidipsi, poliüri, polifaji ve/veya kilo kaybı ile birlikte iki ayrı rastgele kan şekeri değerinin ≥ 200 mg/dl olması.
- Açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl olması.

- 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testinin (OGTT) 2. saatindeki kan şekeri ≥ 200 mg/dl olması (3).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin hazırlamış olduğu 2020 yılına ait diyabet kılavuzunda diyabet hastalığının tanı kriterleri aşağıdaki Tablo-1’de belirtilmiştir.

Tablo 1: Diyabet Mellitus ve Glukoz Bozukluklarında Tanı Kriterleri (3)

	Aşikâr DM	İzole BG	İzole BGT	BG+BGT	YRG
APG (≥ 8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	≤ 100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
75 g lık OGTT’de 2.st PG	≥ 200 mg/dl	≤ 140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	Semptom olması+ ≥ 200 mg/dl	-	-	-	-
A1C	≥ 6.5 (48 mmol/mol)	-	-	-	(5.7-6.4)



Şekil 1: Hiperglisemiye Yaklaşım (TEMED Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020, s.29'dan alıntılanmıştır) (3)

Diyabet Mellitus'un etyolojik sınıflandırmasında tip 1 dm, tip 2 dm, gestasyonel diyabet mellitus ve diğer diyabet tipleri olmak üzere genel olarak dört gruba ayrılır (3).

Tablo 2: Diyabet Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması (TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020, s.21’den alıntılanmıştır)

1. Tip 1 diyabet mellitus	
2. Tip 2 diyabet mellitus	
3. Gestasyonel diyabet mellitus	
4. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. b-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APLL1 (MODY14) B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • b-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri • G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiri • Prader-Willi sendromu

• Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	• Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. İnfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
---	---

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (Wolfram sendromu), NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon-1, HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, KLF11: Kruppel benzeri faktör 11, CEL: Carboksil ester lipaz (safra tuzuna-bağlı lipaz), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-bağlayıcı kaset C8, KCNJ11: Potasyum bağımlı-düzenleyici kanal J11, INS: İnsülin.

2.3. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

Tüm diyabet vakalarının %5'ini oluşturur. Juvenil diyabet, insülin bağımlı diyabet olarak da adlandırılmaktadır. Beta hücre harabiyetine bağlı mutlak insülin eksikliği olmaktadır. İmmünolojik ve otoimmün kaynaklı olmak üzere iki tipi mevcuttur. İmmün kaynaklı diyabetes mellitusta tip 4 ilişkili pankreas beta hücre yıkımı olmaktadır. Tip 1 diyabetes mellitus çoğunlukla 30 yaşından önce başlamaktadır. Okul öncesi (5-6 yaş) dönemde, puberte dönemde (12-13 yaş) ve ileri ergenlik döneminde (19 yaş civarı) olmak üzere 3 dönemde pik yapmaktadır. Çok su içme, kilo kaybetme, idrara sık çıkma gibi semptomlar ve bulgular bir anda ortaya

çıkılmaktadır. Hastalar diyabetik ketoasidoza yatkındırlar ve çoğunlukla zayıf veya normal kilodadırlar (3).

2.4. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

İnsülin bağımlı olmayan diyabet, erişkin tip diyabet olarak da isimlendirilen hastalık, diyabet vakaların %90-95 ini oluşturmaktadır. Aşıkâr insülin direncine eşlik eden relatif insülin yetersizliği veya belirgin sekresyon defektine eşlik eden insülin direncine kadar değişen bir patofizyoloji mevcuttur. Genellikle ileri yaşta ortaya çıkar. Ailesel genetik yatkınlık varsa Tip 2 diyabet hastası olma riski çok daha fazladır. Hastalar genellikle aşırı kilolu veya obez dir. Bol su içme çok idrara çıkma gibi semptomlarının yanısıra görmede bozulma, mantar enfeksiyonları, ayakta yaralar, erektil disfonksiyon şikâyetleri ile de hastalar polikliniklere başvurmaktadır (3). Tip 2 DM (T2DM) insülin duyarlılığı ve insülin sekresyonu arasındaki sorundan kaynaklanmaktadır (4). Tip 2 DM (insülin bağımlı olmayan diyabetes mellitus) hiperglisemi, insülin direnci, relatif insülin eksikliği ile karakterize diyabetin en yaygın türüdür. Tip 2 DM genetik, çevresel ve davranışsal olmak üzere multifaktöriyel risk faktörlerine bağlı olarak meydana gelmektedir. Tip 2 DM’li hastalarda kısa süreli ve uzun süreli komplikasyonlara bağlı ölümlere normal popülasyona göre daha fazla yatkındır. Bu artmış mortalite ve morbidite oranı Tip 2 DM’nin yaygınlığı, sinsi ilerlemesi ve gelişmekte olan ülkelerde geç tanı alması nedeniyle Tip2 DM’li hastalarda sık görülmektedir. Yapılan çalışmalar ışığında Tip 2 DM’de erken saptanabilen anormalliklerin, vücudun insüline yanıt verme yeteneğindeki bozulma olduğunu göstermiştir. Bozulmuş insülin metabolizması birçok dokuda; iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu gibi dokularda gözlemlenmektedir. Azalmış insülin etkisi, pankreastan insülin salınımını arttırmaktadır. Hiperinsülinemi kan şekeri düzeyini normal aralıkta tutar fakat diyabet açısından riskli olan kişilerde beta hücre fonksiyonu zamanla azalır ve bozulmuş glukoz intoleransı ve sonunda aşıkâr diyabet görülmektedir (5).

2.5. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

Bozulmuş glukoz toleransı gebelikte 2.trimestırda, gebeleri %2-8'inde görölmektedir. Tanı konulduktan sonra hastaya uygun diyet verilmekte ve takip edilmektedir. Tedavide amaç kilo kaybı değil, açlık ve postprandial hiperglisemiye engellemektir. Gebelik sonrası diyabet kalıcı olabilir ve tip 2 diyabete ilerleyebilir. Gestasyonel Diyabetes Mellitus gebelerin %5-50 sinde tip 2 diyabete ilerlemektedir. Bu oran aile hikâyesi, vücut kitle indeksi, gebelik döneminde insülin tedavisi kullanımına ve yaşam tarzına bağlıdır (6).

Tablo 3: Tip 1 DM ile Tip 2 DM Arasındaki Farklar

Klinik Özellikler	T1DM	T2DM
Başlangıç yaşı	≤30 yaşı	≥ 30 yaşı
Başvuru şekli	Genellikle ani, semptomatik	Çoğunlukla asemptomatik
Başlangıç kilosu	Genellikle zayıf/normal	Genellikle fazla kilolu
Ketoze	Çoğunlukla olur	Çoğunlukla olmaz
Ailede diyabet ile ilişkisi	Yok veya belirgin değil	Sıklıkla ilişkili
C-peptid	Çoğunlukla pozitif	Negatif
Otoantikor (ICA, Anti-GAD, IAA, IA2ab)	Genellikle pozitif	Negatif
Otoimmün hastalık birlikteliği	Var	Yok

2.6. TİP 2 DM EPİDEMİYOLOJİSİ

2030 yılına kadar DM hastasının 522 milyona yükselmesi beklenmektedir. DM prevalansı yaklaşık %80 artış göstermiştir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde artmaktadır. 2030 yılına kadar 439 Milyon kişinin DM'ye bağlı öleceği tahmin edilmektedir (7).

Çeşitli çalışmalarda bazı etnik gruplarının diyabet gelişimine diğerlerinden daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Tip 2 DM'in oldukça baskın prevalansının sonraki yirmi yılda artacağı ve artışın çoğunun 45 ve 64 yaş arasında olacağı ve gelişmekte olan ülkelerde meydana geleceği tahmin edilmektedir (8).

Türkiye'de 2002 ve 2010 yıllarında epidemiyolojiye yönelik yapılan iki çalışmadan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)'de Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) prevalansı %6.7, T2DM prevalansı %7.2 da olarak bulunmuştur. Bu hastaların %67.7'si bilinen T2DM hastalar olup, %32.3'ü ise yeni tanı DM vakasıdır. 2010 yılında yayımlanan TURDEP-2 çalışmasına göre ise T2DM prevalansı %13.7 bulunmuş, bu vakaların %54.5'inin bilinen vaka oranı, %45.5'inin yeni tanı konmuş DM olduğu gösterilmiştir (9). 2018 yılında yayınlanan PURE (The Prospective of Urban Rural Epidemiology)-Türkiye çalışmasına göre 2015 yılı için Türkiye'de DM prevalansı %21'e yükselmiştir (10).

2.7. TİP 2 DM PATOGENEZİ

Tip 2 DM insülin direncine bağlı olarak insülin duyarsızlığı olması, zamanla insülin üretiminin azalması ve sonuç olarak pankreas beta hücre yetersizliği ile karakterizedir. Bu ise karaciğere, yağ ve kas hücrelerine glukoz alımında azalmaya neden olmaktadır. Yağ dokusunda hormon sensitif lipaz insülin tarafından inhibe edilemez. Hiperglisemi ile yağ yıkımında bir artma olur. Hiperglisemi glukotoksisite; artan serbest yağ asitleri de lipotoksisiteye neden olarak pankreas beta hücre harabiyetini arttırır. Yakın zamanda azalmış alfa hücre harabiyetinin de DM patogenezinde rol oynadığı kabul görmüştür (11).

Bu fonksiyon bozukluğunun sonucu olarak açlık sırasında artan glukagon ve hepatik glukoz seviyeleri bir öğün ile baskılanamamaktadır. İnsülin üretiminin

yetersiz olması ve artmış insülin direnci ile hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. İncretinler, insülin salımının ve özellikle GLP-1 tarafından sağlanan glukagon baskılanmasının önemli barsak araçlarıdır. GIP aktivitesi T2DM olan hastalarında zarar görmüş olmasına rağmen GLP-1'in insülinotropik etkileri korunmaktadır ve dolayısıyla GLP-1 analogları faydalı terapötik ajanlar olarak görülmektedir. Ancak, GIP gibi GLP-1 de DPP-IV ile in vivo hızlı bir şekilde inaktive edilmektedir (11).

Bu soruna dair iki terapötik yaklaşım geliştirilmiştir: Artmış yarılanma ömrüne sahip GLP-1 analogları ve endojenöz GLP-1 ve GIP yıkımını engelleyen DPP-IV inhibitörleri ajanların her iki sınıfı, hem açlık ve postprandiyal glukoz seviyelerini normalize etme hem de beta hücresi fonksiyonunu ve kütlesini iyileştirme potansiyeli ile umut vaat etmektedir. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun insülin direnci gelişimi ve tip 2 DM etyolojisindeki rolüne dair çalışmalar sürmektedir. Adipoz dokuda önemli bir rol oynamaktadır (12).

Tip 2 DM hastalarının birçoğunda visseral adipozitesi olup obezdir. Bu nedenle adipoz doku T2DM patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlantıyı açıklamak üzere kullanılan teori artmış esterlenmiş olmayan yağ asidi konsantrasyonlarında önemli bir rolü olan portal/viseral hipotez olmasına rağmen yeni ortaya çıkan iki teori ektopik yağ depolama sendromudur (trigliseritlerin kas, karaciğer ve pankreatik hücrelerde birikmesi). Bu iki hipotez de, Tip 2 DM de insülin duyarlılığı ve beta hücre fonksiyon bozukluğu arasında ve sonraki on yılda obezite ve DM riski arasındaki bağlantının çalışılmasına yönelik bir çerçeve oluşturmaktadır (13).

2.8. TİP 2 DM RİSK FAKTÖRLERİ

Tip 2 DM'nin patofizyolojisinde en önemli etmenler genetik ve çevresel etkenlerdir. Fiziksel aktivite azlığı, sedanter yaşam biçimi, sigara kullanımı ve bol alkol kullanımı çevresel etkenler arasında en önemli faktörlerdir. Obezitenin T2DM vakalarının yaklaşık olarak %55'ine neden olduğu gösterilmiştir. Artmış çocuk obezitesi oranının çocuklarda ve adolesanlarda T2DM'de artışa neden olduğuna inanılmaktadır. Çevresel toksinler T2DM oranında artışlara neden olmaktadır. Örneğin plastiklerin bir bileşeni olan bisfenol A idrar konsantrasyonu ve T2DM insidansı arasında zayıf bir pozitif ilişki bulunmuştur (14).

2.8.1. Metabolik Sendrom ve Prediyabet Durumları

Prediyabet, glukoz seviyesinin normal veya normalden yüksek olduğu fakat diyabet hastalığının olmadığı diyabetin en erken evresidir. T2DM'nin en erken evresidir. Tip 2 DM'un evrelerinden ikisi olan preklinik ve BGT evresi prediyabet döneme aittir. Preklinik dönem (overinsülinemi ve normoglisemi dönemi); periferik insülin direnci fazla olduğu ve beta hücre fonksiyonu normal olduğu için fazla miktarda insülin salgılanır. Overinsülinemi devam eder fakat insülin direnci de engellenemez. Kompanse dönemde insülin direncine neden olan non-genetik faktörler engellenebilirse aşikar diyabetin ortaya çıkması da bu durum sayesinde ertelenebilir. Bu kompanse dönemden sonra 15-20 yıl sonra aşikar diyabet geliştiği tahmin edilmektedir (15). Beta hücre rezervi giderek azaldığı için insülin tedavisine zamanla ihtiyaç oluşur. Tedavi edilmezse, T2DM ilerleme eğilimindedir ve daha sonra persistan hipergliseminin bir sonucu olarak T2DM'deki komplikasyonlara neden olur (16).

2.8.2. Vücut Kitle İndeksi

Obezite, sıklıkla Tip 2 diyabete eşlik etmesinin yanı sıra, diyabet gelişmesini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Kas glikoz metabolizmasını etkileyerek T2DM patogenezinde rol aldığı ileri sürülmektedir (17).

2.8.3. Hiperlipidemi

Tip 2 DM de görülen dislipideminin merkezinde yer alan insülin direnci varlığında, hormon-sensitif lipazın inhibisyonunu azalır böylece yağ karaciğere yağ dokudan serbest yağ asidi geçişi artar. Bundan dolayı hiperlipideminin düzelmesinden başlıca sorumlu olan lipoprotein lipaz enziminin etkisinin azalması ile diyabetik dislipidemiye spesifik olan HDL düşüklüğü, trigliserid yüksekliği ve LDL'de artma ortaya çıkar. Trigliserid yüksekliği yani; Hipertrigliseridemi, tip 2 diyabette bazı önemli patofizyolojik değişikliklere neden olur. Trigliseridden zengin bazı partiküller aterosjenik özellik taşırlar ve bunlar artık (remnant) partiküller olarak isimlendirilirler (18). Kolesterol açısından da zengindirler, bu partiküller apoprotein

B ve apoprotein CIII içerirler. Diyabeteste bir araya toplanarak birikirerek yaygın ateroskleroza yol açarlar. Hipertrigliseridemi, trombozis ve koagülasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki özellikle plazminojen aktivatörü inhibitörü-1 (PAI-1) miktarında artma, yemekten sonra lipid düzeyinde artış olması, HDL’de azalma ve VLDL’de artış gibi diğer lipoproteinlerin metabolizmasında meydana gelen önemli değişikliklerin merkezidir (19).

2.8.4. Hipertansiyon

Prospektif çalışmalarda, hipertansiyonun T2DM’in bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonun yeni tanı almış DM hastalarında bağımsız prediktör olduğu saptanmıştır. C-reaktif protein gibi inflamatuvar belirteçler, T2DM ve artan kan basıncı seviyeleri ile ilişkili olup, bu durum enflamasyonun, kan basıncı ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi açıklayan faktör olduğu ileri sürülmüştür (20). İnsülin direncinin hipertansiyon gelişiminde risk faktörü olabileceğini gösteren diğer bulgu ise diyabetin tedavisinde kullanılan insülin duyarlaştırıcı ajanların (metformin, glitazonlar) kullanılmasıyla kan basıncının düşmesidir (21).

2.8.5. Sigara

Yapılan prospektif çalışmalarda, sigara içmenin T2DM gelişmesi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (22). Yirmi beş prospektif çalışma içeren bir meta-analizde mevcut sigara içiminin diyabet riskinin %44 oranında arttığı saptanmıştır (23). Sigara içmek insülin direncine ve yetersiz kompensatuar insülin sekresyon yanıtına yol açar (24). Ayrıca, bazı çalışmalarda ağır sigara içenlerin sigarayı bıraktıktan sonra önemli derecede kilo alarak artan sistemik inflamasyonun sonucu T2DM gelişme riski taşıdığı bildirilmiştir (25).

2.8.6. Diyet

Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT); diyabetin önlenmesinin, yönetiminin, kendini yönetebilme eğitiminin tamamlayıcı bir parçadır (26). Prospektif kohort

çalışmalarında yüksek diyet glisemik indeksi, artmış T2DM riski ile ilişkili bulunmuştur (27). Diyabetli hastalarda günlük kalorinin %50-60'ı karbonhidrat, %10-20 protein, %30'dan yağlardan alınmalıdır. Diyetteki doymuş yağ oranı %7'den az olmalı ve trans yağ tüketimi en aza indirilmelidir. Glisemik indeksi düşük, lif açısından ve önemli vitamin ve mineral bileşiklerinden zengin besin maddelerinin tüketimi önerilmelidir (28). Günlük 14-20 g lif tüketimi sağlamaları ve tam taneli tahılların tahıl tüketiminin en az yarısını ihtiva etmesi önerilir. Prospektif bir başka çalışmada, daha fazla yağ, patates ve tam yağlı süt tüketiminin T2DM riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Meyve ve sebzelerin daha fazla tüketilmesi, T2DM riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Öne sürülen olası mekanizmalar, çözünmeyen lif alımının sürekli olarak geliştirilmiş insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu ve T2DM riskini azalttığıdır (29). Ayrıca, büyük gözlemsel çalışmalarda, D vitamini eksikliği ile T2DM gelişme riski ile arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Önerilen mekanizmalar, D vitamini eksikliğinin beta hücre fonksiyon bozukluğuna, insülin direncine ve T2DM ile ilişkili inflamasyona katkıda bulunabileceğidir (30-31).

2.8.7. Genetik

Tip 2 DM de güçlü bir kalıtsal genetik ilişki vardır, T2DM'li akrabalara (özellikle birinci derece) sahip olmak T2DM geliştirme riskini büyük ölçüde arttırmaktadır. Gençlerin yetişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) vakaların %5'ini oluşturmaktadır (7).

2.9. TİP 2 DM HASTALIK SEYRİ

Hastaların çoğunda başlangıçta semptom yoktur. Tip 2 DM'li hastaların hekime başvuru nedeni görmede azalma veya yakını görememe, ayakta ve elde duyu kaybı gibi kronik komplikasyonlara bağlı yakınmalarıdır. Yeni tanı döneminde hastalığın kronik komplikasyonlarıyla hastalar gelebilir. Diyabetik ketoasidoz koması acil durumdur, nadir olarak görülür ve daha sık hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma görülür. Tip2 DM'nin semptomları, sık idrara çıkma, çok su içme, çok yeme, veya çabuk yorulma, iştahsızlık, halsizlik, idrar kaçırma, ağız kuruluğu ve

noktüridir. Tip2 DM hastasında santral obezite vardır. Hipertansiyon ve dislipidemi eşlik eder. Koroner, serebral ve periferik damar hastalığı riskini arttırmırlar. Üçte ikisinin ölüm nedeni kalp damar hastalığına bağlıdır. Genelde, altta yatan insülin direnci, T2DM'nin başlangıcından önce ortaya çıkar ve çoğunlukla yüksek trigliserit düzeyinin yanı sıra düşük HDL ile sıklıkla bulunur ve bu iki durum da kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleridir (32).

Sağlıklı durumdan aşikâr diyabete eğilim beş evrede açıklanmıştır:

1. Kompanzasyon, 2. Adaptasyon, 3. Nonstabil Erken Dekompansasyon, 4. Stabil dekompanzasyon 5. Şiddetli Dekompansasyondur (33).

- Evre 1'de (Kompanzasyon), artmış insülin direnci durumunda normoglisemiye sağlamak için insülin sekresyonu artar, beta hücre kütlelerinin normal veya artmış olduğu bildirilir. En yaygın örnekler, yüksek oranda insülin sekresyonunun eşlik ettiği obezite ve intravenöz glukoz yükünü takiben artmış akut glukoz ile uyarılmış insülin sekresyonunun eşlik ettiği insülin direncidir.
- Evre 2'de, normoglisemi artık sağlanamadığından beta hücreleri artık kompanze edemez. Ancak, glukoz seviyesi yükselmeye devam eder ve beta hücresi işlevinde ve farklılaşmasında meydana gelen değişiklikler, özellikle akut glukoz-stimüle insülin sekresyonunun kaybı şeklinde meydana gelmektedir. Genel olarak, 2. evredeki bireylerde yıllarca diyabet gelişmez.
- Evre 3'de (nonstabil erken dekompanzasyon), beta hücreleri artık glukoz seviyesini prediyabet aralığında tutamazlar, beta hücresi kütleindeki belirgin bir düşüş ve/veya insülin direncindeki artış nedeniyle.
- Evre 4'de, beta hücre kitlesi yaklaşık %50 oranında azaldığı ancak insülin sekresyonunun ketoasidozu önlemek için hala yeterli olduğu bildirilmektedir. T2DM'li hastalar için bu aşama nispeten uzun bir süre sürer.

- Evre 5'teki son aşama (şiddetli dekompanseasyon), şiddetli beta hücre kaybı ortaya çıkar ve hastalar ketotik olma eğiliminde olup kesin olarak insüline bağımlıdır. Bu durum genelde T1DM'li hastalarda görülür, ancak nadiren T2DM'de görülür (33).

2.10. TİP 2 DM TEDAVİ

2.10.1. Diyet ve Egzersiz

Yaşam biçimi ve diyet düzenlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalar, 25 kg/m²'lik bir vücut kitle indeksinin korunması, yüksek lifli ve doymamış yağ içeren doymuş diyet ve trans yağlar ve glisemik indeks bakımından düşük diyet ile beslenme, düzenli egzersiz, sigara kullanılmaması ve az miktarda alkol tüketimi ile T2DM insidansında önemli bir düşüş olduğunu göstermiş ve T2DM'nin büyük çoğunluğunun yaşam biçimi düzenlenmesi ile engellenebileceği ileri sürülmüştür. Tip 2 DM'li hastalar bir tıbbi beslenme değerlendirmesine tabi tutulmalıdır; yaşam biçimi tavsiyeleri fiziksel yeterliliğe göre düzenlenmelidir.

Çalışmalarda tip 2 diyabetli hastalarda %5 kilo kaybı ile insülin direncinde azalma, glikoz ve lipit değerlerinde iyileşme, kan basıncında düşme tespit edilmiştir. AHEAD (Action for Health in Diabetes) çalışmasında bir yılın sonunda yaşam tarzı değişikliği ve %8,6 kilo kaybı ile HbA1c'de anlamlı azalma ve birçok kardiyovasküler risk faktörlerinin azaldığı görülmüştür (34).

Beslenme tedavisindeki esas amaç; kan şekerini optimal değerlerde tutulmasını sağlamak, KVH riskini azaltmak için yağ miktarını azaltmak, hastanın isteklerini ve tercihlerine önem vererek gerekli kalori gereksinimini belirlemek ve vücut kütle indeksi (VKİ) ≤ 25 kg/m² tutmak olmalıdır.

T2DM li hastalarda total günlük kalorinin %50-60'ı karbonhidrat, %10-20 protein, %30'dan yağlardan alınmalıdır. Diyetle doymuş yağ oranı %7'den az olmalı ve trans yağlar tüketilmemelidir. Liften ve mineralden zengin, glisemik indeksi düşük besinlerin tüketimini artırmaya teşvik edilmelidir. Her 1000 kcal için 14-16 g diyet lifi tüketimi ihtiva etmeli ve tahıl alımının en az yarısının taneli tahıllardan karşılamaları önerilir. Hastalar özellikle yemek öğünlerini atlamamaları konusunda

uyarılmalıdır. Kronik böbrek hastalığı ve Hipertansiyonu olan hastalarda tuz alımı 6 gram ile kısıtlanmalıdır (35).

Egzersiz de diyabet yönetiminde önemli bir etkidir. Düzenli egzersizin kan glukoz düzeyini iyileştirdiği, KVH risk faktörlerini azalttığı, kilo vermeye yardımcı olduğu gösterilmiştir. Düzenli egzersiz, yüksek riskli kişilerde T2DM'i önleyebilmektedir. Sekiz hafta süreyle uygun egzersiz ile T2DM'de HbA1c'nin %0,66 düştüğü gösterilmiştir. Bu dönemde VKİ'de anlamlı değişiklik olmamıştır. 18 yaş üstü erişkinlerde haftada 150 dakika makul güçlükte (Haftanın en az 3 günü yapılmalı, fiziksel egzersizlere 2 günden fazla ara verilmemesi ve kalp hızını maximum atım sayısının %50-70 civarında tutacak şekilde) ya da haftada 75 dakika şiddetli aerobik fiziksel aktivite önerilmektedir. Altmışbeş yaş üzerinde ise yapabildikleri kadar fiziksel egzersiz önerilmektedir. Egzersiz yemekten en az 1-2 saat sonra yapılmalı ve aç karna yapılmamalıdır. DM'li hastalarda akşam yemeği sonrasında yaklaşık iki saat sonra yapılacak egzersiz, tokluk kan glukozu (TKŞ) düzeyini ve sonraki gün sabah açlık kan glukoz (APG) düzeylerini düşürmede etkili olur (36).

Otuzbeş yaşından büyük diyabet hastalarına, 15 yıldan uzun süreli T1DM tanılı hastalara veya 25 yaşın üstünde olup ve 10 yıldan fazla T2DM hastası olanlar, Koroner arter hastalığı risk faktörleri bulunan, periferik damar hastalığı (PAH) olanlar, özellikle otonom nöropatisi olanlarda ve mikrovasküler hastalığı bulunan diyabetik hastalara fiziksel aktivite önermeden önce efor testi yaptırılmalıdır (37).

2.10.2. Diyabetes Mellitus İlaç Tedavisi

T2DM'li çoğu hasta, yaşam tarzı değişikliği ve egzersiz yaklaşımından sonra, OAD veya insülin tedavisi ile farmakolojik olarak tedaviye ihtiyaç duyacaktır. Günümüzde, birçok antidiyabetik sınıfı vardır. Biguanidler, sülfonilüreler (SU'lar), tiazolidionlar (TZD'ler), α -glukozidaz inhibitörleri (AGI'ler), meglitinidler, GLP-1 reseptör agonistleri, Sodyum Glukoz kotransporter2 (SGLT-2) inhibitörleri, Dipeptidil peptidaz4 inhibitörleri (DPP-4i) ve bu gruplardır (38).

2.10.2.1. Biguanid

En yaygın kullanılan formu metformin olan biguanidler hepatik glikoz üretimini baskılamaktadır. İnsülin duyarlılığını artırır. Fosforile edici GLUT arttırıcı faktör ile perifer dokularda glikoz alımını arttırmaktadır. Yağ asidi oksidasyonunu arttırmaktadır. Glukozun gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunu azaltmaktadır. 2008'de yayımlanan bir araştırmada, hepatik glukoneojenik genlerde rol oynayan bir enzim olan AMP-aktive edilmiş protein kinazın aktivasyonu olarak metforminin başka etki mekanizmasını göstermektedir. Laktik asidoz gelişimi riski nedeniyle metformin, böbrek yetmezliği olan yaşlı diyabetiklerde dikkatli kullanılmalıdır. Biguanidlerin, sülfonilürele göre düşük hipoglisemi insidansı vardır. Metformin gibi biguanidler, ana etki mekanizması olarak hepatik glikoz sentezini ve insülin direncini azaltarak kan glukoz düzeyini düşürmeyi sağlar. Dünyada en yaygın kullanılan antihiperglisemik ajandır, genel olarak iyi tolere edilir ve HbA1c düzeyinde (yaklaşık %1.5) anlamlı bir azalma sağlamaktadır. Tip2 DM'de tek başına veya diğer diyabet ilaçları ile birlikte kullanılabilir. İnsülinomimetik bir değildir bundan dolayı hipoglisemi riski yoktur veya minimal olarak kabul edilebilir (39).

2.10.2.2. Meglitinidler (Glinidler)

Repaglinid ve nateglinid, pankreatik beta hücrelerindeki ATP-bağımlı Potasyum kanalı üzerinde etki eden, böylelikle bağlanma bölgesi farklı olmasına rağmen sülfonilüreye benzer bir şekilde beta hücrelerinden insülin salınımını uyaran sülfonilüre dışı sekretogoglardır. Meglitinidler, hızlı bir etki başlangıcına ve kısa süreli bir etkiye (4-6 saat) sahiptir. Bu nedenle bunların hipoglisemi riski daha düşüktür. Meglitinidler, postprandial kan şekeri kontrolü için yemeklerden önce verilmektedir. Preprandial uygulama, artmış hipoglisemi riski olmaksızın bir öğün atlanması durumunda esneklik sağlamaktadır. Pankreastaki beta hücrelerinde bulunan SUR reseptörlerinde sülfonilürelerin bağlandığı liganthan farklı liganta bağlanıp ATP bağımlı potasyum kanalını kapatarak insülin sekresyonunu artırır. Bu ilacın etkisi glukoz bağımlıdır, düşük glukoz konsantrasyonlarında bu etki azalır. Piyasaya çıkan ilk ajan repaglinid olup 1997'de FDA tarafından onaylandı, ardından 2000 yılında nateglinid onaylandı. Repaglinid, böbrekler aracılığıyla atılan oldukça

minimal miktarlar ile esas olarak karaciğerde metabolize edilmektedir ve dolayısıyla son evre böbrek hastalığı olanlar dışında böbrek hasarı olan diyabet hastalarında renal doz ayarı gerekmez. Glinidler hipoglisemi yan etkisine neden olabilir ve çoklu gündüz dozaj ihtiyacı vardır, ancak HbA1c'de %1,0-1,5 azalma sağlarlar (39).

2.10.2.3. Sülfonilüreler

Sülfonilüreler, ana etki mekanizması, pankreas adacık hücresindeki reseptörlere bağlanarak β hücrelerdeki SUR reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu uyarmaktır (61). Bunlar genel olarak iyi tolere edilmektedir, ancak endojenöz insülin sekresyonunu stimüle etmelerinden dolayı bunlar hipoglisemi riski taşımaktadırlar. Sülfonilüreler ile tedavi edilen DM'si olan yaşlı hastalar daha genç hastalara göre %36 oranında artmış hipoglisemi riskine sahiptir. Glyburide, glipizide oranla daha yüksek hipoglisemi oranları ile ilişkilendirilmektedir. Hipoglisemiye yönelik risk faktörlerinden bazıları yaşa bağlı zarar görmüş böbrek fonksiyonu, eş zamanlı insülin veya insülin duyarlılaştırıcı kullanımı, 60 üzeri yaş, yakın zamanda hastaneden taburcu olma, alkol kullanımı, kalori kısıtlaması, birçok ilaç ve sülfonilüre aktivitelerinin gücünü arttıran ilaçlardır (7). Glyburide gibi uzun etkili sülfonilüre kullanımından DM'si olan yaşlı hastalarda kaçınılmalıdır ve kısa süreli glipizid kullanımı tercih edilmelidir. Sülfonilüreler tek başına kan glukozunu yaklaşık 60 birim ve HbA1c düzeyinde %1-2 oranında azalma yapar. Hastaların üçte ikisi sülfonilüreler yanıt verir, fakat %20 sinde ek tedaviye ihtiyaç duyulur (39).

2.10.2.4. Tiazolidinedionlar (TZD)

Peroksizom proliferator activated receptor- γ (PPAR- γ) agonistleridir. Perifer dokularda insülin arttırarak etki oluştururlar. Kan glukoz 20-50 birim, HbA1c'yi %0,5-1,4 civarında düşürürler. Tiazolidinedionlar, ödeme ve sıvı retansiyonuna neden olabileceği için kalp yetmezliği olan hastalarında tek ve insülinle kombine kullanımları önerilmemektedir. Anemi, kilo alımı, hepatotoksisite yan etkileridir. Rosiglitazonun LDL kolesterolü artırıcı yan etkisi vardır. Rosiglitazon bazı meta-analizlerde miyokard infarktüsünü artırdığı saptandığı için, Avrupa ülkelerinde ve 2010 yılından itibaren ülkemizde rosiglitazon kullanımdan kaldırılmıştır. Gıda ve

İlaç Dairesi (FDA) tarafından tavsiye edilen rosiglitazonun sınırlı kullanımı sonrası pioglitazonu içermektedir. Pioglitazon kullanımı hipoglisemi ile az miktarda ilişkilendirilmektedir ve böbrek yetmezliği durumlarında kullanılabilir ve yaşlı bireylerde iyi oranda tolere edilmektedir. Diğer yandan periferik ödeme, sıvı retansiyonu ve kadınlarda kırık riski nedeniyle kullanımı, DM'si olan yaşlı yetişkinlerde sınırlandırılmalıdır. Pioglitazondan konjestif kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda kaçınılmalıdır ve bu sınıf III-IV kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Glitazonlarla ilgili birçok çalışma devam etmektedir (7).

2.10.2.5. Alfa-glukozidaz inhibitörleri

Akarboz ve miglitoldan oluşur. Gastrointestinal karbonhidrat absorpsiyonunu azaltarak kan glukozunu düşürürler. Postprandiyal kan glukoz yükselmesini azaltır. HbA1c'yi %0,5-1 oranında azalttığı gösterilmiştir. Abdominal rahatsızlık, gaz ve ishal yan etkileridir. Hastalarda erken evrede tedavide gaz ve batında şişkinlikten şikâyetini azaltmak için dozun kademeli artırılması uygundur. İnflamatuvar barsak hastalığı, kolonik ülserasyon, ileus ve diğer ciddi barsak yakınması olanlarda kullanılması uygun değildir. Akarboz ve Miglitol T2DM bireylerini tedavi etmek üzere yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ancak bunların güvenli ve etkili olması muhtemeldir. Bu ajanlar, postprandiyal hiperglisemi için en etkili ajanlardır ve önemli böbrek yetmezliği olan hastalarda bunlardan kaçınılmalıdır. Bunların kullanımı diyare ve flatulans gibi yüksek oranlarda yan etkiler nedeniyle sınırlıdır (40).

2.10.2.6. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4i)

Dipeptidil-peptidaz (DPP) IV inhibitörleri, Dipeptidil-peptidaz (DPP) IV enzimini inhibe ederek, bu hormonların aktif seviyelerini arttıran ve bunu yaparken T2DM'de adacık fonksiyonunu ve glisemik kontrolü iyileştiren ilaçlardır. DPP-4 inhibitörleri mevcut tedavilere benzer etkinlik sağlayan diyabet ilaçlarıdır. Bunlar diyet ve egzersiz ile yetersiz düzeyde kontrol edilen hastalarda monoterapi olarak ve metformin, tiyazolidindionlar ve insülin ile kombinasyon halinde veya ek terapi olarak etkilidir. DPP-4 inhibitörleri iyi tolere edilmektedir, düşük hipoglisemi oluşturma riski taşımaktadır ve ağırlık açısından nötraldir. Glisemik kontrol ve beta

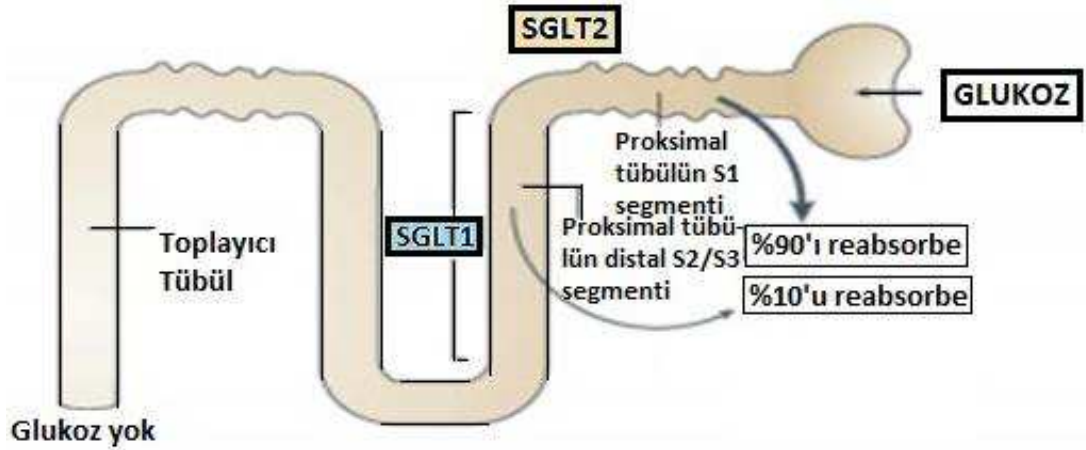
hücresi morfolojisi ve fonksiyonu üzerindeki olumlu etki uzun süre devam etmektedir (7).

2.10.2.7. Glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri

Ekzenatid, hipoglisemi riski düşüktür, bir miktar kilo kaybı sağlar. Günde iki kez subkutan enjekte edilir. BKİ ≥ 30 kg/m² olan hastalarda tercih edilir. Glisemik kontrolde sürdürülen iyileşmeler ve vücut ağırlığı kontrolü, inkretin bazlı terapilerin temelidir. Bunlar, monoterapi olarak, diyet ve egzersize ek olarak veya T2DM'li yetişkinlerde oral hipoglisemik ajanlar ile kombinasyon halinde temin edilebilmektedir. GLP-1 terapilerinin kullanımı ile (insülin sekretagogları ile kombine edilmediği müddetçe) hipoglisemi riski çok azdır. Yapılan çalışmalarda, inkretin bazlı terapilerin inflamasyon, kardiyovasküler, uyku ve merkezi sinir sistemi üzerinde pozitif bir etkiye sahip olabileceğini ileri sürülmektedir (41).

2.10.2.8. Sodyum glukoz cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri

1835'te Fransız bilim adamları elma ağacı kabuğundan florizin olarak isimlendirilen maddeyi keşfetmişlerdir. İlk başlarda bu yeni madde ateş düşürücü amaçlı, enfeksiyonlarda kullanılmıştır. Sonraki yıllarda florhizin idrarda glukoz atılımı yaptığı saptanmıştır. Günümüzde florizin'in renal glukoz transport sisteminde inhibisyon yaptığı görülmüştür. SGLT-2'lerin keşfiyle SGLT-2 ajanlarının diyabet tedavisinde kullanılabileceğine dair fikirler oluşmuştur. SGLT-2 inhibitörlerin ilk çalışmaları SGLT1'i inhibe eden non-selektif olan Florizin ile yapılmıştır, glukoz atılımı idrarda artması ile glukoz düzeylerini istenen düzeye getirmiştir. Florizin'in absorpsiyonunun zayıf olması ve dominant olarak bağırsaktaki SGLT1'i inhibe etmesinden ötürü ve buna sekonder ishal yapması yaygın kullanımını azaltmıştır (42). SGLT-1 inhibisyonunun advers etkiden ötürü kullanımının kısıtlamış olup, SGLT1 ve SGLT2 inhibitörünün, SGLT2 inhibisyonuna bağlı hipoglisemik etkisine ek olarak, SGLT1 inhibisyonu üzerinden ince barsaktan glukoz emilmesini azaltıp distale geçen glikoz miktarında artışa ve bu bölgedeki hücrelerinin etkilenmesine bağlı glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid Y düzeylerini artırır.



Şekil 2: Diyabeti Olmayan Sağlıklı Bireylerde Böbrekten Glukoz Yeniden Tutulumu (Selçuk Tıp Derg 2014;30 Ek Sayı-1 s10 dan alıntılanmıştır) (43)

Aynı zamanda canagliflozin SGLT2'ye daha fazla etkimesinden mütevellit besin alımından sonra bağırsaklarda fazla olmasından dolayı SGLT-1 inhibisyonu yaptığı, bu mekanizmadan dolayı glukoz absorpsiyonu azalır ve GLP-1 düzeyini artmasına bağlı postprandial hiperglisemide düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda daha iyi absorbe olan selektif SGLT2 inhibitörleri geliştirilmiştir (43). Bunlardan Dapagliflozin ve Empagliflozin ülkemizde onay almıştır. Canagliflozin de FDA onayı almış olup ülkemizde piyasaya sürülmemiştir. Bunun dışında birçok çalışma sürmektedir. SGLT2 inhibitörü ilaçlardan birçok molekül geliştirme aşamasındadır ve farklı seviyelerde klinik çalışmaları sürmektedir (44).



Şekil 3: Böbreklerde SGLT2 Aracılıklı Glikoz Geri Emilimi (Selçuk Tıp Derg 2014;30 Ek Sayı-1 s11 dan alıntılanmıştır) (43)

2.10.2.8.1. Dapagliflozin

Dapagliflozin, SGLT 2'nin kompetitif, reversible ve oldukça selektif inhibitörüdür. Florizine kıyasla SGLT 2'yi SGLT 1'e kıyasla 1200 kat inhibe eder. Besin alımı sonrasında 2. saatte maksimum konsantrasyonuna ulaşır ve yarı ömrü yaklaşık 17 saattir. Çalışmalar sonucunda dapagliflozinin absorpsiyonun iyi olduğu, biyoyararlanımının gıdalardan çok etkilenmediği, yaklaşık 500 mg düzeyine kadar böbrekten yeterince itrah edildiği ve metabolitinin metabolizma sonucunda kalmadığı, günde tek dozun yeterli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Dapagliflozin, sitokrom sistemine etkili olmayıp başlıca hidroksilasyon, glukuronidasyon ve O-destilasyonla atıldığı görülmüştür. Dapagliflozin; metformin, sülfonilüre, insülin ve Dpp-IV inhibitörü alan hastalarda ve bu ilaçlarla birlikte kullanımının kan şekeri üzerine düşürücü etkisi olduğu yapılan çalışmalar ışığında görülmüştür. Diyabet senesi ortalama 0.99 yıl olan erken evre diyabetik hastalarla, süresi 11.1 sene olan uzun süreli diyabet hastalarında kullanmakta tedavilerine ek olarak dapagliflozin 5-10 mg kullanmasıyla, diyabet süresi daha fazla olan hastalar daha çok zayıflamakla birlikte, Açlık plazma glukozunda ve HbA1c de verilere benzer azalma bildirilmiştir. Egzersiz ve tıbbi beslenme ve yaşam tarzı değişikliği ile uygun glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara uygun dozda dapagliflozin eklendiğinde, plaseboya göre HbA1c de istatistiksel olarak anlamlı azalma, vücut ağırlığında kilo kaybı, açlık kan şekerinde sırasıyla ortalama 20 birim düşüş, kan basıncında düşüş yaptığı bulunmuştur. Metforminle kan şekeri kontrolü sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara, metformin tedavisine dapagliflozin eklenmesiyle, tedavi sonrasında HbA1c düşme olduğu görülmüştür. Yine benzer şekilde 2-3 kg arasında anlamlı zayıflama sağladığı, kan basıncında düşme olduğu çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Hipoglisemi riskinin plasebodan farklı olmadığı görülmüştür, dapagliflozin alan grupta plasebo grubuna göre daha sık üriner sistem enfeksiyonu görülmüştür. Metformin kullanıp kan şekeri kontrolü sağlanamayan hastalarda dapagliflozin veya glipizid eklenmesiyle, her iki ilacın HbA1c'de aynı oranda düşme yaptığı, dapagliflozin ile kilo kaybı olurken glipizid eklenmesiyle kilo artışı olduğu aynı zamanda dapagliflozinin glipizide göre hipoglisemiye daha az olduğu, ancak genito-üriner sistem enfeksiyonu riskinin arttığı görülmüştür. Glimepiridle kan şekeri düzenlenemeyen tip 2 diyabetik hastalarda plasebo veya dapagliflozinin tedaviye

eklenmesiyle HbA1c'de düşüş olduğu ve vücut ağırlığında ise kilo kaybı görülmüştür. Fakat genital enfeksiyon prevalansı dapagliflozin alanlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Pioglitazon tedavisine dapagliflozin eklenmesiyle plaseboya göre tip 2 diyabetes mellitus hastalarında HbA1c'de düşme saptanmıştır. Pioglitazon ile yanında dapagliflozin alan hastaların plasebo alan hastalara nazaran daha az kilo aldıkları ve bunun yanında hipoglisemik atağı daha az geçirdikleri saptanmıştır. Dapagliflozinin diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılan diğer oral antidiyabetiklerin; metformin, pioglitazon, ve sitagliptin ile kombine tedavilerinde dapagliflozinin kombine olduğu plazma konsantrasyonları üzerine etki etmediği ve yine aynı şekilde metformin, pioglitazon ve sitagliptin tedavilerinin de dapagliflozin plazma konsantrasyonları düzeyinde etkili olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir. İnsülin ile birlikte metformin ve/veya glitazon tedavi rejimi kullanan tip 2 diyabetes mellitus hastalara dapagliflozin tedavisi eklenmesi ile yapılan bir çalışmada HbA1c de plaseboya göre dapagliflozin alan grupta düşme olduğu ve ayrıca kilo kaybı karşılaştırıldığında dapagliflozin alan grupta plaseboya göre kilo kaybı olduğu bildirilmiştir (45).

2.10.2.8.2. Canagliflozin

Canagliflozin, SGLT-2'nin selektif, reversibl bir inhibitörüdür. Enteral emilimi hızlıdır, yarılanma ömrü 16 saattir. FDA'dan onay almış ilk SGLT2 inhibitörü oral antidiyabetiktir. Günde tek doz kullanımı önerilmektedir. Genellikle olarak iyi tolere edilir, tedavi alan hastaların bazılarında postural hipotansiyon görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada hastalara günde tek doz ya da günde 2 kez Canagliflozin tedavisiyle yapılan bir ilaç çalışmasında; canagliflozinin glukoz emilimini azalttığı ve 200 mg ve üstündeki dozajlarda insülin salınım ve postprandiyal hiperglisemiye azalttığı ve ilacın tolerabilitesinin iyi olduğu gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği ile optimal glisemik kontrol sağlanamayan diyabet hastalarında Canagliflozin 100 ya da 300 mg verilmesiyle yapılan bir faz III prospektif çalışmada, plaseboya ile karşılaştırıldığında HbA1c de anlamlı derecede düşüş saptandığı görülmüş, ayrıca her iki grupta da plaseboya göre postprandial kan glukozunda, kan basıncında düşme, kilo kaybında azalma ve HDL kolesterol

düzeyinde artış bildirilmiştir. Buna ek olarak genital bölgede fungal ve idrar yolları enfeksiyonlarında artış olduğu görülmüştür. Hipoglisemi sıklığının düşük olduğu da bu çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmadakine benzer sonuçlar yaşam tarzı değişikliği ile optimal kan şekeri kontrolü sağlanamadığı Uzakdoğu hastalarında da gösterilmiştir. Bu çalışmada sonucunda insülin veya farklı bir oral antidiyabetik ilaç kullanımı ile optimal kan şekeri kontrolü yapılamayan Tip 2 DM'li hastalarda 100 mg günde tek doz veya 300 mg günde 2 kez canagliflozin alımı ile plaseboya göre glukoz atılımının arttığı, HbA1c'de plaseboya göre azalma meydana gelirken, vücut kilosunda da azalma gelişirken, plasebo grubunda artış saptanmıştır. Bu çalışmalara ışığında Canagliflozinin genellikle rahatça tolere edilebildiği ayrıca yan etki açısından ciddi bir risk oluşturmadığı görülmüştür. Bir çalışmada metformin kullanımıyla optimal kan şekeri kontrolü sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalarında canagliflozin 100 mg ve 300 mg ile beraber glimepirid 6 mg'ın karşılaştırılmıştır ve canagliflozin 100 mg günlük alımı ile HbA1c'nin glimepridle aynı oranda düştüğü, günlük canagliflozinin 300 mg dozda alınmasıyla HbA1c'de glimepride göre daha fazla düşüş sağladığı fakat canagliflozinin dozdan bağımsız olarak genital enfeksiyon ve idrar yolları enfeksiyonu riskinin arttığı bu çalışmada gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada canagliflozinin evre 3 böbrek hasarı gelişen diyabetik hastalarda güvenlik ve etkililiği araştırılmış ve canagliflozinin plaseboya göre HbA1c düzeyinde düşüş olduğu saptanmıştır. Canagliflozin alan hasta grubunda hastanın optimal glisemik değere daha çok ulaştığı ve canagliflozin 300 mg alan hasta grubunda 100 mg alan hasta grubuna ve plaseboya nazaran idrar yolu enfeksiyonu riskinde hafif artma olduğu ve böbrek fonksiyonlarında ve gfr düzeyinde geçici ve kısa süreli değişiklikler olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Başka bir çalışmada 55-80 yaş grubunda canagliflozinin güvenlik ve etkinliğini araştırılmış. Günlük 100 canagliflozin ile 300 mg canagliflozinin plaseboya nazaran HbA1c düzeyinde anlamlı düşüş sağladığı, her iki canagliflozin dozunun da kan basıncını düşürdüğü, kilo kaybı sağladığı ve açlık kan şekerini düşürdüğü, genital mantar ve idrar yolu enfeksiyonu sıklığını arttırıp, hipoglisemi sıklığı ise plaseboya göre fazla olduğu ve genel olarak canagliflozinin yaşlı popülasyonda iyi tolerasyon sağladığı bildirilmiştir (44).

2.10.2.8.3. Empagliflozin

Empagliflozin SGLT2 selektif inhibitörüdür. Vücutta yaklaşık üç saatte maksimum konsantrasyonuna ulaşır ve ortalama yarılanma ömrü 10-19 saat arasında değişmektedir. Kan şekerini düşürücü etkisi doz bağımlı olup, glikozun idrarda atılımını arttırır. Sitagliptin, warfarin, metformin, digoksin ve ramipril gibi sık kullanılan ilaçlarla birlikte kullanımında doz ayarına gerek yoktur. Empagliflozinin uygulanması ile plaseboya göre HbA1c düzeyinde azalma ve plaseboya nazaran kilo kaybı olmuş ve yan etki profili açısından plaseboyla benzer bulgular elde edilmiştir. EMPA-REG Çalışmasında KVH riski yüksek Tip 2 DM olan standart tedavi altındaki 7020 hastanın dâhil edildiği ve empagliflozin alan gruplar (10 mg grubu ve 25 mg grubu) ile plasebo grubunun karşılaştırılmış olup, empagliflozin alan hastalarda; KV ölüm, nonfatal MI veya nonfatal inme bileşik sonlanım noktasının ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin azaldığı saptanmıştır. Bu çalışma sonrasında ilk kez bir oral antidiyabetik ajan kalp yetmezliğinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Çalışmada hem başlangıçtan itibaren kalp yetersizliği olan hastalar hem de çalışma sırasında kalp yetersizliği tespit edilen hastalar değerlendirilmiştir. Medyan tedavi süresi yaklaşık 2.6 yıl, medyan takip süresi 3.1 yıldır. Veriler sonucunda T2DM olan yüksek KV riske sahip hastalarda empagliflozin tedavisinin, kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon veya KV ölüm bileşik sonlanım noktasını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca empagliflozinin hem kalp yetersizliğine hem de diğer nedenlere bağlı hospitalizasyonları azalttığı saptanmıştır. Empagliflozinin kalp yetersizliğine dair olumlu etkilerinin, çalışma başlangıcında kalp yetersizliği olan ve olmayan hastalar arasında benzer olarak ortaya çıktığı, çalışmanın erken safhalarında başladığı ve çalışma boyunca devam ettiği görülmüştür (46).

Tablo 4: SGLT-1 ve SGLT-2 Karşılaştırılması

	SGLT1	SGLT2
Başlıca yerleşim yeri	İnce barsak ve böbrek	Böbrek
Substrat	Glukoz, Galaktoz	Glukoz
Fonksiyonu	İnce barsaktan glukoz ve galaktoz emilimi	Proksimal tübülden glukoz emilimi
Böbrekte dağılım yeri	Proksimal tübül distal kısmı (S3)	Proksimal tübül proksimal kısmı (S1 ve S2)
Glukoza afinitesi	Yüksek	Düşük
Glukoz taşıma kapasitesi	Düşük	Yüksek
Böbrekten glukoz reabsorbsiyonuna katkısı %	10	90

2.10.2.8.4. SGLT-2 inhibitörlerinin yan etkileri ve diğer etkileri

Oral antidiyabetiklerin başlıca yan etki olarak hipoglisemi gelmektedir. SGLT2 inhibitörlerinde tokluk glukozuna daha çok etki ettiğinden ve insülin sekresyonunu üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı için major hipoglisemi çok fazla görülmemektedir (47). Aynı zamanda insülin alan tip 2 diyabetik hastalara insülin yanında canagliflozinin de kullanılması, plasebo alan hastalara göre daha fazla hipoglisemi oluşabildiği bildirilmiştir. SGLT2 inhibitörlerinde dikkat değer bir konu da artmış üriner sistem ve genital yol enfeksiyonlarıdır. Dapagliflozinde 5 mg üzerindeki dozlarda üriner sistem enfeksiyonları açısından riskli olduğu, fakat enfeksiyonun orta-hafif olduğu ve antibiyotik tedavisine olumlu cevap verdiği çok

nadir olarak dapagliflozin tedavisinin kesilmesi gerekmektedir (48). Buna ek olarak canagliflozin kullanan hastalarda idrar yolu enfeksiyon sıklığının plaseboya yakın olduğuna rağmen, kandidiyaz enfeksiyonuna bağlı oluşan enfeksiyonların canagliflozin alanlarda dapagliflozin alanlara göre daha çok olduğu bildirilmiştir (49). Metforminle kan şekeri regüle edilemeyen T2DM hastalarda farklı dozajlarda canagliflozin ve sitagliptin eklenmesiyle 3 aylık takip sonunda; Canagliflozin kullanan hastaların %31 inde, sitagliptin kullanan hastaların ise %14 ünde genito-üriner semptom ve yan etkilerde artış olduğu fakat hiçbir hastada tedavi kesilmesine veya ara verilmesini neden olacak bir durum olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (48). SGLT-2 inhibitörler ile tedavi edilen tip 2 diyabet hastalarında günlük idrar miktarında artıştan dolayı buna sekonder olarak gelişen dehidratasyon ve üre ve hematokrit gibi laboratuvar düzeylerinde artış meydana geldiği görülmüştür. Bu nedenlere sekonder olarak da bağlı akut böbrek hasarının görüldüğü vakalar bildirilmiştir (50). Dapagliflozin kullanan hastalarda ilk dönemde glomerüler filtrasyon hızında bir miktar düşme görüldüğü ancak daha sonra optimal düzeye geldiği, ayrıca glomerüler filtrasyon hızının 30 ile 60 ml/dk arasında bulunan hastalarda böbrek fonksiyonunda bozulma açısından diğer gruplara göre daha riskli hasta grubu olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (51). Ayrıca osmotik diürezde artmaya bağlı kan basıncı ve ürik asit miktarında düşme olması tedavide olumlu yanları olarak çalışmalarda değerlendirilmiştir (52). Canagliflozin ve dapagliflozin tedavisi sonucunda bazı vakalarda hepatotoksisite geliştiği bildirilmiş olup, karaciğer yetersizliği farklı düzeylerde olan hastalarda empagliflozin doz ayar yapılmaksızın güvenle kullanılabilirdiği gösterilmiştir (53). Canagliflozin tedavisi ile kolesterol düzeylerinde artış bildirilmiştir. Dapagliflozinin trigliserit düzeyini de düşürdüğü saptanmıştır (54-55-56). Genel düşünce lipid profili üzerindeki asıl olumlu etkinin kilo kaybına bağımlı olmadığı şeklindedir. Bu grup ilaçlarda kilo kaybının asıl nedenini glukozüriye bağlı kalori ve sıvı kaybına bağlı kilo kaybı olduğu öne sürülmektedir. Çalışmalarda ayrıca sıvı kaybindan dolayı kan basıncını düşüş bildirilmektedir. SGLT-2 inhibitörleri kemik metabolizmasında etkili olan kalsiyum, magnezyum, fosfor gibi birçok mineralin tübüler emilimine etki etmesi, bu ilaçlarda kemik metabolizması üzerine olan etki ve yan etkilerini araştırma merak konusu olmuştur (57). Dapagliflozinin postmenopozal kadınlarda ve diyabetik erkek

hastalarda kemik kemik mineral dansitometresi üzerinde olumsuz etki yapmadığı yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir (58). Canagliflozinin açısından tip-1 kollajen telopeptid düzeyinde düşük miktarda artma dışında kemik turnover markerları üzerinde etkisi net olarak gösterilememiştir, fakat yapılan çalışmalarda canagliflozinin kadınlarda hafif travmaya bağlı üst ekstremitte fraktürü ve diğer fraktür riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (59). Sonuç olarak SGLT-2 inhibitörleri; kan şekeri kontrolü ve kilo kaybına neden olmaktadır. Önümüzdeki dönemde SGLT-2 inhibitörleri obezite tedavisi açısından ilerde tedavi açısından dikkat çekmektedir. Fakat aynı zamanda diürezle glukoz reabsorbsiyonunun azalmasına bağlı üriner sistem enfeksiyonu ve osmotik diürez miktarında artma, karaciğer fonksiyon testlerinin yükselmesi riski diyabet ilaçlarının olumsuz taraflarıdır. Bu ilaçların güvenliği ve etkinliği açısından birçok çalışma yapılmış olup devam eden bir çalışmalar da mevcuttur (60-61-62).

2.10.3. İnsülin Tedavisi

Fizyolojik olarak insülin salgılanması, pankreastan kan glukoz seviyesine bağlı olarak salgılanarak portal dolaşıma katıldığı görülmüştür. Diyabetik hastalarda kan şekeri kontrolü bozulduğu için insülini subkutan vererek aynı etkiyi sağlamak güçtür. İnsülinin emilimini enjeksiyon derinliği, enjeksiyon yeri, insülinin dozu, insülin antikorları, insülin tipi gibi birçok faktör etkilemektedir (63). Tip 2 diyabette insülin tek başına veya oral antidiyabetik ajanlar ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Bazal insülin tedavisi bir miktar beta hücresi fonksiyonu kalması durumunda faydalıdır. Bazal-bolus insülin replasmanı beta hücresi tükenmesi meydana geldiğinde gereklidir. İnsülin hızlı etkili, kısa etkili, orta düzeyde etkili ve uzun etkili olmak üzere enjekte edilebilir formlarda sunulmaktadır. Uzun etkili formların hipoglisemi riski kısa ve hızlı etkili formlara kıyasla daha az olasıdır (64).

Kısa etkili ve hızlı etkili insülinler: Kısa etkili insülin etkisi yaklaşık 45 dakikadan sonra başlar, 2-4 saat sonrasında ise pik etkisine ulaşır ve kısa etkili insülinin etki süresi 5-8 saat arasında sürmektedir. Hızlı etkili insülinin etkisi ise subkutan enjeksiyondan yaklaşık 15 dakika sonra başlamaktadır, pik etkisine ise ortalama 30-90 dk'da ulaşır ve etki süresi 3-5 saat arasında sürmektedir. Kısa etkili

insülinlerin emilimi hızlı etkili insülinlere göre daha yavaş olduğu için buna mütevellit karbonhidrat emilim zamanı ile insülin emiliminin süresini aynı döneme gelmek için subkutan regüler insülin yemekten 30 dakika önce hastaya yapılmalıdır. Yapılan çalışmalara sonucunda kısa etkili insülin fizyolojik insülin salgısını tam olarak taklit edemediği gözlemlenmiştir. Bu nedenden dolayı çok hızlı emilip etkisi de çok hızlı başlayan insan insülin analogları piyasaya sürülmüştür. Ülkemizde hızlı etkili 3 tane hızlı etkili insülin analogu (lispro, aspart ve glulisin insülinler) vardır (65-66).

Orta Etkili Nötral Protamin Hagedorn (NPH): NPH insülin enjeksiyonu yaklaşık olarak 1-3 saatte etkisi başlamaktadır, 8. saatte insülinin pik etkisi yapmakta ve 12-16 saatte de insülinin etkisi bitmektedir. NPH'ın yarılanma ömrü yaklaşık 8 saat olduğundan dolayı da 24 saat glukoz supresyonu yapabilmek için çoklu insülin enjeksiyonları yapılması uygundur. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi özellikle gece yapıldığında NPH'ın yaklaşık 4 saat civarında pik etki oluşturması gece hipoglisemi olasılığını artırmaktadır (67).

Uzun Etkili İnsülin Analogları: İnsülin detemir ve insülin glarjin, orta etkili insüline nazaran çok daha uzun etkili ve pik etkisinin olmadığı varsayılan insülinlerdir. Bazal insülinlerin etki süresi yaklaşık 24 saat sürmektedir ve ayrıca nokturnal hipoglisemi riskleri de düşüktür.

Bazal insülinler fizyolojik bazal insülin sekresyonunu orta etkili insülinlere göre daha etkili sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir (68-69).

Karışım (mix) insülinler: Ülkemizde kristalize insülin+NPH, NPL+insülin lispro, insülin aspart ve bunun orta etkili formu NPA karışımı kullanılmıştır. Hazır mix insülin preparatları, bazal ve bolus insülinleri ihtiva etmektedir (70). Karışım Bifazik insan insülinleri (Bİİ) yapısında %70 NPH ve %30 regüler insülin bulunmaktadır. Regüler insülinin etkisi geç ortaya çıkmaktadır, Bu nedenle de öğünden yaklaşık yarım saat öncesinde insülin yapılması uygundur. Yapılan çalışmalar sonucunda hastaların yaklaşık %75'i insülin uygulama zamanına uymamaktadır. Bu da haliyle tedavi uyumunu zorlaştırmaktadır. Aynı zamanda fizyolojik insülin dozunun pik etki düzeylerine ulaşamamaktadır. Hızlı etkili

analogları ve onların protamin eklenmiş moleküller hazır karışım insülinlerin içerisinde bulunmaktadır (71).

2.11. TİP 2 DM TEDAVİ HEDEFLERİ

Günümüzde özellikle son zamanlarda diyabet tedavisi yaklaşımı çok büyük oranda değişmiştir ve değişmeye devam etmektedir. Çok sayıda tedavi kılavuzları farklı kuruluşlarca yayınlamaktadır. Kılavuzlarda, çok merkezli randomize-kontrollü kohort çalışma sonuçlarına göre öneriler sunulmakta olup; uzman klinisyenler tarafından belirlenen özelliklere haiz hastaların çalışmaya dâhil edilen bu çalışmaların sonuçları ışığında geniş sayıları içeren hasta gruplarına dair genelleştirme yapmaktadırlar. Eskiden tedavi kılavuzlarında kan şekeri kontrol hedeflerinin intesif olması ve daha aşağı değerler düşürülmesi belirtilmekteydi. Güncel çalışmalarda ise kan şekeri kontrolünün hastanın istekleri ve özelliklerine göre düzenlenmesi ve daha çok hasta merkezli tedavi yaklaşımı daha ön plana çıkmaktadır (72). Bu yaklaşımda, basamaklı tedavinin algoritmasından ziyade kombine ilaç tedavilerine, özellikle birbirini tamamlayan tedavilere daha erken dönemde geçilmesi tavsiye edilmektedir. Amerika Diyabet Derneği (ADA), Avrupa Diyabet Derneği (EASD), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), Finlandiya Diyabet Derneği, Amerikan Endokrin Derneği/Amerikan Endokrinologları Derneği (AACE/ACE), Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Enstitüsü (NICE), Uluslararası Diyabet Cemiyeti, Almanya Diyabet Derneği ve Avustralya Diyabet Derneği gibi derneklerin yayımladığı kılavuzlarda diyabet tedavisinde, hastanın yaşam tarzı, hastanın günlük alışkanlıkları, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı (KBH), non-alkolik steatohepatit hatta diyabetik nöropati ön planda olmak üzere görülen problemleri, diyabetik komplikasyonlarının varlığı, komplikasyonlarının tedavi maliyeti, diyabet yılı, hipoglisemi riski ve hastaların önceki başvurularında glisemik kontrol derecesi gibi niteliklere bakarak ve hastaların tedavi tercihleri de dikkate alınarak ve hasta tedavilerinin hasta merkezli planlaması, tedavi planlarının buna göre yapılması tüm kılavuzlarda önerilmektedir (73).

TEMĐ 2020 Kılavuzuna Göre DM'de Glisemik Hedefler:

- Tip 2 diyabet hastalarında kan şekeri hedefleri, hasta bazlı belirlenmelidir.
- Tip 2 diyabetik hastalar için, hipoglisemi açısından yüksek riskli değilse ve hastanın yaşam beklentisi 5 yıldan uzunsa, komplikasyon gelişme riskini azaltmak için HbA1c hedefi $\leq 7\%$ düzeyinde tutulması kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Buna ek olarak, hipoglisemi yaşanmaması şartıyla, sosyo kültürel düzeyi yüksek hastalarda, gebelikte, genç tip 1 diyabetik olup mikrovasküler komplikasyonları olmayan hastalarda A1C hedefi $< 6-6.5\%$ düzeyinde tutulmalıdır.
- HbA1c düzeyinin düşürülmesi ile sağlanacak fayda, özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski yüksek kişilerde mortalite ve hipoglisemi riskini artırmamalıdır. Beklenen yaşam süresi düşüktür ve kan şekeri düşüklüğü (hipoglisemi) riski yüksek hastalarda kan şekeri değerleri çok daha esnek değerlerde tutulması kılavuzlarda önerilmektedir. Yaşı ≥ 65 tip 2 diyabetik hastalarda HbA1C hedef düzeyi, hastanın diyabet süresi, komplikasyonlarının düzeyi, komorbid durumların düzeyi ve komplikasyonları ve fonksiyonel kapasitesi ve kırılganlık düzeyine göre HbA1C düzeyi $7.5-8.5\%$ arasında olabilir.
- Diyabetik hastalarda tedavi düzenlenirken, hastanın tedavi tercihlerine dikkat edilmelidir. Hastaların nceki dönemdeki kötü glisemik kontrolün, komplikasyon süresi de tedavi belirlenmesinde önemlidir.
- Kontrollerde HbA1c $> 7\%$ ise veya hastaya bazlı HbA1c düzeyleri sağlanamıyorsa, öncelikle hastanın yaşam tarzı sorgulanmalıdır. Yaşam tarzı değişikliğine rağmen HbA1c $> 7\%$ ise tedavide düzenlemeler yapılması gereklidir.
- HbA1c düzeyi hedef kan şekeri düzeyine ulaşılana kadar 3 ayda bir, istenen düzeye ulaşıldıktan sonra ise 6 ayda bir ölçülmesi uygundur.
- Optimal glisemik hedeflere ulaşıldıktan sonra bu değerler sürdürülmelidir.
- Kan şekeri kontrolünün sağlanmasında öncelikle açlık kan şekeri düzeltilmeli, öğün öncesi ve açlık plazma glukoza 80-130 mg/dl arasında tutulmalıdır.

- Kan şekeri düzeyleri istenen düzeylere ulaşamadığında veya hedeflere ulaşıldığı halde HbA1c >%7 ise postprandiyal glukozu kontrol etmek gereklidir. Tokluk kan şekeri; yemekten 2 saat sonra ölçülen kan şekeri olup 160 mg/dl altında tutulmalıdır. İnsülin pompası kullanan veya karbonhidrat sayımı yapan hastalarda tokluk kan şekeri ölçümü için farklı zamanlama gerekebilir.
- T2DM’li hastalarda son olarak, hastalıkları konusunda düzenli aralıklarla mutlaka eğitilmelidir. Eğitimlerde hasta diyabetin yönetimi konusunda bilgilendirilmeli ve hastaya kendi kendine glukoz takibi (SMBG) becerisinin kazandırılması, eğitiminin verilmesi ve diyabetes mellitus eğitimiyle sorumlu sağlık personeli ile hastaların diyabetik bilgilerinin güncel tutulması amaçlamalıdır (74).

ÖZELLİKLER	MET	SU/GLN	PİO	DPP4-i	GLP-1A	SGLT2-i	AGİ	İNS
Glisemiği düşürme gücü	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑	↑↑↑
Maliyet	↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑↑↑
Kilo değişimi	↓/↔	↑↑	↑↑	↔	↓↓	↓	↔	↑↑↑
Hipoglisemi riski	↔/↑	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑↑
Ödem riski	↔	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↑
Kırık riski	↔	↔!..	↑↑	↔	↔	↔/↑	↔	↔!..
ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TERCİH EDİLME DURUMU	Diyabet süresi >15 yıl	✓✓	!..	✓✓	✓✓	✓	✓	✓✓✓
	Uzun süreli hiperglisemi	✓✓	✓	✓✓	✓✓	✓	✓	✓✓✓
	İleri yaş (>75 yaş)	✓	✓GLN	✓!..	✓✓	✓!..	✓!..X	✓ Bazal
	KVH/yüksek KV risk	✓	✓!..	✓-✓✓	✓	✓✓	✓✓	✓
	Kalp yetersizliği	✓!..	✓!..	X	✓!..X	✓	✓✓	✓✓
	Hiper/dislipidemi	✓✓	✓	✓!..	✓	✓	✓!..	✓✓
	İleri DM komplikasyonları	✓	✓!..	✓!..	✓	✓!..	✓!..	✓✓
	Yağlı karaciğer hast.	✓	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓✓
	Kronik böbrek hast.	✓!..X	✓!..X	✓!..X	✓!..X	✓✓	✓!..X	✓✓
	Nörokognitif disfonksiyon	✓	✓!..X	✓!..?	✓!..?	✓	?	✓✓
	Yaşam beklentisi <5 yıl	✓	✓!..X	✓!..X	✓✓	✓	✓!..	✓✓
	Akut hast./Eşlik eden ciddi sistemik hast.	✓!..X	✓!..X	✓!..X	✓!..	✓!..	X	✓✓

MET: Metformin, SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar, GLN: Glinid grubu ilaçlar, PİO: Pioglitazon, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 analogları, SGLT2-İ: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri, İNS: İnsülinler, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KV: Kardiyovasküler, DM: Diabetes mellitus. ↑: Artırır, ↓: Azaltır, ↔: Nötral, ü: Tercih edilebilir, !..: Dikkatle kullanılmalı, X: Kontrendike, ?: Bilinmiyor, !..X: Genelde kontrendike olmakla birlikte, bazı durumlarda dikkatle kullanılabilir; vaka bazında karar verilmelidir. Mavi tonları ilacın kullanılabilceği, sarı ve turuncu dikkatle kullanılacağı, kırmızı kullanılmaması gerektiği anlamına gelmektedir.

Şekil 4: Antidiyabetik İlaçların Klinik Özellikleri ve Hastalara Göre Tercih Edilme Durumları (TEMED Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020; s109’den alıntılanmıştır.) (86)

2.12. TİP 2 DM KOMPLİKASYONLARI

Diyabetes mellituslularda doku ve organlarda çeşitli fonksiyonel değişiklikler olur. En sık böbrek replasman tedavisi uygulanan hasta grubu diyabetli hastalardır. Diyabetik hastaların, diyabetik olmayan sağlıklı yaş kuşağına kıyasla aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski 3-4 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

T2DM’de komplikasyonların dağılımı aşağıda anlatılmıştır.

2.12.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik aciller, temel olarak dört başlıkta incelemektedir:

- Hipoglisemi
- Diyabetik Ketoasidozis (DKA)
- Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)
- Laktik Asidoz (LA)

Diyabetik ketoasidozis ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum; mutlak insülin yetersizliği ve ciddi hiperglisemi nedeniyle gelişen ve tedavisi temelde benzer olan metabolik bozukluklardır. Ana sorunlar; DKA da insülin eksikliği olup, HHD’de ise dehidratasyon olarak belirlenmiştir. Gerçekte Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum bir klinik tablonun iki ayrı kolunu temsil etmektedir. Patofizyolojisi hemen hemen birbirinin aynısıdır. DKA’da insülin yetersizliğinden dolayı lipoliz inhibe edilemez, kanda ketonemi ve idrarda ketonüri görülmektedir. Bunun aksine HHD’de düşük dozda insülinin bulunması bile lipoliz inhibisyonunu sağlayabildiği için, keton cisimcikleri oluşumu görülmez (75).

Laktik asidoz, nadir olarak görülen, diyabetin yanında eşlik eden kardiyak, renal, serebral vb komorbiditelerden dolayı mortalitesi çok daha fazla olan metabolik bir tablodur.

Hipoglisemi ise diyabetik aciller arasında acil tedavi gerektiren ve en yüksek mortalite riskine sahip olduğu için önem taşıyan bir durumdur. Genellikle oral antidiyabetik veya insülin kullanımına bağlı tedavinin yoğun ve uygulanması veya uygun doz titrasyonu yapılmaması sonucu karşılaşılmaktadır (76).

2.12.2. Kronik Komplikasyonlar

- Makrovasküler Komplikasyonlar:

Diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak kardiyovasküler hastalıkları ön plana çıkmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda bilhassa koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetik kişilere nazaran 4 kat daha yüksektir. Hastaların yaklaşık %60'ı makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. DM li hastalara normale göre daha erken yaşlarda aterosklerozis ortaya çıkar. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar; stabil ve unstabil anjin, akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü öyküsü, geçici iskemik atak veya periferik arter hastalığını ihtiva etmektedir. Diyabetik hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları majör morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. İlaveten bu hastalıkları diyabetik hastaların tedavisi için harcanan parayı doğrudan ve dolaylı olarak artırmaktadır. Tip 2 diyabetik hastalar için kardiyovasküler (KV) risk faktörleri kontrolü sağlamak aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı geciktirmek ve/veya önlemek için yüksek derece önemli olduğu olduğu çeşitli çalışmalara sonucunda belirlenmiştir. Aort, intrakranial arterler, koroner arter dışındaki diğer arterleri etkileyen arterosklerotik durumlar periferik arter hastalığı olarak isimlendirilmektedir. Diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı, normal sağlıklı bireylere göre 2 kat yüksek olduğu görülmüştür. Karotid arter hastalığı olan diyabetik hastaların tanı ve tedavisi non-diyabetik hastalardan farkı yoktur. Özellikle alt ekstremitede periferik arteriyel hastalığı tip 2 diyabetik hastalarda sık olan vasküler komplikasyonlar arasındadır. Alt ekstremitde periferik arteriyel hastalığı için başlıca klinik bulgular progresse ilerleyen daralmaya bağlı olarak gelişen özellikle egzersiz sonrası gelişen intermitan klodikasyon, istirahatte ağrı, ülserasyon ve son olarak gangrendir (77).

- Mikrovasküler Komplikasyonlar:

- Retinopati:

Erişkin yaşta diyabetik hastalar arasında başlıca körlük neden olarak değerlendirilmektedir. Optimal kan şekeri kontrolünün sağlanması, diyabete bağlı retinopati riskini azaltmak ve dolayısıyla diyabetik retinopati gelişimini aşikâr bir şekilde yavaşlamaktadır. Kan basıncı kontrolünün sağlanması da retinopati gelişim

sürecini yavaşlatmak ve gelişmesini engellemek için glisemik kontrol kadar önemlidir (78).

➤ Nefropati:

Nefropati; diyabetik hastalar arasında başlıca morbidite ve mortalite nedenleri arasında sayılmaktadır. Diyabetin böbrek üzerine olumsuz etkilerine daha fazla dikkat çekmek amacıyla günümüzde nefropatiden ziyade klinisyenler arasında; ”diyabetik böbrek hastalığı” olarak adlandırılması kullanılması türkiye endokrin ve metabolizma derneği tarafından önerilmektedir.

Tanı:

- Erişkin hastalarda diyabetik böbrek hastalığını erken dönemde araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ve GFR hesaplanması gerekmektedir.
- İdrarda albumin/kreatinin oranı tayini diyabetik hastalarda mikroalbuminüri taraması açısından kullanılmalıdır.
- Günümüzde albuminürinin, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri şeklinde kategorize edilmesinden ziyade; hastaların takiplerinin daha etkili olması açısından idrar albumin/kreatinin oranı <30 mg/gr olması normal olarak, ≥ 30 mg/gr olması ise yüksek idrar albumin atılımı olarak tanımlanmaktadır.
- Aynı zamanda; serumda kreatinin düzeyi de tayin edilerek CKD-EPI, MDRD veya Cockcroft-Gault formülleri kullanılarak GFR düzeyi hesaplanmalıdır.
- Yaklaşık 3-6 ay aralıklarla bakılan idrarda albumin/kreatinin oranını 3 idrar örneğinden 2 sinde normal olmayan değer bulunması albuminüri diyebilmek için yeterlidir (79).
- Tip 2 diyabetlilerde; diyabet tanısı konulduğu andan itibaren başlayarak, yılda bir idrarda albumin/kreatinin oranı ve GFR düzeyine bakılması ve diyabetik böbrek hastalığı taraması yapılması uygundur.
- Tetkikler sonucu mikroalbuminüri tespit edilen diyabetik hastalarda ise diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesi takibinde daha sık aralıklar idrar albumin/kreatinin oranı ölçülmelidir ve hasta visiti sıklığı arttırılmalıdır (80).

Mikroalbuminüri veya düşük eGFR'ye neden olabilecek geçici bir sebep yoksa, akut böbrek yetersizliği veya non-diyabetik böbrek hastalığı kuşkusu yoksa:

- **Tip 1 diyabet:** Diyabet süresi >5 yıl olan kişileri yılda bir değerlendir.
- **Tip 2 diyabet:** Tanı sırasında ve daha sonra yılda bir değerlendir.

Sabah ilk idrar örneğinde Albumin/kreatinin oranı ve serum kreatinin düzeyi ölç, eGFR hesapla.

eGFR ≤ 60 ml/dk veya Albumin/kreatinin yüksek mi?

Hayır

Evet

3 ay sonra serum kreatinin, eGFR; izleyen 3 ay içinde 2 kez daha Albumin/kreatinin

3 ay sonra: eGFR ≤ 60 ml/dakika veya Albumin/kreatinin yüksek mi?

Hayır

Diyabetik nefropati yok.
1 yıl sonra kontrol

Evet

Diyabetik nefropati var.

Ayrıntılı idrar tahlili iste

Nondiyabetik böbrek hastalığı kuşkusu
(klinik ve laboratuvar bulgularına göre) var mı?

Hayır

Diyabetik nefropati

Evet

Nefroloji uzmanına sevk

Şekil 5: Diyabetik Hastada Diyabetik Böbrek Hastalığının Takibi ve Değerlendirmesi (TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020; s175'den alıntılanmıştır.) (87)

- Regüle olmayan hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, volüm azlığı, ateş, egzersiz, kan şekerinin 250 üzerinde olması, dekompanse kalp yetmezliği ve diğer durumlar mikroalbuminüri veya GFR düşüklüğüne sebep olabilir. Bu durumlar düzelene kadar diyabetik böbrek hastalığı tarama testleri ertelenmelidir (80).

2.13. EVRELEME VE PROGNOZ

Diyabetik böbrek hastalığı son dönem böbrek yetmezliğine (ESRD) kadar ilerleyebilir ve diyabet hastalarında kronik böbrek yetmezliği, non-diyabetik kronik böbrek hastalarındaki gibi kan, idrar, görüntüleme veya diğer değerlendirmelerle tespit edilmiş böbrek hasarına dayanarak GFR düzeylerine göre 5 evreye ayrılmıştır:

Evre 1: $GFR \geq 90$ normal GFR ile birlikte seyreden böbrek hasarı mevcuttur.

Evre 2: GFR 60-89 hafif derece azalmış GFR ile birlikte seyreden, böbrek hasarı mevcuttur.

Evre 3: GFR 30-59 orta derecede azalmış GFR ile birlikte seyreden, böbrek hasarı mevcuttur.

Evre 4: GFR 15-29 ileri derecede azalmış GFR ile birlikte seyreden, böbrek hasarı mevcuttur.

Evre 5: $GFR < 15$ veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği mevcuttur (81).

				Persistan albüminüri kategorileri		
				Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR kategorileri (ml/dk/1.73 m ²) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44			
	G4	Ciddi derecede azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetersizliği	<15			

Şekil 6: Glomerül Filtrasyon Hızı (GFR) ve Albuminüri Kategorilerine Göre KBH Prognosu (KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic disease. Kidney Int. Suppl. 2012;s83'den alıntılanmıştır.) (88)

➤ Nöropati:

Sinir sistemine kısmen veya yaygın olarak farklı klinik bulgularla etki gösteren mikrovasküler bir komplikasyondur. Kronik sensorimotor distal simetrik polinöropati ve otonom nöropati en yaygınlarıdır.

Alt ekstremitelerde tekrarlayan enfeksiyonlar, ülserasyonlar ve amputasyona neden olan önemli bir morbidite nedenlerindendir. Yanma, ağrı hissi, elektrik, parestezi, hiperestezi gibi şikâyetler görülür. Nöropatik ağrı geceleri artar eller de etkilenebilir. En sık ayaklar ve bacaklarda olur. Ayakta amputasyona neden olan önemli bir morbidite nedenidir. Kan şekeri kontrolünün diyabetik nöropati ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Diyabetik otonomik nöropati, ciddi bir komplikasyondur. Diyabetik asemptomatik bireylerin rastgele seçilen kohortlarında %20 anormal kardiyovasküler otonom disfonksiyon bulunmuştur. Diyabetik otonom nöropati gastrointestinal, genitoüriner, kardiyak ve vasküler sistem gibi birçok sistemi etkiler. Diyabetik nöropati tedavisinde; diyabet hastalarında başta yaşam tarzı değişikliği, kan şekeri kontrolü, HbA1c ile birlikte farmakolojik tedaviyle hiperlipidemi kontrolü gereklidir. Yılda en az bir kez ayak muayenesi yapılmalıdır (82). Tedavi olarak alkol ve sigarayı bırakma, B12 ve folat replasmanı önemlidir.

Kronik, ağrılı nöropatinin tedavisinde trisiklik antidepresanlar, duloksetin gibi selektif SNRI veya antikonvülzanlar (gabapentin, pregabalin, karbamazepin,) kullanılır. Duloksetin ve pregabalin diyabetik nöropati ağrısında FDA tarafından ruhsat almıştır (83).

2.14. NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN (NGAL)

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) proteininin insanlarda kodlanan LCN2 geni tarafından üretilmekte olan lipokalin-2 varyantı bir proteindir. NGAL, demirin bakterilerce kullanılmasını önler, böylece büyümelerini sınırlayarak doğal bağışıklıkta rol oynar. Bu protein nötrofiller ve düşük düzeyde böbrek, prostat ve epitelyum bölgesinin solunum ve beslenme yollarından salgılanır ve akut böbrek hasarının biyobelirteci olarak kullanılır.

NGAL bakteriyel enfeksiyona karşı doğuştan gelen immün yanıtta önemlidir. İstilacı bakterilerle karşılaşıldığında, bağışıklık hücrelerindeki toll like reseptörler NGAL'in salgılanmasını uyarır. Salgılanan NGAL daha sonra demir içeren sideroforları tutarak bakteri üremesini engeller. Lipokalin-2, bakteriyel sideroforların yanında, ayrıca memeli siderofor 2,5-dihidroksibenzoik aside (2,5-DHBA) bağlanır. Bu kompleks, fazla serbest demirin sitoplazmada birikmesini önler. 2,5-DHBA'dan yoksun memeli hücreleri, anormal hücre içi demir seviyeleri biriktirir ve yüksek seviyelerde oksijen radikallerine yol açar.

Akut böbrek hasarı (ABH) durumunda NGAL, 2 saat içinde yüksek miktarda kanda ve idrarda salınır. NGAL proteaza dirençli ve küçük olduğundan, protein idrarda kolaylıkla atılır ve tespit edilir. ABH hastalarında NGAL seviyeleri prognozlarının şiddeti ile ilişkilendirilmiştir ve ABH için bir biyobelirteç olarak kullanılır. NGAL kronik böbrek hastalığı, kontrast nefropatisi gibi prosedürler için erken tanı olarak kullanılabilir.

Böbrek fonksiyonlarını gösteren en önemli belirteç kreatinindir. Serum kreatinin, böbrek fonksiyonunun bir belirteci iken NGAL, böbrek hasarının bir belirtecidir. NGAL seviyeleri, ABH teşhisi için serum kreatinin seviyelerine göre daha kesin ve duyarlı bir belirteçtir. NGAL gibi duyarlı ve spesifik bir belirteç

kullanmak, daha erken tanıya, ABH'ye doğru yanıtlara ve morbidite ve mortalite riskinin azalmasına izin verir.

Bir kişide ölçülen NGAL seviyesi, ABH'nın ciddiyeti ile orantılıdır. NGAL pozitif olan bireyler daha yüksek renal replasman tedavisi insidansına sahip olma eğilimindedir ve serum kreatinin bağımsız olarak daha yüksek hastane içi mortalite oranlarına sahiptir. Bu nedenle, bir birey serum kreatininini olmadan ABH'na sahip olabilir. Böbrekte önemli bir yaralanma olduğunda geri dönüş yoktur; bu nedenle böbrek hasarının erken teşhisi ABH'nın önlenmesi için önemlidir. NGAL'i biyobelirteç olarak kullanmak hastane maliyetlerini düşürebilir çünkü hastalar daha erken evrede yakalanıp daha az hasta son evre böbrek yetmezliğine gidecektir. Akut böbrek hasarının NGAL ile teşhis edilmesi hospitalizasyon süresini azaltabilir. Örneğin, biyolojik belirteç olarak NGAL ile ABH'nın erken teşhisi, hastanın son dönem böbrek yetmezliği evresine gelmesine ve hemodiyalize girmesine engel olabilir.

NGAL'in böbrekten itrahi, çeşitli nedenlerle yaralanma sonrası da artar. İdrar ve plazmadaki NGAL seviyesi böbrek hasarından sonra 2 saat içinde artar. Mevcut laboratuvar testleri ile serum veya idrarda 25 ila 5.000 ng/mL aralığında NGAL ölçmek mümkündür. NGAL için düşük seviyeler 20 ng/mL, orta seviyeler 200 ng/mL ve yüksek seviyeler 1200 ng/mL olarak kabul edilmiştir.

Pediyatrik kardiyopulmoner baypass ameliyatı geçiren çocuklar üzerinde yapılan bir çalışma, ameliyattan 2 saat sonra 50 ng/mL nin üzerindeki idrar NGAL konsantrasyonlarının, bazal değerlere göre %50 serum kreatinin düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir. Normalde, çocuklar neredeyse saptanamayan NGAL seviyelerine sahip olma eğilimindedir. Bu nedenle, çocukları içeren çalışmalar "saf" kabul edilir. NGAL çalışmalarında kardiyopulmoner baypass cerrahisi için başvuran yetişkin hastalar "saf" olarak kabul edilmez çünkü yetişkinlerde genellikle NGAL'de hafif artışlara neden olabilen inflamatuvar durumlar gibi başka bozukluklar vardır.

NGAL'in bir biyobelirteç olarak kullanımını araştıran ABH çalışmaları genellikle serum kreatinin ve NGAL üretimini karşılaştırır; ancak kreatinin ve NGAL böbrek fonksiyonunun farklı bileşenlerini ölçer. Kreatinindeki geçici değişiklikler durumunda NGAL'in yükselmediğinin gösterilmesi, klinisyenlerin

kreatininindeki değişikliklerin böbrek hasarını mı yoksa sadece spesifik olmayan veya böbrek fonksiyonundaki hafif fonksiyonel değişiklikleri mi yansıttığını belirlemesine yardımcı olabilir (84).

2.15. ARİL ESTERAZ

Bu enzim, özellikle karboksilik ester bağları üzerinde etkili olan hidrolazlar ailesine aittir. Bisfenolün bir degradasyonuna katılır. Reaksiyon sonucunda fenol ve asetat oluşur. Aril esteraz aktivitesi için kalsiyum iyonuna ihtiyaç gösteren bir enzimdir. PON1 ailesine ait bir enzim olup oksidatif hasar durumlarında düzeylerinde azalma olur (85). Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (85). Aril esteraz düzeyi ile nöropati arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar da mevcut olup gelecekte yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması; 2013 yılında Brezilya’da güncellenmiş Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak planlanmış, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu E-66175679-514.05.01-328636 sayılı kararıyla ve SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E1/347/2020 karar numarası ile onaylanmıştır.

Çalışmaya 01.06.2020-01.12.2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde gözlemsel prospektif bir tasarımla tez çalışması olarak yapıldı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Ankara Şehir Hastanesi genel dahiliye polikliniğine, ‘Tip 2 Diyabetes Mellitus’ tanı kodu ile kayıt edilen, optimal glisemik kontrolü oral antidiyabetik veya insülin ile sağlanamayıp empagliflozin 10 mg başlanan 30 hasta ve dapagliflozin 10 mg başlanan 30 hasta, 18-80 yaş aralığında olup toplam 60 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18-80 yaş arasında olup tip 2 diabetes mellitusu olan ve SGLT-2 inhibitörü başlanan kadın veya erkek hastalardır.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; bilinen hipertansiyon hastalığı olup Ace inhibitörü, Anjiotensin reseptör blokörü (ARB), diüretik kullanan, diyabet dışı nefrotik sendrom, Akut böbrek hasarı olan ve kronik böbrek hasarı geçirmiş $\text{gfr} < 60$ olan hastalar, immunsupresif tedavi alan hastalar, Sekonder nedenlere bağlı diyabetes mellitusu olan hastalar, Tip 1 diabetes mellitusu olan hastalar malignitesi olan hastalar ve enfektif hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ankara Şehir Hastanesi genel dahiliye polikliniğine Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı ve yeni tanı tip 2 diyabetes mellitus olan hastaların ilaç başlandığı dönemde ve 3 ay sonrası kontrol döneminde serum ngal, idrar aril esteraz düzeyi, yaş, cinsiyet, diyabet süresi, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c düzeyi, lipid profili (trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL,), albumin, ürik asit, kreatinin, GFR düzeyi,

spot idrar albumin/kreatinin oranı, kullandığı antidiyabetik ilaçlar, mikrovasküler komplikasyon, komorbiditesi, ilaca bağlı olan yan etkileri (dizüri, karın ağrısı) incelenerek kaydedildi.

Bu çalışmada idrarda aril esteraz düzeyi ve serumda ngal düzeyi çalışmamıza spesifik olarak çalışılmıştır. Çalışmada SGLT-2 inhibitörü başlanmasında hemen önce ve başlanmasından 12 hafta sonra idrarda aril esteraz ve serumda ngal tetkiki çalışılması planlanmıştı fakat covid-19 pandemisi nedeniyle hastaların kontrol tetkiklerinde gecikmeler olduğundan dolayı ortalama takip süresi 12.3 hafta olarak sonuçlandı.

Kan örnekleri antekübital venden 10-12 saatlik açlık sonrasında alındı ve 6 saat içerisinde kan örnekleri çalışıldı. İdrar örnekleri 10-12 saat açlık sonrasında alındı ve 4 saatte idrar örnekleri çalışıldı. Alınan kan örnekleri Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Hemogram tetkikleri Mindray BC-6800 cihazında çalışıldı. Lipid parametreleri ve HbA1c düzeyi ARCHİTECT c16000 model cihazda çalışıldı. Spot idrar tetkikleri ARCHİTECT c4000 model cihazda çalışıldı. HbA1c immünotürbidimetrik yöntemlerle çalışıldı.

3.2. SERUM NGAL DÜZEYİ TAYİNİ

Vakumlu biyokimya serum tüplerine 10 mL venöz kan örneği alındı ve 1300 xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar Eppendorf tüplerine bölündü ve analize kadar -80°C'de saklandı. NGAL seviyeleri, bir ELISA kiti (BT Laboratory, Shanghai, Çin; katalog numarası: E1719Hu, LOT: 202003008) ile kantitatif bir sandviç enzim immünoassay tekniği kullanılarak ölçüldü. Testin saptama aralığı 5-600 ng/mL idi. Çalışma içi ve çalışmalar arası kesinlik sırasıyla <8% ve <10% idi.

3.3. İDRAR ARİL ESTERAZ DÜZEYİ TAYİNİ

Tek kullanımlık steril olmayan idrar kaplarına alınan idrar örnekleri, daha sonra 10 mL'lik boş idrar tüplerine alındı. Örnekler 1000 xg'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra -20°C'de saklandı. İdrar Arilesteraz seviyeleri ticari olarak mevcut

kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) ile ADVIA 1800 (Siemens Healthineers, Almanya) cihazında ölçülmüştür.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, göstermeyenler median (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçülen değerlerdeki değişim grup içinde Wilcoxon Testi ile değerlendirilirken, gruplar arasında Tekrarlayan Ölçümler Analizi ile karşılaştırılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. GENEL DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER İLE LABORATUVAR BULGULARI

Çalışmaya yaş ortalaması $52,60 \pm 8,78$ yıl olan 37 erkek ve 23 kadın olmak üzere toplam 60 kişi alınmıştır. Bunlardan 31 kişi sigara, 11 kişi alkol kullanmaktadır. Hiperlipidemisi olan 35 kişi, Tiroid hastalığı olan 10 kişi, KAH olan 10 kişi, Anemi olan 5 kişi, KOAH olan 1 kişi ve bunların dışında diğer hastalığı olan 9 kişi vardır. KKY ve astımı olan yoktur. Genel demografik ve klinik özellikler Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5: Genel Demografik ve Klinik Özellikler

Değişkenler		Tüm Popülasyon n (60)
Yaş		52,60±8,78
VKİ		28,35±2,39
Cinsiyet	Erkek	37 (61,67)
	Kadın	23 (38,33)
Sigara		31 (51,67)
Alkol		11 (18,33)
KKY		0 (0,00)
Tiroid hastalığı		10 (16,67)
Anemi		5 (8,33)
KAH		10 (16,67)
Diğer hastalık		9 (15,00)
Hiperlipidemi		35 (58,33)
Astım		0 (0,00)
KOAH		1 (1,67)

Kısaltmalar; VKİ: vücut kitle indeksi, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KAH: koroner arter hastalığı, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı

SGLT-2i tipine göre ikiye ayrılan grupta; 30 hasta dapagliflozin, 30 hasta empagliflozin kullanıyordu. 58 (%96,6) hasta SGLT-2i'ne ek olarak metformin kullanıyordu. Hastaların kullandıkları ilaçlar ve bu ilaçların kullanım sıklığı Tablo-6' da özetlenmiştir.

Tablo 6: Tüm Hasta Grubunda Kullanılan İlaçlar ve Kullanım Sıklıkları

Değişkenler	n (60)
SGLT-2i Dapagliflozin (%)	30 (50,00)
Empagliflozin (%)	30 (50,00)
Metformin (%)	58 (96,67)
Sülfonilüre (%)	15 (25,00)
DPP-4i (%)	2 (3,33)
Glitazon (%)	3 (5,00)
Glinid (%)	2 (3,33)
İnsülin (%)	8 (13,33)
NSAİİ (%)	6 (10,00)
PPI (%)	15 (25,00)
Statin (%)	30 (50,00)

Kısaltmalar; SGLT2: Sodium Glucose Co-transporter-2 inhibitörü, DPP-4i: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, NSAİİ: non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar, PPI: proton pompa inhibitörleri

4.2. DAPAGLİFLOZİN VE EMPAGLİFLOZİN KULLANAN İKİ GRUPTA GENEL DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER İLE LABORATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dapagliflozin ve Empagliflozin kullanan hasta grupları demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. İki grubun karşılaştırılmasında yaş, VKİ, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, KKY, Tiroid hastalığı, Anemi, KAH, diğer hastalık, hiperlipidemi, astım ve KOAH varlığı bakımından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-7).

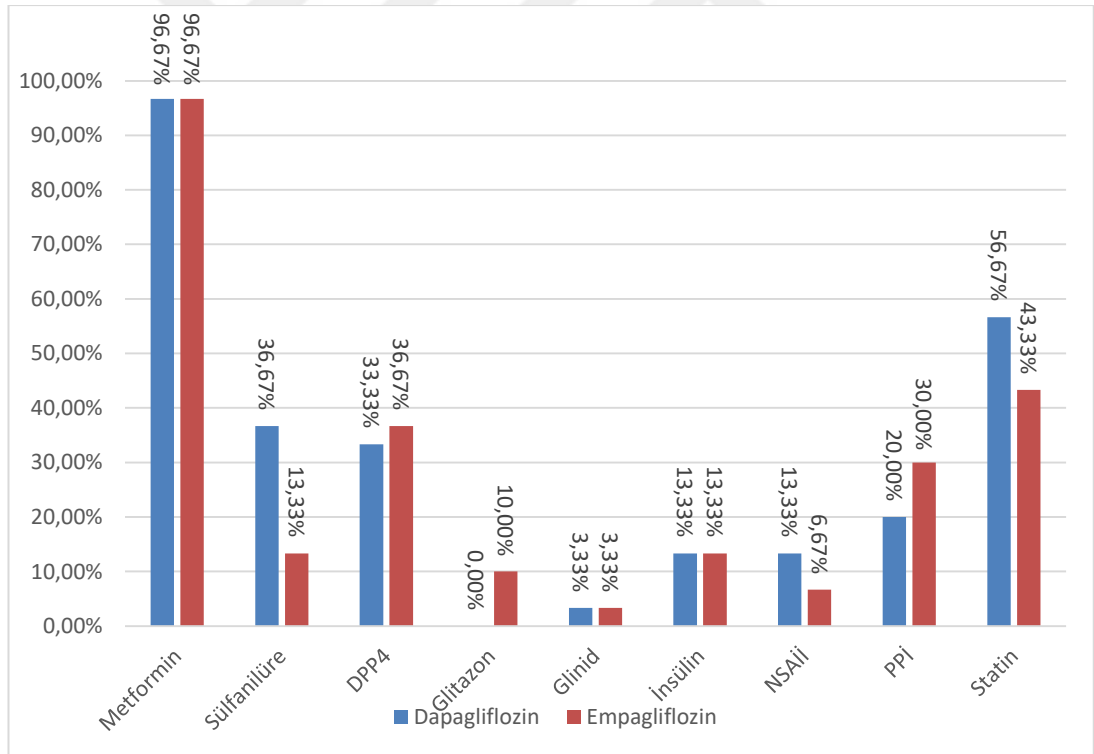
Tablo 7: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler		Dapagliflozin n 30 (%)	Empagliflozin n 30 (%)	p
Yaş		53,80±7,56	51,40±9,84	0,228
VKİ		28,19±2,43	28,51±2,39	0,728
Cinsiyet	Erkek%	18 (60,00)	19 (63,33)	0,791
	Kadın%	12 (40,00)	11 (36,67)	
Sigara (%)		16 (53,33)	15 (50,00)	0,796
Alkol (%)		4 (13,33)	7 (23,33)	0,317
KKY (%)		0 (0,0)	0 (0,0)	***
Tiroid hastalığı (%)		4 (13,33)	6 (20,00)	0,488
Anemi (%)		3 (10,00)	2 (6,67)	0,640
KAH (%)		6 (20,00)	4 (13,33)	0,488
Diğer hastalık (%)		7 (23,33)	2 (6,67)	0,071
Hiperlipidemi (%)		18 (60,00)	17 (56,67)	0,793
Astım (%)		0 (0,0)	0 (0,0)	***
KOAİ (%)		1 (3,33)	0 (0,0)	0,313

Dapagliflozin ve Empagliflozin kullanan hasta grupları kullanılan ilaçlar açısından karşılaştırılmıştır dapagliflozin grubunda sülfonilüre kullanım oranı, empagliflozin grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,037). Diğer kullanılan ilaçlar açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı (Tablo-8). İki grubun kullanılan ilaçlar açısından karşılaştırılması ayrıca Şekil-7’de resmedilmiştir.

Tablo 8: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Grubunun Kullanılan İlaçlar Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Dapagliflozin n 30 (%)	Empagliflozin n 30 (%)	<i>p</i>
Metformin (%)	29 (96,67)	29 (96,67)	1,000
Sülfanilüre (%)	11 (36,67)	4 (13,33)	0,037
DPP4 (%)	10 (33,33)	11 (36,67)	0,787
Glitazon (%)	0 (,00)	3 (10,00)	0,076
Glinid (%)	1 (3,33)	1 (3,33)	1,000
İnsülin (%)	4 (13,33)	4 (13,33)	1,000
NSAİİ (%)	4 (13,33)	2 (6,67)	0,389
PPI (%)	6 (20,00)	9 (30,00)	0,371
Statin (%)	17 (56,67)	13 (43,33)	0,302

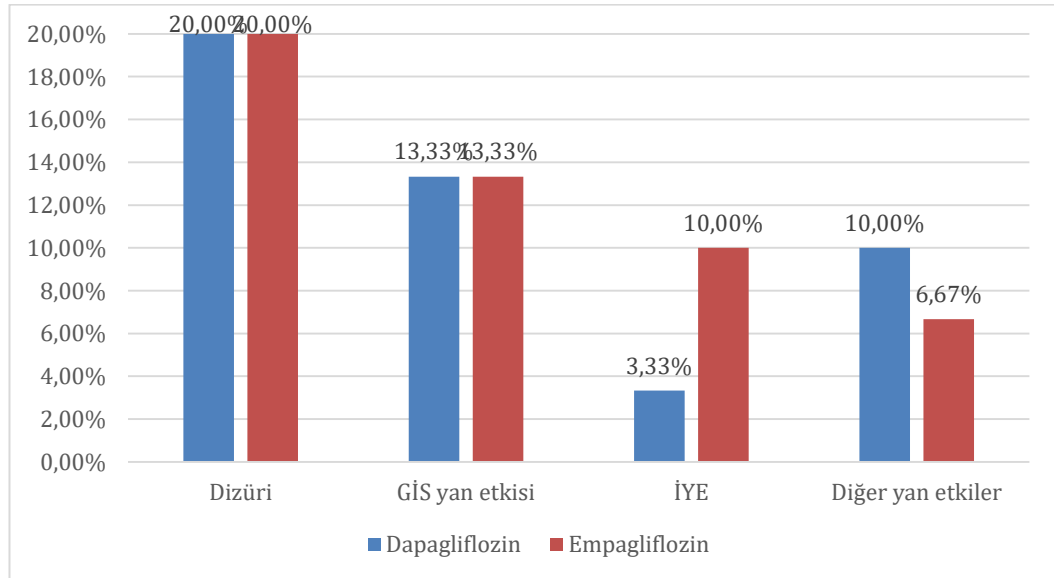


Şekil 7: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Gruplarının Kullanılan İlaçlar Açısından Karşılaştırılması

SGLT-2i kullanımına bağlı gelişen yan etkilerin karşılaştırılmasında dapagliflozin ve Empagliflozin grupları arasında kilo kaybı, dizüri, gastrointestinal sistem (GİS) yan etki, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve diğer yan etkiler bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grupta da hastalarda kilo kaybı olduğu görüldü. Her iki grupta 6 ‘şar hastada dizüri, 4’er hastada GİS yan etkisi saptanırken, dapagliflozin kullanan 1 hastada, empagliflozin kullanan 3 hastada olmak üzere toplam 4 hastada İYE geliştiği görüldü. Yan etkiler ve sıklıklarının dapagliflozin ve empagliflozin gruplarında karşılaştırılması Tablo-9’da ve Şekil-8’de gösterilmiştir.

Tablo 9: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Gruplarının Yan Etkiler Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	Dapagliflozin	Empagliflozin	<i>p</i>
Kilo kaybı (kg)	3,37±3,95	4,57±5,06	0,247
Dizüri	6 (20,00)	6 (20,00)	1,000
GİS yan etkisi	4 (13,33)	4 (13,33)	1,000
İYE	1 (3,33)	3 (10,00)	0,301
Diğer yan etkiler	3 (10,00)	2 (6,67)	0,640



Şekil 8: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Grubunun SGLT-2i Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler Bakımından Karşılaştırılması

4.3. DAPAGLİFLOZİN VE EMPAGLİFLOZİN KULLANAN HASTA GRUPLARININ SGLT-2İ KULLANIMI ÖNCESİ VE SONRASI KARŞILAŞTIRILMALARI

Hastaların SGLT-2i kullanımı öncesi ve kullanım sonrası ölçülen laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre AKŞ ($p<0,001$), Trigliserit ($p=0,001$), T.Kolesterol ($p=0,014$), LDL ($p=0,020$), GGT ($p=0,008$), HbA1c ($p<0,001$) ve UMA ($p<0,001$) değerlerinde SGLT2-i kullanımından sonra anlamlı şekilde düşüş olurken, Üre ($p=0,002$), Albümin ($p=0,004$), Fosfor ($p=0,015$), HGB ($p<0,001$) ve RDW ($p=0,001$) düzeylerinde anlamlı şekilde artış olmuştur. Diğer laboratuvar bulgularının SGLT-2i kullanımı öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında anlamlı fark gözlenmedi. Laboratuvar bulgularının SGLT-2i kullanımı öncesi ve sonrası karşılaştırılmaları Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10: Tüm Hasta Grubunda SGLT-2i Kullanımı Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Önce	Sonra	<i>p</i>
Açlık kan şekeri (mg/dl)	166 (84-353)	127,5 (69-217)	<0,001
Üre (mg/dl)	31,68±8,82	34,93±7,87	0,002
Kreatinin (mg/dl)	0,80±0,12	0,79±0,16	0,351
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	98,29±10,37	97,00±14,55	0,862
Sodyum (mEq/L)	139,42±2,49	139,57±1,80	0,702
Potasyum (mEq/L)	4,5 (3,1-5,4)	4,4 (3,0-5,2)	0,102
Total Protein (g/L)	7,1 (5,7- 8,1)	7,1 (6,3-8,3)	0,086
Albümin (g/L)	4,7 (4,1-5,2)	4,8 (4,2-5,2)	0,004
Trigliserit (mg/dL)	212 (46-968)	164,5 (37-577)	0,001
Total Kolestero (mg/dL)	204,20±41,46	186,78±40,67	0,014
HDL (mg/dL)	44,80±9,17	44,57±9,62	0,482
LDL (mg/dL)	118,07±32,61	107,98±33,52	0,020
ALT (U/L)	36,83±26,48	33,88±21,56	0,292
AST (U/L)	29,18±41,83	22,87±15,00	0,555
GGT (U/L)	61,58±145,34	39,30±25,82	0,008

Tablo 10: (Devamı)

Değişkenler	Önce	Sonra	<i>p</i>
ALP (U/L)	89,63±60,57	80,93±23,13	0,181
Fosfor (mg/dL)	3,64±0,58	3,87±0,63	0,015
Ürik Asit (mg/dL)	5,02±1,15	4,50±0,96	0,088
Magnezyum (mg/dL)	1,92±0,26	1,93±0,17	0,797
Kalsiyum (mg/dL)	9,67±0,40	9,77±0,48	0,168
HbA1c (%)	9,18±1,58	7,61±0,83	<0,001
WBC (x10 ⁹ /L)	7,88±1,90	7,89±1,73	0,818
NEU (x10 ⁹ /L)	4,36±1,40	4,41±1,39	0,799
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	2,71±0,72	2,72±0,92	0,460
Hemoglobin (g/dL)	14,61±1,35	15,12±1,39	<0,001
Platelet (x10 ⁹ /L)	269,32±62,48	267,28±64,87	0,268
MPV (fL)	8,26±0,63	8,26±0,65	0,693
RDW (%)	13,5 (12,2-18,9)	13,8 (12,2-19,7)	0,001
UPR (mg/L)	92,0 (26,5-2098,5)	102,5 (11,1-686,6)	0,671
UKR (mg/dL)	87,4 (11,2-423,4)	90,7 (15,9-557,8)	0,813
UMA (mg/dL)	26,1 (0,6-865,5)	6,1 (1,1-472,0)	<0,001
UPR/KR (mg/g krea)	104,5 (43,0-987,0)	96,5 (37,0-490,0)	0,460
Arilesteraz düzeyi (U/L)	27,5 (8,5-66,0)	27,8 (14,5-87,4)	0,581
NGAL düzeyi (ng/ml)	22,9 (6,0-771,7)	17,9 (0,2-673,4)	0,122

Dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hasta grupları SGLT-2i kullanımı öncesinde laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre dapagliflozin kullanan hasta grubunda total kolesterol ($p=0,003$), LDL ($p<0,001$) ve UPR ($p=0,017$) değerleri empagliflozin kullanan hasta grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Diğer laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta gruplarında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Grubunun SGLT-2i Kullanımından Önce Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Değişkenler	Dapagliflozin	Empagliflozin	<i>p</i>
Açlık kan şekeri (mg/dl)	180,0 (109,0-353,0)	161,0 (84,0-341,0)	0,391
Üre (mg/dl)	29,43±6,76	33,93±10,11	0,078
Kreatinin (mg/dl)	0,80±0,12	0,80±0,13	0,923
GFR (ml/dl/1.73m ²)	97,34±10,34	99,23±10,50	0,662
Sodyum (mEq/L)	139,47±2,71	139,37±2,28	0,806
Potasyum (mEq/L)	4,5 (3,1-5,4)	4,6 (3,0-5,1)	0,608
Total protein (g/L)	7,2 (5,7-8,1)	7,1 (6,3-7,7)	0,537
Albümin (g/L)	4,7 (4,1-4,9)	4,7 (4,3-5,2)	0,130
Trigliserit (mg/dL)	233,0 (46-968)	192,5 (46-638)	0,297
Total kolesterol (mg/dL)	219,57±42,05	188,83±35,22	0,003
HDL (mg/dL)	46,47±8,87	43,13±9,31	0,124
LDL (mg/dL)	135,68±30,83	100,47±23,92	<0,001
ALT (U/L)	41,07±29,17	32,60±23,22	0,198
AST (U/L)	34,33±57,28	24,03±14,96	0,836
GGT (U/L)	78,57±200,58	44,00±38,14	0,355
ALP (U/L)	98,10±80,26	80,86±27,78	0,282
Fosfor (mg/dL)	3,54±0,56	3,75±0,59	0,188
Ürik Asit (mg/dL)	4,72±0,98	5,33±1,24	0,066
Magnezyum (mg/dL)	1,89±0,26	1,95±0,25	0,633
Kalsiyum (mg/dL)	9,63±0,32	9,70±0,48	0,600
HbA1c (%)	9,47±1,57	8,88±1,56	0,108
Beyaz kan hücresi (x10 ⁹ /L)	7,84±1,57	7,92±2,21	0,807
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	4,28±1,29	4,44±1,52	0,988
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	2,75±0,58	2,68±0,84	0,391
Hemoglobin (g/dL)	14,61±1,45	14,61±1,26	0,900
Platelet (x10 ⁹ /L)	273,83±66,85	264,80±58,57	0,492
MPV (fL)	8,32±0,68	8,21±0,58	0,543
RDW (%)	13,3 (12,2-18,9)	13,5 (12,5-16,4)	0,695
UPR (mg/L)	147,0 (39,3-2098,5)	74,5 (26,5-376,3)	0,017
UKR (mg/dL)	88,3 (11,2-423,4)	85,4 (12,8-288,7)	0,797
UMA (mg/dL)	32,8 (0,59-865,5)	17,5 (1,7-556,2)	0,086
UPR/KR (mg/g krea)	107,5 (44-987)	99,0 (43,0-225,0)	0,793
Arilesteraz düzeyi (U/L)	28,3 (17,8-54,2)	26,3 (8,5-66,0)	0,301
NGAL düzeyi (ng/ml)	23,5 (6,0-150,4)	22,7 (12,7-771,7)	1,000

Dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hasta grupları SGLT-2i kullanımı sonrasında laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Buna göre nötrofil sayısı empagliflozin kullanan hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek iken ($p=0,048$), lenfosit sayısı dapagliflozin grubunda anlamlı şekilde daha yüksektir ($p=0,024$). Diğer laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta gruplarında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Grubunun SGLT-2i Kullanımından Sonra Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Değişkenler	Dapagliflozin	Empagliflozin	<i>p</i>
Açlık kan şekeri (mg/dl)	128,5 (83,0-217,0)	127,5 (69,0-207,0)	0,252
Üre (mg/dL)	34,41±8,59	35,43±7,23	0,271
Kreatinin (mg/dL)	0,79±0,14	0,79±0,17	0,935
GFR (ml/dk/1.73m ²)	95,50±14,91	98,50±14,26	0,539
Sodyum (mEq/L)	139,53±1,96	139,60±1,65	0,857
Potasyum (mEq/L)	4,5 (3,0-5,1)	4,3 (3,9-5,2)	0,720
Total protein (g/L)	7,25 (6,4-8,3)	7,0 (6,3-8,0)	0,156
Albümin (g/L)	4,8 (4,2-5,2)	4,8 (4,3-5,2)	0,899
Trigliserit (mg/dL)	178,0 (37,0-577,0)	152,5 (59,0-565,0)	0,135
Total kolesterol (mg/dL)	197,10±41,45	176,47±37,76	0,080
HDL (mg/dL)	45,67±8,36	43,47±10,76	0,127
LDL (mg/dL)	114,69±29,80	101,27±36,12	0,174
ALT (U/L)	35,40±26,63	32,37±15,22	0,689
AST (U/L)	23,83±17,82	21,90±11,77	0,836
GGT (U/L)	40,20±25,31	38,40±26,71	0,745
ALP (U/L)	81,87±26,80	80,00±19,20	0,865
Fosfor (mg/dL)	3,88±0,56	3,86±0,71	0,767
Ürik Asit (mg/dL)	4,51±0,94	4,49±1,00	0,806
Magnezyum (mg/dL)	1,94±0,19	1,91±0,16	0,627
Kalsiyum (mg/dL)	9,74±0,47	9,80±0,50	0,790
HbA1c (%)	7,70±0,76	7,51±0,91	0,399

Tablo 12: (Devamı)

Değişkenler	Dapagliflozin	Empagliflozin	<i>p</i>
Beyaz kan hücresi (x10 ⁹ /L)	7,73±1,45	8,05±1,99	0,446
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	4,05±1,23	4,77±1,47	0,048
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	2,95±0,98	2,50±0,82	0,024
Hemoglobin (g/dL)	15,13±1,55	15,11±1,23	0,695
Platelet (x10 ⁹ /L)	278,23±70,00	256,33±58,41	0,222
MPV (fL)	8,16±0,69	8,36±0,61	0,248
RDW (%)	13,8 (12,2-19,7)	13,7 (12,7-16,3)	0,894
UPR (mg/L)	119,1 (11,1-686,6)	92,6 (22,4-341,1)	0,098
UKR (mg/dL)	100,3 (15,9-197,8)	85,6 (22,4-557,8)	0,240
UMA (mg/L)	4,7 (1,1-390,7)	8,6 (2,0-472,0)	0,056
UPR/KR (mg/g krea)	86,5 (37,0-490,0)	122,0 (40,0-156,0)	0,228
Arilesteraz (U/L)	27,0 (19,5-39,0)	28,6 (14,5-87,4)	0,383
NGAL (ng/ml)	24,0 (7,3-466,8)	17,4 (0,2-673,4)	0,231

Her iki hasta grubu SGLT-2i kullanımı öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca hasta grupları SGLT-2i kullanımı öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerindeki değişim oranı (Δp) açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Dapagliflozin grubunda AKŞ ($p=0,008$), trigliserit ($p=0,015$), T.Kolesterol ($p=0,026$), LDL ($p=0,003$), GGT ($p=0,033$), HbA1c ($p<0,001$) ve UMA ($p<0,001$) değerlerinde anlamlı şekilde düşüş olurken, üre ($p=0,002$), T.Protein ($p=0,042$), albümin ($p=0,027$), fosfor ($p=0,015$), hemoglobin ($p=0,003$) ve RDW ($p=0,017$) değerlerinde anlamlı şekilde artış olmuştur. Diğer laboratuvar bulgularında anlamlı fark saptanmadı.

Empagliflozin grubunda AKŞ ($p<0,001$), Trigliserit ($p=0,027$), HbA1c ($p<0,001$), platelet ($p=0,034$) ve UMA ($p=0,022$) değerlerinde anlamlı şekilde düşüş olurken, Hemoglobin ($p<0,001$), RDW ($p=0,048$) düzeylerinde anlamlı şekilde artış olmuştur. Diğer laboratuvar bulgularında anlamlı fark saptanmadı.

Ölçülen değerler gruplar arasında değişim oranları (Δp) açısından karşılaştırıldığında LDL değerindeki değişimin gruplar arasında anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür ($p=0.011$). Dapagliflozin grubunda LDL değeri düşmüş, Empagliflozin grubunda az da olsa artmıştır. LDL'nin her iki gruptaki tedavi öncesi ve sonrası değerleri Şekil-9'da resmedilmiştir. Diğer laboratuvar bulgularında anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grupta da HbA1c düzeylerinde anlamlı şekilde düşüş olmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası HbA1c düzeyleri Şekil-10'de gösterilmiştir. İdrar NGAL düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası kıyaslanmış, her iki grupta anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil-11).

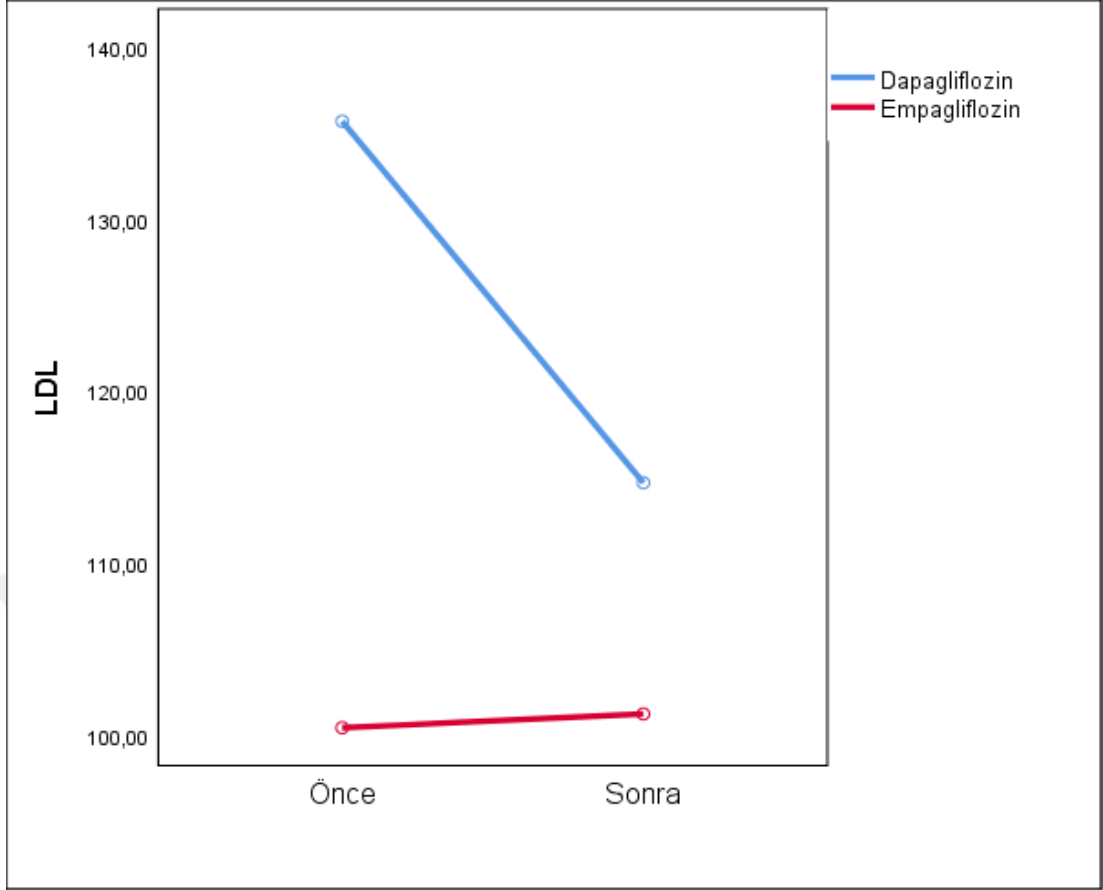
Tablo-13, SGLT-2i kullanımı öncesi ve sonrası gruplarda laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasını ve her iki grupta değişim oranlarının (Δp) karşılaştırılmasını göstermektedir.

Tablo 13: Dapagliflozin ve Empagliflozin Kullanan Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi/Sonrası Değerlerin ve Değişim Oranlarının (Δp) Karşılaştırılması

Değişkenler	Dapagliflozin			Empagliflozin			Δp
	Öncesi	Sonrası	p	Öncesi	Sonrası	p	
AKŞ (mg/dL)	180,0 (109,0-353,0)	128,5 (83,0-217,0)	0,008	161,0 (84,0-341,0)	127,5 (69,0-207,0)	<0,001	0,784
Üre (mg/dl)	29,43±6,76	34,41±8,59	0,002	33,93±10,11	35,43±7,23	0,202	0,108
Kreatinin (mg/dL)	0,80±0,12	0,79±0,14	0,393	0,80±0,13	0,79±0,17	0,581	0,815
GFR (ml/dk/1.73m ²)	97,34±10,34	95,50±14,91	0,713	99,23±10,50	98,50±14,26	0,894	0,694
Sodyum (mEq/L)	139,47±2,71	139,53±1,96	0,991	139,37±2,28	139,60±1,65	0,645	0,790
Potasyum (mEq/L)	4,5 (3,1-5,4)	4,5 (3,0-5,1)	0,332	4,6 (3,0-5,1)	4,3 (3,9-5,2)	0,154	0,708
Total protein (g/L)	7,2 (5,7-8,1)	7,25 (6,4-8,3)	0,042	7,1 (6,3-7,7)	7,0 (6,3-8,0)	0,674	0,345
Albümin (g/L)	4,7 (4,1-4,9)	4,8 (4,2-5,2)	0,027	4,7 (4,3-5,2)	4,8 (4,3-5,2)	0,081	0,215
Trigliserit (mg/dL)	233,0 (46-968)	178,0 (37,0-577,0)	0,015	192,5 (46-638)	152,5 (59,0-565,0)	0,027	0,914
T. kolesterol (mg/dL)	219,57±42,05	197,10±41,45	0,026	188,83±35,22	176,47±37,76	0,206	0,381
HDL (mg/dL)	46,47±8,87	45,67±8,36	0,530	43,13±9,31	43,47±10,76	0,709	0,468
LDL (mg/dL)	135,68±30,83	114,69±29,80	0,003	100,47±23,92	101,27±36,12	0,955	0,011
ALT (U/L)	41,07±29,17	35,40±26,63	0,071	32,60±23,22	32,37±15,22	0,584	0,316
AST (U/L)	34,33±57,28	23,83±17,82	0,957	24,03±14,96	21,90±11,77	0,461	0,453
GGT (U/L)	78,57±200,58	40,20±25,31	0,033	44,00±38,14	38,40±26,71	0,112	0,389
ALP (U/L)	98,10±80,26	81,87±26,80	0,252	80,86±27,78	80,00±19,20	0,509	0,319
Fosfor (mg/dL)	3,54±0,56	3,88±0,56	0,015	3,75±0,59	3,86±0,71	0,346	0,305
Ürik Asit (mg/dL)	4,72±0,98	4,51±0,94	0,314	5,33±1,24	4,49±1,00	0,126	0,298
Magnezyum (mg/dL)	1,89±0,26	1,94±0,19	0,255	1,95±0,25	1,91±0,16	0,371	0,185

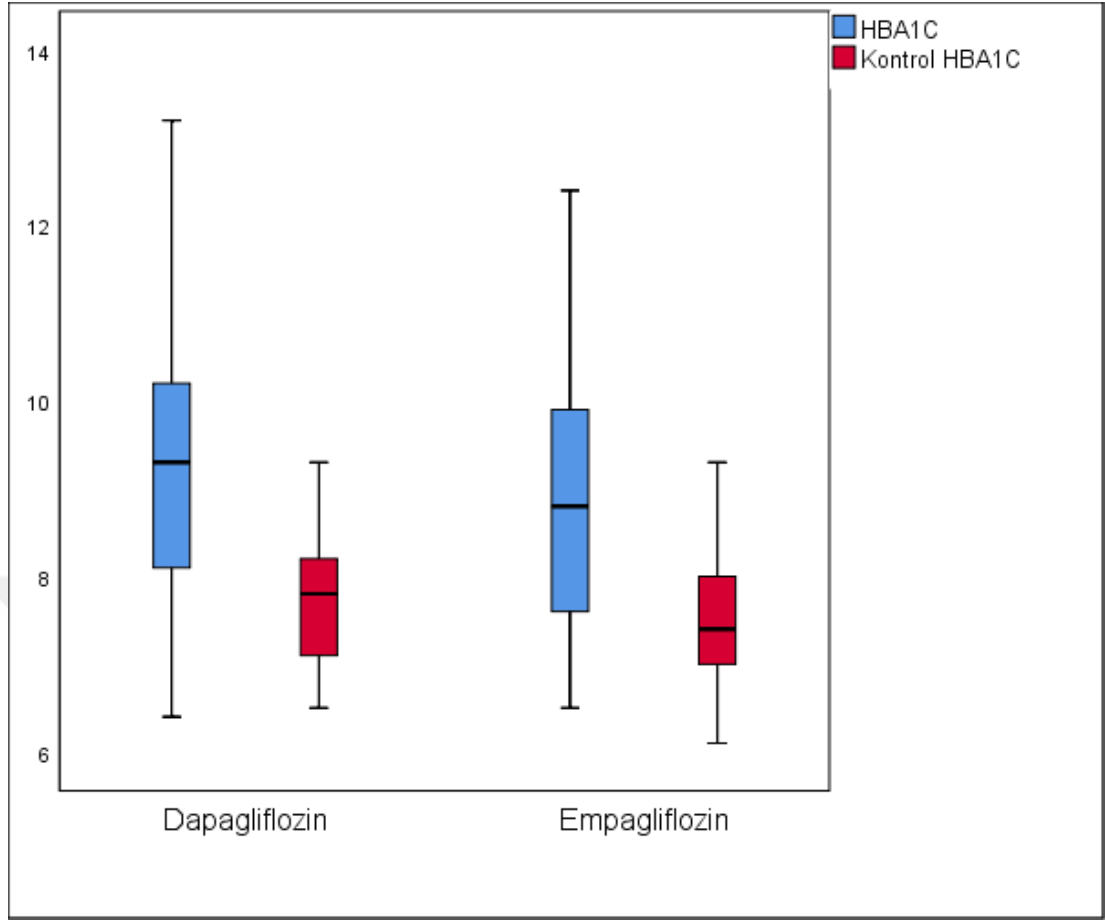
Tablo 13: (Devamı)

Değişkenler	Dapagliflozin			Empagliflozin			
	Öncesi	Sonrası	<i>p</i>	Öncesi	Sonrası	<i>p</i>	Δp
Kalsiyum (mg/dL)	9,63±0,32	9,74±0,47	0,165	9,70±0,48	9,80±0,50	0,508	0,996
HbA1c (%)	9,47±1,57	7,70±0,76	<0,001	8,88±1,56	7,51±0,91	<0,001	0,255
WBC (x10 ⁹ /L)	7,84±1,57	7,73±1,45	0,636	7,92±2,21	8,05±1,99	0,424	0,502
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	4,28±1,29	4,05±1,23	0,369	4,44±1,52	4,77±1,47	0,210	0,074
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	2,75±0,58	2,95±0,98	0,607	2,68±0,84	2,50±0,82	0,116	0,089
Hemoglobin (g/dL)	14,61±1,45	15,13±1,55	0,003	14,61±1,26	15,11±1,23	<0,001	0,946
Platelet (x10 ⁹ /L)	273,83±66,85	278,23±70,00	0,697	264,80±58,57	256,33±58,41	0,034	0,129
MPV (fL)	8,32±0,68	8,16±0,69	0,420	8,21±0,58	8,36±0,61	0,161	0,090
RDW (%)	13,3 (12,2-18,9)	13,8 (12,2-19,7)	0,017	13,5 (12,5-16,4)	13,7 (12,7-16,3)	0,048	0,505
UPR (mg/L)	147,0 (39,3-2098,5)	119,1 (11,1-686,6)	0,194	74,5 (26,5-376,3)	92,6 (22,4-341,1)	0,524	0,572
UKR (mg/L)	88,3 (11,2-423,4)	100,3 (15,9-197,8)	0,964	85,4 (12,8-288,7)	85,6 (22,4-557,8)	0,719	0,570
UMA (mg/L)	32,8 (0,59-865,5)	4,7 (1,1-390,7)	<0,001	17,5 (1,7-556,2)	8,6 (2,0-472,0)	0,022	0,396
UPR/KR (mg/g krea)	107,5 (44-987)	86,5 (37,0-490,0)	0,139	99,0 (43,0-225,0)	122,0 (40,0-156,0)	0,539	0,126
Arilesteraz (U/L)	28,3 (17,8-54,2)	27,0 (19,5-39,0)	0,658	26,3 (8,5-66,0)	28,6 (14,5-87,4)	0,229	0,095
NGAL (ng/ml)	23,5 (6,0-150,4)	24,0 (7,3-466,8)	0,734	22,7 (12,7-771,7)	17,4 (0,2-673,4)	0,080	0,269



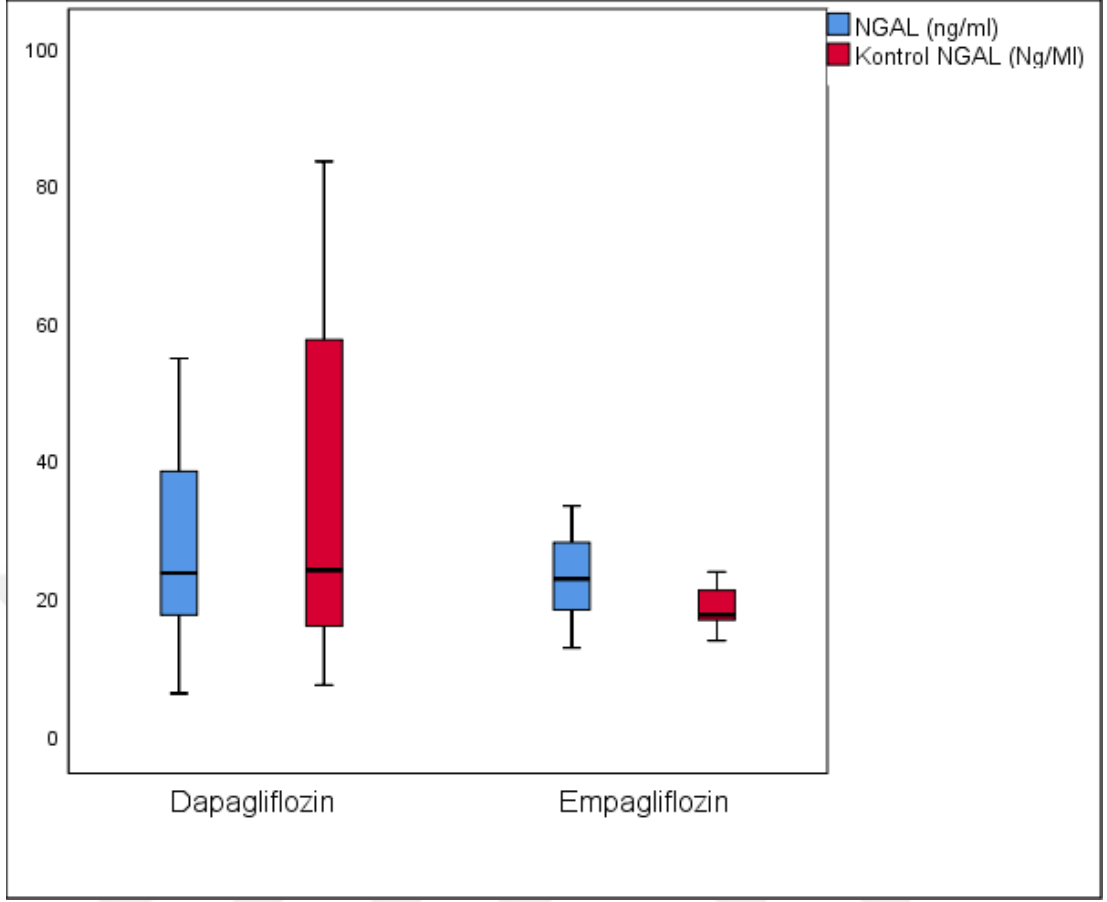
Şekil 9: Hasta Gruplarında SGLT-2i Kullanımı Öncesi ve Sonrası LDL Değerleri

LDL, dapagliflozin grubunda düşerken, empagliflozin grubunda artmıştır. Değişim oranları açısından fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($\Delta p=0.011$).



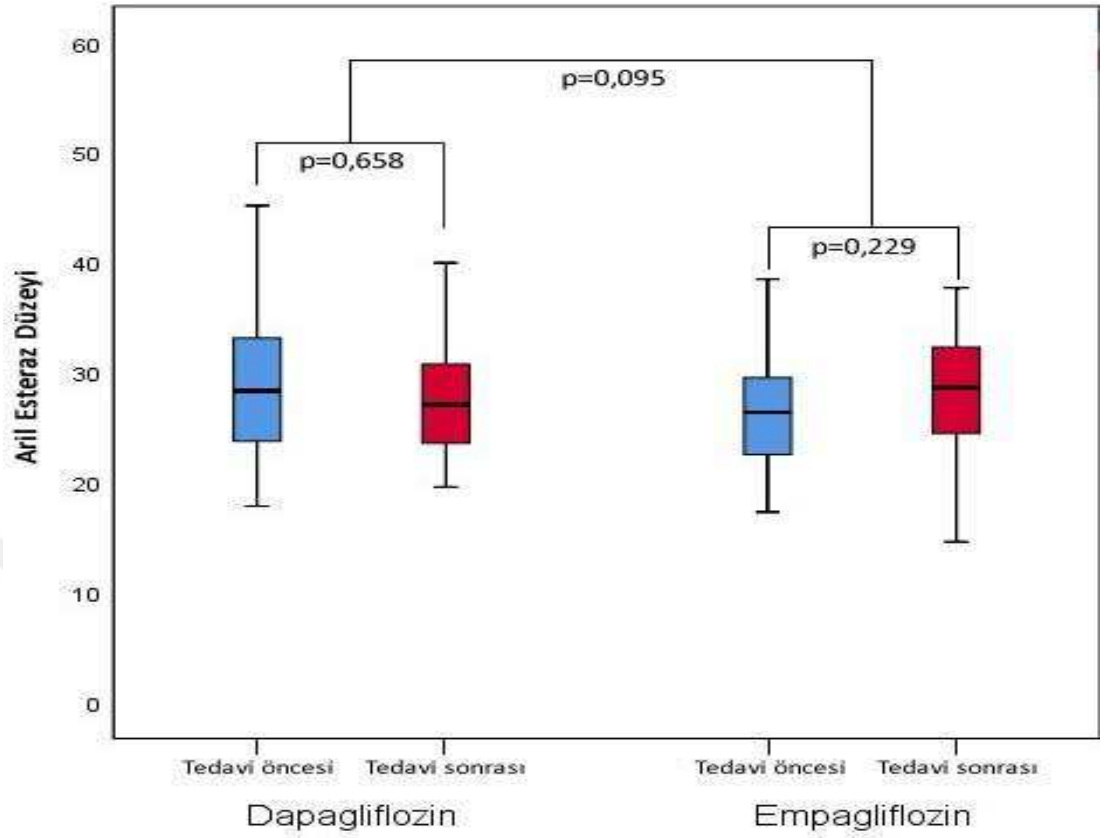
Şekil 10: Gruplarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Hbalc Değerlerinin Karşılaştırılması

Hem dapagliflozin, hem de empagliflozin grubunda HbA1c anlamlı şekilde düşmüştür (sırasıyla; $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Ancak gruplar arasında değişim oranı açısından anlamlı fark saptanmadı ($\Delta p = 0,255$).



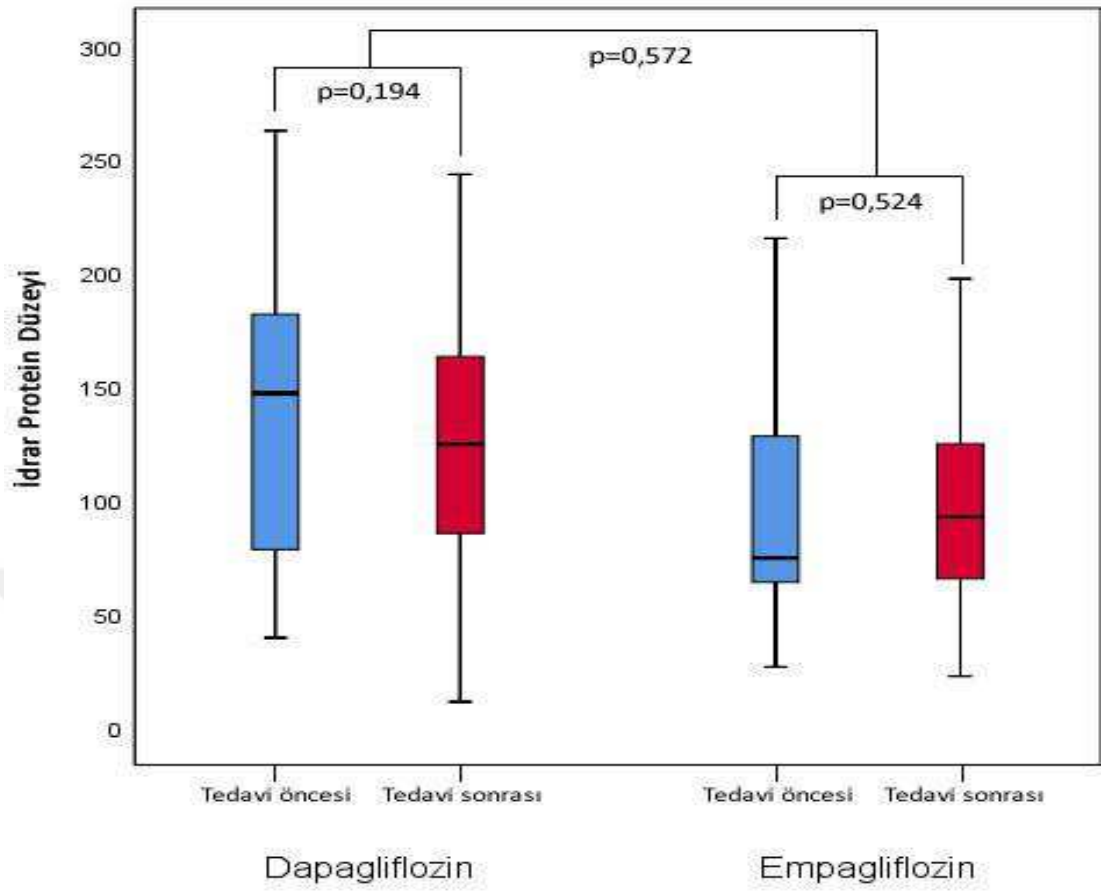
Şekil 11: Her İki Grupta Tedavi Öncesi ve Sonrası Plazma NGAL Düzeyi Değişimi

Tedavi öncesi ve sonrası hem dapagliflozin hem de empagliflozin gruplarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,734$ ve $p=0,269$).



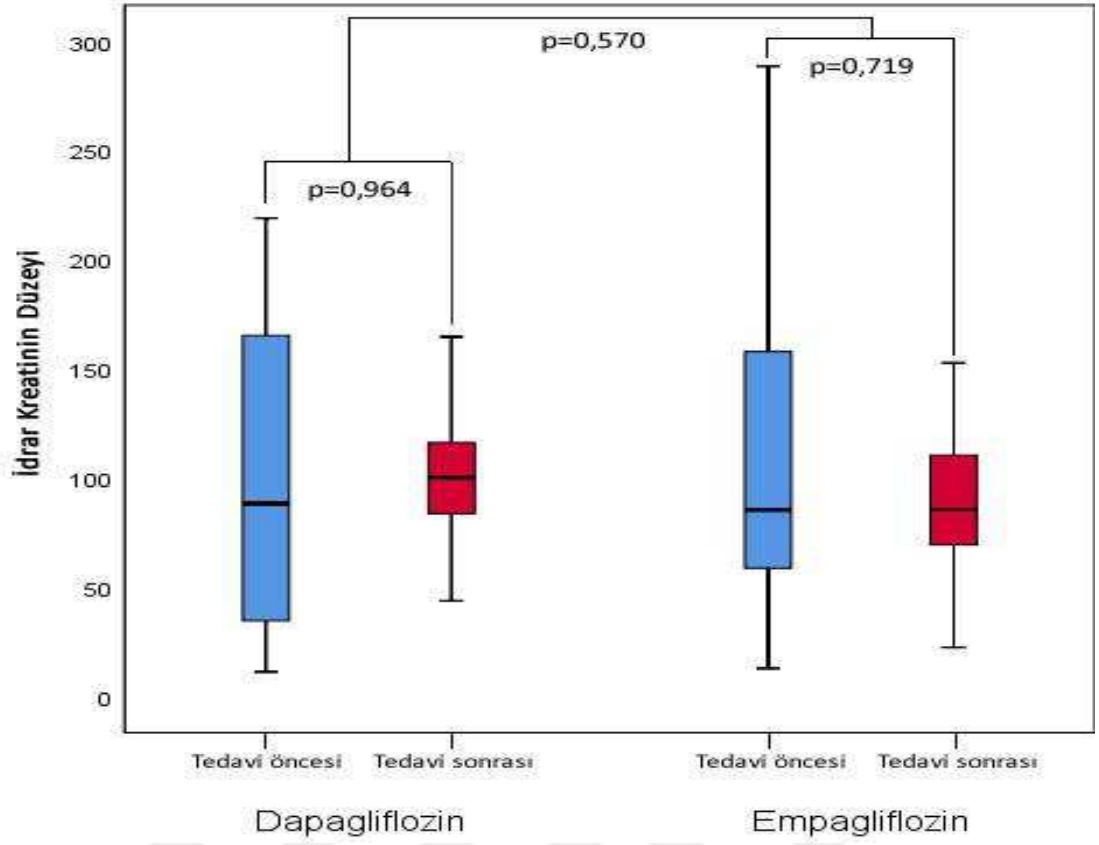
Şekil 12: Her İki Grupta Tedavi Öncesi ve Sonrası İdrar Aril Esteraz Düzeyi Değişimi

Tedavi öncesi ve sonrası hem dapagliflozin hem de empagliflozin gruplarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,658$ ve $p=0,229$).



Şekil 13: Her İki Grupta Tedavi Öncesi ve Sonrası İdrar Protein Düzeyi Değişimi

Tedavi öncesi ve sonrası hem dapagliflozin hem de empagliflozin gruplarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,194$ ve $p=0,524$).



Şekil 14: Her İki Grupta Tedavi Öncesi ve Sonrası İdrar Kreatinin Düzeyi Değişimi

Tedavi öncesi ve sonrası hem dapagliflozin hem de empagliflozin gruplarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,964$ ve $p=0,719$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamız tip 2 diyabetes mellitus hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin renal tübül üzerine etkisini inceleyen nadir çalışmalardan biridir.

Sodyum Glukoz Cotransporter-2 inhibitörleri proksimal tübüllerde glukoz atılımını arttırarak kan şekeri regülasyonu sağlamaktadır. SGLT-2 inhibitörlerinin renal glikozürik etkisinin aynı zamanda renal tübül hasarı yapıp yapmadığına dair soru işaretleri vardır. Literatüre bakıldığında SGLT-2 inhibitörlerinin akut dönemde GFR düşüşüne neden olduğuna dair veriler mevcut olup GFR düzeyinde düşüşü açıklayacak net bir bilgi yoktur.

Çalışmamızda 10 mg Dapagliflozin ve 10 mg Empagliflozin kullanan hastalarda serum NGAL ve idrarda aril esteraz düzeyi akut tübüler hasar açısından çalışıldı.

Literatürde SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile akut böbrek hasarı arasında direk ilişki bulunmasa da bazı hastalarda akut böbrek hasarı olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Tübüllerde oluşan parsiyel hipoksi, diürece bağlı volumde azalma bunun başlıca sebepleri arasında gösterilmektedir. Tübüler apopitozis ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktör) sentezi artmasına bağlı peritübüler hipervaskülarizasyon diğer nedenler arasında düşünülmektedir (89). Bazı çalışmalarda ise SGLT-2 inhibitörlerinin interlökin-6, KIM-1 gibi inflamatuvar markerların sentezinde azalmaya neden olduğuna dair veriler elde edilmiştir araştırmacılar daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu da belirtmişlerdir (90).

Dekkers ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada SGLT-2 inhibitörü kullanımı akut tübüler hasar açısından idrar NGAL düzeyi arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir(90). Bizim çalışmamızda da SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda serum NGAL düzeyinde anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Her iki ilaç grubunda da anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir ve literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

SGLT-2 inhibitörü kullanan tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda idrar aril esteraz düzeyi ile ilgili çalışma literatürde bulunamamış olup çalışmamız bu konuda bir ilktir. Literatürde Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda idrar aril esteraz düzeyinin azaldığına dair veriler mevcuttur ve diyabetik nefropati ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (91). Çalışmamızda hem dapagliflozin hem de empagliflozin

grubunda idrar aril esteraz düzeyinde anlamlı bir değişme saptanmamıştır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yale ve arkadaşlarının canagliflozinle yaptığı bir çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda GFR düzeyinde 1.6-4 ml/dk düşüş olduğu saptanmıştır (92). Bizim çalışmamızda ise GFR düzeyinde düşüş saptanmadı. Literatür taramasında yapılan çalışmalarda SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda ilk dönemlerde GFR düzeyinde azalma saptanmıştır. Uzun dönemde ise GFR düzeyinde anlamlı şekilde düşüş görülmemiştir. Bu durum hastaların takip süresi ve GFR düzeyi ile ilişkili olabilir.

Ferrannini ve arkadaşlarının yaptığı EMPA-REG OUTCOME çalışmasında ortalama takip süresi ortalama 36 ay ve gfr düzeyi 74 ± 21 ml/dk olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ortalama takip süresi 12.3 hafta ve GFR düzeyi $98,29 \pm 10,37$ ml/dk olup ön planda takip süresi ilişkili olabileceğini güçlendirmektedir (93).

Diabetes Mellitus son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerdendir. Literatürde SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönemde diyabetik böbrek hastalığı progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (94). Çalışmamızda mikroalbüminüri düzeyinde her iki grupta da anlamlı düşüş olduğu görülmüştür. Dapagliflozin ve Empagliflozin grupları arasında ise anlamlı fark görülmemiştir. Mikroalbüminüri de azalma kan şekeri regülasyonuna bağlı Yüksek ileri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) düzeyinde azalma, oksidatif strese azalma ve SGLT-2 inhibitörlerine bağlı böbrekte proksimal tübüllerde afferent arteriollerde kan basıncında azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (95). Ayrıca hastalarda kilo kaybı ve buna bağlı sistolik kan basıncı düzeyinde azalmanın da mikroalbüminüri düzeyinde azalmada etkili olabileceği de olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tip 2 diyabetes mellitus genellikle orta ve ileri yaşı hastalarında görülmekte olup yaptığımız çalışmada hastaların yaş ortalaması $53,80 \pm 7,56$ yıl olarak saptandı. Heerspink ve arkadaşlarının yaptığı uluslararası gözlemsel kohort çalışmasında yaş ortalaması $61,2 \pm 10,2$ olup bizim çalışmamızda hasta grubu daha genç olarak değerlendirildi. Literatüre bakıldığında ise çalışmamıza göre diğer benzer çalışmaların daha ileri yaşı grubunda yapıldığı saptanmıştır (96).

Çalışmamızda hastaların %61,67'si erkek ve %38,33 kadın olup Mosenzon ve arkadaşlarının yaptığı DECLARE-TIMI 58 klinik çalışması ile benzerdi (97). Fakat literatür taramasında diabetes mellitusun kadınlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır (98).

Yapılan araştırmalarda tip 2 diabetes mellitus tanılı hastaların %47'sinde hiperlipidemi görülmüştür (99). Çalışmamızda hiperlipidemi oranı %58.3 olarak saptanmıştır. Bu durum hastaların antihiperlipidemi tedavisine ön yargısı ve hekimlerin antihiperlipidemi tedavisinin uygun dozda vermemesine bağlı olabilir.

Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) hiperlipidemi kılavuzlarına göre tip 2 diabetes mellitus hastaları aterosklerotik kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli grup olarak tanımlanmaktadır. Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda ek komorbid durum yoksa LDL-K<100 mg/dl olmalıdır (100). Diabetes Mellitus yanında ek hastalık ve komorbid durumlar mevcutsa LDL-K<70 mg/dl olmalıdır. Çalışmamızda ise tip 2 diyabetes mellituslu hastaların ortalama ldl-k düzeyi 118,07±32,61 mg/dl olup hedeflenen değerlerin üzerindedir. SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanmasından önce hastaların %30'u statin tedavisi almaktaydı. Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli kabul edilmesine rağmen hastaların ve diyabetli hastalarda dislipidemi prevalansının yaklaşık %50 olmasından dolayı hastaların LDL-K düzeyi yüksek olması bu durumla ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Antihiperlipidemi tedavisi almama ve yeterli doz titrasyonu yapılmaması da bu durumla ilişkili olabilir. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda hedef trigliserid düzeyi <150 mg/dl olmalıdır. Çalışmamızda trigliserid düzeyi 212 mg/dl olup hedef değeri üzerindedir.

SGLT-2 inhibitörlerinin kan şekeri düşürücü etkisinin yanısıra dislipidemi üzerine etkileri de mevcuttur (101). Li ve arkadaşlarının yaptığı 15 randomize kontrollü çalışmalarda meta analizlerin sistematik gözden geçirilmesinde LDL-K düzeyi ve HDL-K düzeyinde az da olsa artış ve trigliserid düzeylerinde ise azalma olduğu görülmüştür (101). Bu çalışmada SGLT-2 inhibitörleri ile dislipidemi ile doğrudan bir ilişki bulunmamış olsa da çalışmada daha çok vücut kitle indeksi yüksek olan hastaların alınmasından dolayı çalışma editörü; daha uzun süreli ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir (101). Çalışmamızda ise dapagliflozin grubunda LDL-K düzeyi düşerken, empagliflozin grubunda artış görülmüştür. Bu durumun nedeni

çalışmamıza dâhil edilen hasta sayısı nedeniyle homojenize bir hasta havuzu oluşmamasına bağlı olabilir. Dapagliflozin grubunda LDL-K düzeyinde düşüş ön planda kilo kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Aso ve arkadaşlarının yaptığı alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NASH) ve dapagliflozin ile ilgili bir çalışmada serum ALT, AST, GGT düzeylerinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür(102). Çalışmamızda ise sadece serum GGT düzeyinde azalma olmuş olup bunun nedeni; çalışmaya alınan hastalardaki hepatosteatoz tanılı hastanın azlığı ve hastalardaki kilo değişimine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Sano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin hemoglobin düzeyleri ve hematokrit düzeylerinde artma olduğu görülmüştür (103). Çalışmamızda hemoglobin düzeyinde artma olup yapılan çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.

Birnbaum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SGLT-2 inhibitörü ile böbrek fonksiyon testlerinde üre artışı olurken kreatinin düzeyinde anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür (104). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde üre düzeyinde artış saptanırken, her iki grupta da kreatinin düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Kohan ve arkadaşlarının yaptığı 12 randomize plasebo kontrollü çift kör çalışmanın incelendiği meta analizde Dapagliflozin kullanan ve 102 haftaya kadar takibi yapılan hastalarda serum bun, albümin, fosfor düzeylerinde artma olduğu görüldü(105). Bizim çalışmamızda da bun, albümin, fosfor düzeylerinde anlamlı derecede artış görülmüş olup bunun SGLT-2 inhibitörlerinin diüretik etkiye sekonder hipovolemiye bağlı olduğu düşünüldü. Aynı zamanda Merlin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bun, hemoglobin, albümin düzeyinde artış görülmüştür (106). Bizim çalışmamızda da serum hemoglobin düzeyinde artış görülmüş olup bunun sebebi de volum azalmasına bağlı olduğu ve Nespoux ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin böbrekler üzerinde hipoksiyi taklit edebildiği ve HIF-1 (Hipoksi induced factor-1) artışına ve eritropetin artışına neden olabildiği dair veriler mevcuttur. Lİteratürü araştırdığımızda SGLT-2 inhibitörleri ve rdw düzeyi arasında bir çalışma bulunmamış olup rdw düzeyinde artma

hemokonsantrasyon ile ilgili olabileceği düşünülmüş gelecekte, bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (107).

Bizim çalışmamızda ortalama HbA1c düzeyi $9,18 \pm 1,58$ olup yüksek saptanmıştır. Literatür taramasında yapılan çalışmalarda HbA1c düzeylerinin bizim çalışmamızla benzer olduğu görülmüştür (108-109).

Feng ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde SGLT-2 inhibitörlerinin monoterapi ile HbA1c düzeyinde dapagliflozin 10 mg kullanımı ile 6-9 mmol/mol düşüş olduğu (0.49-0.81) görülmüştür (110). Bizim çalışmamızda da HbA1c düzeyi 9.18'den 7.61'e düşmüş olup anlamlı düşüş olduğu görülmüştür. HbA1c düzeyindeki literatüre göre daha fazla düşüş, kan şekerinin düşmesi yanısıra hastalardaki kilo kaybının da etkili olabileceği düşünülmüştür.

Van Bommel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SGLT-2 ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanan kişilerde glikozüri (70-80 g/gün 300 kcal.24 cal/gün) ve osmotik diürez nedeniyle 1.7 kg veya %2.4 kilo kaybı olduğu görülmüştür (111). Bizim çalışmamızda ise 3.97 kilo kaybı görülmüş olup bunun çalışmaya katılan hasta sayısı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Kilo kaybı hem dapagliflozin hem de empagliflozin grubunda her iki grubunda benzerlik göstermektedir.

Eren ve arkadaşlarının Dapagliflozin ile yaptığı bir çalışmada tip 2 diyabetik hastaların kan parametrelerine etkisi araştırıldı. Çalışmanın yaş ortalaması 55.5 ± 7.9 idi. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması $52,60 \pm 8,78$ olup benzerdi. Eren ve arkadaşlarının çalışmasında nötrofil sayısı ($5.0 \pm 1.5 \times 10^9$ /L'den $5.6 \pm 2.0 \times 10^9$ /L'ye) anlamlı olarak artarken, lenfosit sayısı ($3.0 \pm 0.8 \times 10^9$ /L'den $2.8 \pm 0.9 \times 10^9$ /L'ye) anlamlı olarak azaldı (112). Bizim çalışmamızda nötrofil sayısı dapagliflozin grubunda ($4,28 \pm 1,29$ /L'den $4,05 \pm 1,23$ /L'ye) artarken empagliflozin grubunda da nötrofil sayısı ($4,44 \pm 1$ /L'den $4,77 \pm 1,47$ /L'ye) artmıştır. İki grup karşılaştırıldığında empagliflozin grubunda anlamlı şekilde artmıştır. Çalışmamızda lenfosit sayısı dapagliflozin grubunda ($2,75 \pm 0,58$ /L'den $2,95 \pm 0,98$ /L'ye) artarken empagliflozin grubunda ($2,68 \pm 0$ /L'den $2,50 \pm 0,82$ /L'ye) azalmıştır. Her iki grup karşılaştırıldığında lenfosit sayısı dapagliflozin grubunda anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Bu farklılığın nedeni çalışmaya alınan hastalarda covid

pandemisi döneminde subklinik covid enfeksiyonu geçirme potansiyeli olması, hasta sayısının az olması ve hastaların semptomsuz geçirdiği çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi faktörler olabilir. Bu konuda ileri ve daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Wu ve arkadaşlarının yaptığı SGLT-2 inhibitörlerinin yan etkileri açısından inceleyen bir meta analizde SGLT-2 inhibitörlerinin Genital enfeksiyon ve idrar yolu enfeksiyonunu arttığına, dair veriler mevcuttur (113). Bizim çalışmamızda yan etkilerin karşılaştırılmasında Dapagliflozin ve Empagliflozin grupları arasında dizüri, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve diğer yan etkiler bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grupta 6'şar hastada dizüri, 4'er hastada GİS yan etkisi saptanırken, dapagliflozin kullanan 1 hastada, empagliflozin kullanan 3 hastada olmak üzere toplam 4 hastada İYE geliştiği görüldü. Bu açıdan literatür ile uyumlu bulgular elde edildi. Hastalarımızda genital enfeksiyon görülmemesinin nedeni hasta sayısının az olması ve hastaların çoğunluğunun erkek cinsiyette olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda sekonder kazanç olarak hastalarda AKŞ, HbA1c, Trigliserit düzeylerinde düşme, kilo kaybı olması ve mikroalbuminüri düzeyinde azalma olduğu görülmüştür.

Çalışmamızdaki başlıca kısıtlılıklar; çalışmanın tez amaçlı çalışma olmasından dolayı tek merkezde yapılması, plasebo kontrolü yapılamaması, sonuçların tüm popülasyona genellenememesidir. Hastaların daha sık ve uzun vadede takip edilmemesi de kısıtlayan faktörler arasındaydı. Ayrıca hastaların bu dönemde optimal sıvı alımının kontrol edilememesi ve hastaların optimal glisemik hedeflerde olmaması ve hastalarda 24 saatlik idrarda kreatinin ve aril esteraz düzeyi bakılamaması da çalışmayı kısıtlamaktadır. Ek olarak pandemi döneminde hastaların yaşamış olduğu kaygı, stres, endişe gibi psikososyal faktörlerin ve bu dönemde hastaların kan basıncı takibi yapılamamasının da etkili olabileceği düşünüldü. Çok merkezli daha fazla hastayı kapsayan ortalama izlem süresinin daha uzun ve daha sık takip yapılan plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörleri; Dapagliflozin ve Empagliflozin kullanımı ile böbrek tübüllerinde akut tübüler hasar oluşumu açısından anlamlı bir ilişki olup olmadığı araştırdık. Akut tübüler hasar açısından kanda NGAL ve idrarda aril esteraz düzeyini araştırdık. Çalışma sonucunda SGLT-2 inhibitörlerinin akut tübüler hasar açısından belirtilen markerlarda anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Hem Dapagliflozin hem de Empagliflozin grubunu karşılıklı incelediğimizde aralarında akut tübüler hasar açısından farklılık saptanmadı. Çalışmanın sonuçları literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda AKŞ, Trigliserit, T. Kolesterol, GGT, HbA1c değerlerinde SGLT2-i kullanımından sonra anlamlı şekilde düşüş olduğu görüldü. Dapagliflozin grubunda LDL-K düzeyinde azalma görülürken, empagliflozin grubunda ise LDL-K düzeyinde artma görüldü. Bunun nedeni çalışmaya alınan hasta sayısı az olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Ayrıca üre, albümin, fosfor, HGB ve RDW düzeylerinde anlamlı şekilde artış oldu. Yan etki olarak dapagliflozin ve Empagliflozin grupları arasında kilo kaybı, dizüri, gastrointestinal sistem (GİS) yan etki, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve diğer yan etkiler bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grupta da hastalarda kilo kaybı olduğu görüldü. Her iki grupta 6'şar hastada dizüri, 4'er hastada GİS yan etkisi saptanırken, dapagliflozin kullanan 1 hastada, empagliflozin kullanan 3 hastada olmak üzere toplam 4 hastada İYE geliştiği görüldü.

Çalışmamızda sekonder kazanç olarak Trigliserit, HbA1c, AKŞ düzeyinde düşme, kilo kaybı ve mikroalbuminüri düzeyinde azalma olmuştur.

Ek olarak hem dapagliflozin hem de empagliflozin grubunda idrar mikroalbuminüri düzeyinde azalma saptandı. Bu sonuç da SGLT-2i'lerinin diyabetik böbrek hastalığı açısından koruyucu etkisi olduğuna dair verileri güçlendirmektedir. Her iki grupta da mikroalbuminüriyi azaltıcı etki açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183–97.
2. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013;13 (3):368-70.
3. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020, s15-29
4. King H, Aubert RE, and Herman WH, Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes care, 1998. 21 (9): 1414-31.
5. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
6. Feige A, K nzel W, Mitzkat HJ. Fetal and maternal blood glucose, insulin and acid base observations following maternal glucose infusion. J Perinat Med. 1977;5 (2):84-92.
7. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. Oman Med J. 2012;27 (4):269-73.
8. ADA. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2018;41 (Suppl. 1):S13-S27. 8. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow- up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160–7.
9. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25 (9):1551-6
10. Oguz A, Telci Caklili O, Tumerdem Calik B, Investigators P. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46 (7):613-23.

11. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl.2):127-38.
12. Çolak R. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. *J Exp Clin Med.* 2012; 29:30-38.
13. Fujioka K. Pathophysiology of type 2 diabetes and the role of incretin hormones and beta-cell dysfunction. *JAAPA.* 2007; Suppl:3-8.
14. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
15. ADA. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2018;41 (Suppl. 1):S13-S27.
16. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R, Karen A. Donato, Robert H. Eckel, Barry A. Franklin et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation.*2005;112:2735- 2752.
17. Storlien LH, Kriketos AD, Calvert GD, Baur LA, Jenkins AB. Fatty acids, triglycerides and syndromes of insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997;57 (4-5):379-85.
18. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106 (4):453-8.
19. Syvanne M, Taskinen MR. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* 1997;350 Suppl 1:SI20-3.
20. Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Eur Heart J.* 2007;28 (23):2937-43.
21. Gokce N, Holbrook M, Duffy SJ, Demissie S, Cupples LA, Biegelsen E, et al. Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery. *Hypertension.* 2001;38 (6):1349-54.
22. Hur NW, Kim HC, Nam CM, Jee SH, Lee HC, Suh I. Smoking cessation and risk of type 2 diabetes mellitus: Korea Medical Insurance Corporation Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14 (2):244-9.

23. Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med.* 2000;109 (7):538-42.
24. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet.* 1992;339 (8802):1128-30.
25. Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, Folsom AR, Heiss G, Atherosclerosis Risk in Communities Study I. Inflammation markers predict increased weight gain in smoking quitters. *Obes Res.* 2003;11 (11):1339-44.
26. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346 (6):393-403.
27. Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2004;80 (2):348-56.
28. American Diabetes A, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 1:S61-78.
29. Montonen J, Knekt P, Harkanen T, Jarvinen R, Heliovaara M, Aromaa A, et al. Dietary patterns and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol.* 2005;161 (3):219-27.
30. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Harkanen T, Marniemi J, Heliovaara M, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology.* 2008;19 (5):666-71.
31. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006;29 (3):650-6.
32. Iberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23 (5):469-80.
33. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes.* 2004;53 Suppl 3:S16-21.

34. Vitolins MZ, Anderson AM, Delahanty L, Raynor H, Miller GD, Mobley C, et al. Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) trial: baseline evaluation of selected nutrients and food group intake. *J Am Diet Assoc.* 2009;109 (8):1367-75.
35. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020; s57-67
36. Colberg SR. Key points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* 2017; 8; 33.
37. TEMD Tıbbi Beslenme ve Egzersiz Metabolizması Kılavuzu 2020, s;150-155
38. Quianzon CC, Cheikh IE. History of current non-insulin medications for diabetes mellitus. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2012;2 (3).
39. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet.* 2011;378 (9786):182-97.
40. Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-35.
41. 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* 2009;160:909-17.
42. 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;85 (5):513-9.
43. *Selçuk Tıp Derg* 2014;30 (Ek Sayı-1): 8-14
44. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380 (24):2295-306.
45. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;392:1519-29.
46. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
47. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes

(UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group *Lancet* 1998;352:837-53

48. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, Arias P, Niskanen L, Xie J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;382 (9896):941-50.
49. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:2099.
50. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983;23:647-55.
51. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:3169–3176.
52. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:1016–1027.
53. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:984–993
54. Bode B, Stenlof K, Harris S, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:294–303.
55. Bays HE, Sartipy P, Xu J, et al. Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels. *J Clin Lipidol*. 2017;11:450–8.e1.
56. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, 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*. 2016;11:e0166125
57. Deerochanawong C, Chan SP, Matawaran BJ, Sheu WH, Chan J, Man NH, Suastika K, Khoo CM, Yoon KH, Luk A, Mithal A, Linong J. Use of Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and multiple

cardiovascular risk factors: an Asian perspective and expert recommendations. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:2354–2367.

58. Kaku K, Inoue S, Matsuoka O, Kiyosue A, Azuma H, Hayashi N, Tokudome T, Langkilde AM, Parikh S. Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:432–440.
59. Bode B, Stenlöf K, Harris S, Sullivan D, Fung A, Usiskin K, Meininger G. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55 to 80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:294–303.
60. Li J, Gong Y, Li C, et al. Long-term efficacy and safety of sodiumglucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: A metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7201.
61. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, 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.* 2016;11:e0166125.
62. Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7 (2):e007165.
63. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020;43 (Suppl 1):S.107.
64. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a metaanalysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
65. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1337-44.
66. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD003287.
67. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across

- eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29:1607-19.
68. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, et al. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004;8:1-57.
 69. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64:2577-95.
 70. Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. Humalog Mix25 Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1258-61.
 71. Bott S, Tusek C, Heinemann L, Friberg HH, Heise T. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of biphasic insulin Aspart 70 (BIAsp 70) are significantly different from those of biphasic insulin Aspart 30 (BIAsp 30). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 Oct;113 (9):545-50. doi: 10.1055/s-2005-872852.
 72. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Am J Med* 2001;111:1-9.
 73. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA (1c): analysis of glucose profiles and HbA (1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-8.
 74. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020; s46-51
 75. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1335– 43.
 76. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of amputation, blindness, severe kidney failure, hyperglycaemia, and hypoglycaemia: open cohort study in primary care. *BMJ*. 2016; 352:i1450.
 77. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18 (2):110-116

78. Nishitsuka K, Yamashita H. [Management of diabetic retinopathy and diabetic maculopathy in elderly patients with diabetes mellitus]. *Nihon Rinsho*. 2013 Nov;71 (11):2005-9.
79. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12 (1-2):110-8. doi: 10.1900/RDS.2015.12.110. Epub 2015 Aug 10.
80. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28 (1):164-76.
81. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150.
82. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018;40 (6):828-49
83. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
84. Shang W, Wang Z. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr Protein Pept Sci*. 2017;18 (12):1211-1217.
85. Abbott, C. A., Mackness, M. I., Kumar, S., Boulton, A. J., & Durrington, P. N. (1995). Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 15 (11), 1812-1818.
86. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020; s109
87. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020; s175
88. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic disease. *Kidney Int. Suppl*. 2012;31-150
89. Menne, J., Dumann, E., Haller, H., & Schmidt, B. M. (2019). Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 16 (12), e1002983.

90. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20 (8):1988–1993.91.World Health Organization – Diabetes country profiles. 2016
91. Abbott, C. A., Mackness, M. I., Kumar, S., Boulton, A. J., & Durrington, P. N. (1995). Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 15 (11), 1812-1818.
92. Yale, J. F., Bakris, G., Cariou, B., Nieto, J., David-Neto, E., Yue, D, & DIA3004 Study Group. (2014). Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 16 (10), 1016-1027.
93. Ferrannini, E., Mark, M., & Mayoux, E. (2016). CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes care*, 39 (7), 1108-1114.
94. Mima, Akira. "Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease." *Journal of Diabetes and its Complications* 32.7 (2018): 720-725.
95. Jaikumkao, K., Pongchaidecha, A., Chatsudthipong, V., Chattipakorn, S. C., Chattipakorn, N., & Lungkaphin, A. (2017). The roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in preventing kidney injury in diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 176-187.
96. Armeni, Eleni, et al. "Protracted ketonaemia in hyperglycaemic emergencies in COVID-19: a retrospective case series." *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 8.8 (2020): 660-663.Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 27–35
97. Moist, Louise. "Dapagliflozin reduced cardiorenal outcomes but not MACE in T2 diabetes with or at risk for atherosclerotic CVD." *Annals of internal medicine* 171.8 (2019): JC43.
98. World Health Organization – Diabetes country profiles. 2016
99. Selby, Joe V., et al. "High rates of co-occurrence of hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and diabetes mellitus in a large managed care population." *American Journal of Managed Care* 10.2; PART 2 (2004): 163-170.

100. Kayikçioğlu, Meral, and Lale Tokgözoğlu. "2016 Esc/Eas Guidelines For The Management Of Dyslipidaemias: What Is New?| Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 Esc/Eas Kilavuzu: Neler Değişti?." (2017).
101. Li, Dandan, et al. "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* 29.5 (2020): 582-590.
102. Aso, Y. Kato, K. Sakurai, S. Kishi, H. Shimizu, M. Jojima, T. & Usui, I. (2019). Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *International journal of clinical practice*, 73 (5), e13335.
103. Sano, M, Takei, M. Shiraishi, Y. & Suzuki, Y. (2016). Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *Journal of clinical medicine research*, 8 (12), 844.
104. Birnbaum, Y., Bajaj, M., Yang, H. C., & Ye, Y. (2018). Combined SGLT2 and DPP4 inhibition reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic nephropathy in mice with type 2 diabetes. *Cardiovascular drugs and therapy*, 32 (2), 135-145.
105. Kohan, D. E., Fioretto, P., Johnsson, K., Parikh, S., Ptaszynska, A., & Ying, L. (2016). The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *Journal of nephrology*, 29 (3), 391-400.
106. Thomas, Merlin C., and David ZI Cherney. "The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure." *Diabetologia* 61.10 (2018): 2098-2107.
107. Nespoux, J., & Vallon, V. (2020). Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 29 (2), 190-198
108. Hasan İlkova, Taner Damcı, Zeynep Oşar Siva et al, The Relation of Changes in Prescribing Patterns of Anti-diabetic Drugs and HbA1c Levels Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Analysis of Studies From the the Past 20 Years in Turkey; Turk Jem 2011; 15: 77-105

109. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2:691–700.
110. Feng, M., Lv, H., Xu, X., Wang, J., Lyu, W., & Fu, S. (2019). Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 98 (30).
111. van Bommel, E. J., Muskiet, M. H., Tonneijck, L., Kramer, M. H., Nieuwdorp, M., & van Raalte, D. H. (2017). SGLT2 inhibition in the diabetic kidney—from mechanisms to clinical outcome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12 (4), 700-710
112. Eren, M. A., Cindoğlu, Ç., Gökçe, B. D., Gökçe, A., & Sabuncu, T. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Dapagliflozin Tedavisinin Trombosit Fonksiyonları ve İnflamasyon Üzerine Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 45 (3), 291-294.
113. Wu, J. H., Foote, C., Blomster, J., Toyama, T., Perkovic, V., Sundström, J., & Neal, B. (2016). Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 4 (5), 411-419.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-20-347

347-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nden “Sodyum-Glukoz Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörlerinin Renal Tübül Üzerine Etkisi” konulu çalışma Dilekçeye istinaden Araştırma Protokolünde hasta sayısının revize edilmesi incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

23/12/2020

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

EK-2: Sağlık Bilimler Üniversitesi Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 27/08/2020-E.29001



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 86241737-100
Konu : Dr.Oğuz ÖZTÜRK'ün Tez Konusu Hk.

ANKARA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 26/08/2020 tarihli Dr.Oğuz ÖZTÜRK'ün Tez Konusu Hk. konulu ve 28722 sayılı yazı,

İç Hastalıkları Kliniği asistanlarından Dr. Oğuz ÖZTÜRK'ün tez konusu onay formu ilgi yazınız ile alınmış olup, söz konusu tez çalışması Dekanlığımızca uygun görülmüştür.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı : Oğuz ÖZTÜRK

Doğum Yeri ve Tarihi :

Uyruğu : T.C.

Medeni Durumu : Bekâr

İletişim Adresi :

Telefon :

E-posta Adresi :

Yabancı Dil : İngilizce, Almanca

II- Eğitimi

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (2004-2008)

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

III- Ünvanları

2017- Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (2016)

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2017)

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2017-2019)

Ankara Şehir Hastanesi (2019-)