



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA DAPAGLİFLOZİNİN
BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Burak BAĞCI

ORCID ID: 0000-0001-8303-6804

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özkan ULUTAŞ

MALATYA-2022



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA DAPAGLİFLOZİNİN
BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Burak BAĞCI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özkan ULUTAŞ

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Diyabetes Mellitus tanımı ve tarihi	3
2.1.2. Diyabetes Mellitus patogenezi	4
2.1.3. Diyabetes Mellitus etyolojisi	4
2.1.4. Diyabetes Mellitus epidemiyolojisi	5
2.1.5. Diyabetes Mellitus tanı kriterleri	8
2.1.6. Diyabetes Mellitus'ta klinik bulgular	9
2.1.7. Diyabetes Mellitus komplikasyonları	10
2.1.8. Diyabetes Mellitusta tedavi yaklaşımları	14
2.1.9 SGLT 2 İnhibitörleri.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4.BULGULAR.....	27
4.1.Tanımlayıcı Bulgular	27
4.2. Hasta gruplarında 0. ve 6. aylarda GFR, MET/Cre oranı ve LDL ortalamalarının karşılaştırılması	30
4.3. Dapagliflozin ve kontrol hasta gruplarında zamana göre kan ve idrarda belirli böbrek değerlerinin karşılaştırılması.....	31
4.4. Dapagliflozin ve kontrol hasta gruplarında zamana göre HbA1c, trigliserid, HDL ortalamalarının karşılaştırılması	32
4.5. Dapagliflozin ve kontrol hasta gruplarında 0. aylardaki ve 6. aylardaki GFR ve LDL değerlerinin karşılaştırılması	33
4.6. Dapagliflozin ve kontrol hasta gruplarında 0. aylardaki ve 6. aylardaki idrar ve kan tetkiklerinde böbrek değerlerinin karşılaştırılması.....	34

4.7. Dapagliflozin ve kontrol grubu hasta gruplarında TİT'nde glukoz olma, TİT'nde eritrosit, TİT'nde lökosit ve protein olma sıklıklarının karşılaştırılması	36
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR	49
EK 1. ETİK KURUL ONAYI	56



TEŞEKKÜR

Tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Özkan ULUTAŞ ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, medikal ve paramedikal konularda eğitimime katkı sunan bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum bütün asistan arkadaşlarıma, intörn hekim arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı personeline teşekkür ederim.

Hayatımın başlangıcından itibaren her daim yanımda olan, beni yetiştiren, hakkını ödeyemeyeceğim anneme, babama, kardeşlerime, her koşulda arkamda duran, sabırlı, mütevazı yol arkadaşım eşim Özlem Çoban BAĞCI'ya, hiçbir zaman elini bırakmayacağım, hayatıma anlam katan kızım Cemre'ye teşekkür ederim.

Mehmet Burak BAĞCI

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. 20-79 yaş erişkinlerde 2021 ve 2045 yılları Uluslar arası Diyabet Federasyonu bölgelerine göre diyabetli kişi sayısı (milyon), diyabet prevalansı (%), standardize diyabet prevalansı (%).	6
Tablo 2.2. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.	8
Tablo 2.3. Diyabetik nefropatide albüminüri.	12
Tablo 2.4. Glisemik kontrol hedefleri.	15
Tablo 2.5. Kan lipid kontrol hedefleri.	15
Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri ve tam idrar tetkiki özellikleri	27
Tablo 4.2. Kontrol grubu olarak alınan ve diğer oral antidiyabetik ilaçları kullanan hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı.	28
Tablo 4.3. Hastaların yaş ve HbA1c değerlerinin ortalamaları	28
Tablo 4.4. Hastaların 0. ve 6. aylarda idrarda protein (spot MTP), idrarda kreatinin (spot Cre), idrarda protein/kreatinin oranı (spot MTP/ spot Cre) ve TİT dansitesi değerlerinin ortalamaları.	28
Tablo 4.5. Hastaların 0. ve 6. aylarda kan tetkiklerinde bakılan BUN, kreatinin, GFR, ürik asit değerlerinin ortalamaları.	29
Tablo 4.6. Hastaların 0. ve 6. aylarda C peptit, trigliserid (TG), LDL ve HDL değerlerinin ortalamaları.	29
Tablo 4.7. Hasta gruplarının yaş ve 0. ay HbA1c ortalamalarının karşılaştırılması.	30
Tablo 4.8. Hastaların ilaç gruplarındaki cinsiyet dağılımının karşılaştırılması	30
Tablo 4.9. Hasta gruplarının zamana göre 0. ve 6. aylarda GFR değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.	30
Tablo 4.10. Hasta gruplarının zamana göre 0. ve 6. aylarda idrarda MTP/Cre oranlarının değişiminin incelenmesi.	31
Tablo 4.11. Hasta gruplarının zamana göre 0. ve 6. aylarda LDL değerlerinin değişiminin incelenmesi.	31
Tablo 4.12. Dapagliflozin kullanan hasta grubunda tekrarlayan ölçümlerde 0. ve 6. ayda idrar ve kan tetkiklerinde böbrek değerlerinin ortancalarının	

karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.13. Kontrol hasta grubunda tekrarlayan ölçümlerde 0. ve 6. ayda idrar ve kan tetkiklerinde böbrek değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması	32
Tablo 4.14. Dapagliflozin kullanan hasta grubunda 0. ve 6. ayda kan tetkiklerinde HbA1c, trigliserid (TG), HDL değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.15. Kontrol hasta grubunda 0. ve 6. ayda kan tetkiklerinde HbA1c, trigliserid (TG), HDL değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.16. Hasta gruplarında 0. ay GFR değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.17. Hasta gruplarında 0. ay LDL değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.18. Hasta gruplarında 6. ay GFR değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.19. Hasta gruplarında 6. ay LDL değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.20. Hasta gruplarında 0. ayda idrar ve kan tetkiklerinde SPOT MTP, SPOT kreatinin, MTP/Cre oranı, kreatinin, BUN, ürik asit değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.21. Hasta gruplarında 6. ayda idrar ve kan tetkiklerinde SPOT MTP, SPOT kreatinin, kreatinin, BUN, ürik asit değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.22. Hasta gruplarında TİT'te 0. ayda glukoz olma sıklığının karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.23. Hasta gruplarında TİT'te 6. ayda glukoz olma sıklığının karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.24. Hasta gruplarında TİT'te 0. ayda eritrosit olma sıklığının karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.25. Hasta gruplarında TİT'te 6. ayda eritrosit olma sıklığının karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.26. Hasta gruplarında TİT'te 0. ayda lökosit olma sıklığının karşılaştırılması.....	38

Tablo 4.27. Hasta gruplarında TİT’te 6. ayda lökosit olma sıklığının karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.28. Hasta gruplarında TİT’te 0. ayda protein olma sıklığının karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.29. Hasta gruplarında TİT’te 6. ayda protein olma sıklığının karşılaştırılması.....	39



KISALTMALAR LİSTESİ

ACEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzimi inhibitörü
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
APG	: Açlık plazma glukozu
ARB	: Anjiyotensin reseptör bloker tedavisi
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BUN	: Kan üre azotu
CANTATA-SU	: Sülfonilüreye karşı Canagliflozin Tedavisi ve Araştırma Analizi- Canagliflozin Treatment And Trial Analysis versus Sulphonylurea
DALY	: Disability Adjusted Life Years-Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılları
DECLARE-TIMI	: Tip 2 Diyabette Dapagliflozin ve Kardiyovasküler Sonuçlar-Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DPP-IV inhibitörü	: Dipeptil Peptidaz IV inhibitörleri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
eGFR	: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı
EMPA-REG OUTCOME	: Empareg Sonlanım Çalışması-Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1	: Glukagon benzeri peptit 1
HbA1C	: Glikozillenmiş hemoglobin
HCT	: Hematokrit
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
KB	: Kan basıncı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MODY	: Gençlerde görülen erişkin tip diyabet
MTP/Cre oranı	: Protein/kreatinin oranı
MTP	: Mikroprotein
NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PG	: Plazma glukoz
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör-γ
PPG	: Postprandiyal plazma glukoz

SGLT-2	: Sodyum glukoz taşıma proteini-2
Spot Cre	: İdrarda kreatinin
Spot MTP	: İdrarda protein
Spot MTP/ Spot Cre	: İdrarda protein/kreatinin oranı
SUR1	: Sülfonilüre reseptörü
TBT	: Tıbbi Beslenme Tedavisi
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri Çalışması
TİT	: Tam idrar tetkiki
TG	: Trigliserid
TURDEP- I	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması



ÖZET

Diyabetik Nefropatili Hastalarda Dapagliflozinin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisinin Araştırılması

AMAÇ: Araştırmada diyabet hastalığı tanısı olup glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerine göre diyabetik nefropati evrelerine göre evre 0, hipertrofik nefropatisi olan, evre 1, evre 2 ve evre 3 olan hastalardan SGLT-2 inhibitörü (dapagliflozin) kullanan ve oral antidiyabetik tedavi alan hastalar iki gruba ayrılarak bu hastaların böbrek fonksiyonlarının ve takiplerinde rutin bakılan bazı değişkenlerin 0. ve 6. ayda değişimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırma retrospektif olarak planlanmış bir araştırma olup veriler 2018 Ocak- 2021 Aralık ayları asında Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine başvurmuş olan hastaların mevcut olan kayıtlarından sağlanmıştır. Araştırmaya alınma kriterlerini karşılayan dapagliflozin ve diğer oral antidiyabetik ilaç gruplarından kullanan (kontrol grubu olarak) 94 hasta araştırmaya alınmıştır. Hastaların GFR, kreatinin, MTP/Cre oranı (protein/kreatinin oranı), MTP (protein), kan üre azotu (BUN), ürik asit gibi böbrek fonksiyon testleri ile Hba1c, c-peptid, lipid paneli, TİT (tam idrar tetkiki) testinde glukoz, lökosit, eritrosit, protein olma durumlarının 0. ve 6. aylardaki değişimleri karşılaştırılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı ile yapılmıştır.

BULGULAR: Araştırmaya alınan hastaların %50,0'ı erkek, %50,0'ı kadın olup ortalama yaşı $59,28 \pm 9,12$ idi. Araştırmaya alınan hastaların %56,4'ü dapagliflozin, %43,6'sı SGLT-2 inhibitörü dışında diğer oral antidiyabetik ilaçları kullanmakta idi. Dapagliflozin kullanan hasta grubunda 6. aydaki GFR ortalamasının ($91,72 \pm 14,96$) 0. aydaki GFR ortalamasından ($87,64 \pm 14,79$) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kontrol hasta grubunda anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir. Dapagliflozin ve kontrol hasta gruplarında 0. ve 6. Aylardaki MTP/Cre ortalamaları, LDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

SONUÇ: Araştırmaya alınan hasta gruplarında dapagliflozin kullananların GFR ortalamasının zamanla arttığı, HbA1c ve trigliserid değerlerinin düşüş gösterdiği tespit edilmiştir. Dapagliflozin kullanan hasta grubunda SPOT MTP ve SPOT kreatinin değerleri ortancalarının 6. ayda düştüğü, kontrol grubunda ise anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. 0. ayda hasta gruplarındaki dapagliflozin kullananların GFR değeri ortalamasının kontrol grubundaki hastalardan anlamlı oranda daha yüksek olduğu, 6. ayda hasta gruplarında da GFR yüksekliğinin devam ettiği belirlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Dapagliflozin, Diyabetes Mellitus, Diyabetik nefropati

ABSTRACT

Investigation Of The Effects Of Dapagliflozin On Kidney Functions In Patients With Diabetic Nephropathy

OBJECTIVE: In the study, patients who were diagnosed with diabetes mellitus and were treated with SGLT-2 treatments (dapagliflozin) and received oral antidiabetic therapy from patients with stage 0, hypertrophic nephropathy, stage 1, stage 2 and stage 3 according to the diabetic nephropathy stages according to the GFR (glomerular filtration rate) value divided into two groups and it was aimed to analyze the changes in the kidney functions of these patients through some variables that are routinely checked in the follow-ups at 0 and 6 months.

MATERIALS AND METHODS: The research is a retrospectively planned study and the data were obtained from the existing records of the patients who applied to the Malatya İnönü University Faculty of Medicine Endocrinology outpatient clinic between January 2018 and December 2021. 94 patients who met the inclusion criteria and used dapagliflozin or other oral antidiabetic drug groups (determined as the control group) were included in the study. Renal function tests such as GFR, creatinine, MTP/Cre ratio (protein/creatinine ratio), MTP (protein), BUN (blood urea nitrogen), uric acid, and Hba1c, c-peptide, lipid panel, glucose in full urinalysis, leukocyte, erythrocyte and protein status at 0 and 6 months were compared. Analyzes were made with the SPSS 22.0 program.

RESULTS: 50.0% of the patients included in the study were male and 50.0% were female, with a mean age of $59,28 \pm 9,12$. %56,4 of the patients included in the study use dapagliflozin, 43.6% use oral antidiabetic drugs other than SGLT-2 inhibitors. In the patient group using dapagliflozin, the mean GFR at 6 months (91.72 ± 14.96) was found to be statistically significantly higher than the mean GFR at 0 months (87.64 ± 14.79). It was determined that there was no significant change in the control patient group. There was no statistically significant difference between the mean of MTP/Cre and LDL at 0 and 6 months in dapagliflozin and control patient groups.

CONCLUSION: In the patient groups included in the study, it was determined that the average GFR of those using dapagliflozin increased over time, and the HbA1c and triglyceride values decreased. It was observed that the median of SPOT MTP and SPOT creatinine values in the patient group using dapagliflozin decreased at 6 months, while there was no significant change in the control group. It was determined that the mean GFR values of those using dapagliflozin in the patient groups at the 0th month were significantly higher than the patients in the control group, and the GFR continued to be elevated in the patient groups at the 6th month.

KEYWORDS: *Dapagliflozin, Diabetes Mellitus, Diabetic nephropathy*

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) hastalığı, vücutta insülin hormonu eksikliği veya etki mekanizmasındaki bozukluklar sonucunda karbonhidrat, yağ ve proteinlerden faydalanımın yeterli düzeyde gerçekleşemediği kronik seyreden ve uzun süreli bakım gerektiren bir hastalıktır. Akut ve kronik komplikasyonlarından korunabilmek için tedavinin etkili ve klinik olarak hastaya uygun olması önem taşımaktadır (1).

Diyabet hastalığı nedeniyle gerçekleşen ölümlerin dünyada ilk 10 sıralama içerisinde yer aldığı bilinmektedir. Kronik, bulaşıcı olmayan hastalıklardan ölümler içinde diyabet hastalığı nedeniyle gerçekleşen ölümler %80,0'ından çoğunu oluşturmaktadır (2). Diyabet hastalığı nedeniyle gerçekleşen ölümlerin nedenleri diyabet hastalığının kendisi, renal hastalık, koroner kalp hastalığı ve iskemik inme olarak raporlanmıştır (3).

Diyabetik nefropati, diyabet hastalığının kronik komplikasyonları arasında yer almaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nefropatiye neden olmaktadır. Son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli nedenlerinden biri olarak geçmektedir. Diyabetik nefropatide proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarındaki progresif azalma karakteristik olarak gerçekleşmektedir. Nefropati gelişimi açısından Tip 1 DM hastalarının tanıdan beş yıl sonra yılda en az bir kez, Tip 2 DM hastalarının tanıdan itibaren yılda en az bir kez taramalarının yapılması önerilmektedir (4).

Böbrekte proksimal tübüldeki SGLT-2 (Sodyum glukoz taşıma proteini-2) kanalının inhibisyonu ile glukozüri görülmektedir ve bu mekanizma ile diyabet tedavisinde kullanılmak üzere SGLT-2 inhibitörleri geliştirilmiştir (5). 'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' olarak da adlandırılan SGLT-2 inhibitörlerinin geliştirilmesi sadece hipergliseminin tedavisinde değil aynı zamanda kardiyak ve renal koruma açısından da önemli adımlar atılmasını sağlamıştır (6). Ülkemizdeki eGFR<60 ml/dk (hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı) olan durumlarda glisemik kontrol üzerine etkili olmayacağı için dapagliflozin ve empagliflozin başlanmaması önerilmektedir. Empagliflozin, kardiyovasküler veya renal koruma amacı ile eGFR 45-60 ml/dk aralığında olduğu durumlarda doz azaltılmadan dikkatle kullanılabilir (4).

Bu araştırmada diyabet hastalığı tanısı olup GFR (glomerüler filtrasyon hızı) değerine göre diyabetik nefropati evrelerine göre evre 0, hipertrofik nefropatisi olan, evre 1, evre 2 ve evre 3 olan hastalardan SGLT-2 tedavileri (dapagliflozin ve empagliflozin) kullanan ve oral antidiyabetik tedavi alan hastalar üç gruba ayrılarak bu hastaların böbrek

fonksiyonlarının ve takiplerinde rutin bakılan bazı değişkenlerin 0. ve 6. ayda değişimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Diyabetes Mellitus tanımı ve tarihi

Diyabetes Mellitus (DM) hastalığı, vücutta insülin hormonu eksikliği veya etki mekanizmasındaki bozukluklar sonucunda karbonhidrat, yağ ve proteinlerden faydalanımın yeterli düzeyde gerçekleşmediği bir hastalıktır. Kronik olması nedeniyle uzun süreli bakım gerektirmektedir. Hastalığın akut ve kronik komplikasyonları hasta kişilerde gelişebilmekte ve yaşam yılı ile DALY (Disability Adjusted Life Years- Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılları) kayıplarına neden olabilmektedir. Yaşam yılı kayıpları ve DALY kayıplarının yanı sıra tedavi maliyetini de artıran diyabet hastalığının komplikasyonlarından korunabilmek için sağlık çalışanları ve hastaların eğitimi büyük önem taşımaktadır (7, 8).

Diyabet hastalığının tanımı Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından 1979 yılında ilk kez yapılmış olup 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sınıflandırması genişletilmiştir (9). DSÖ gruplamasında diyabet insülin bağımlı olan ve insülin bağımlı olmayan olarak iki klinik gruba ayrılmıştır (10). 1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) etyolojik bir sınıflama önermiş olup DSÖ'nün gruplaması olan insülin bağımlılığı yerine Tip 1 ve Tip 2 diyabet şeklinde diyabetin sınıflandırılmasını teklif etmiştir (11). Amerikan Diyabet Derneği tarafından 1997 yılında yayınlanan yeni tanı ve sınıflama kriterleri 1999'da DSÖ tarafından küçük bir revizyonla kabul edilmiştir. 2003 yılında ADA bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısına bir revizyon yapmıştır. 2006 yılında DSÖ ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) bir rapor yayınlamış ve 1999'da belirlenen kriterlerin korunmasını savunmuştur (7).

Diyabet, Yunanca diabetes ve mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Bu kelimeler "tatlı idrar yapma" durumunu ifade etmektedir. Cappodocia'lı Areateus tarafından milattan 200 yıl sonrasında hastalığa "diabetes" ismi verilmiştir. Milattan önce 1500'e kadar uzanan Mısır elyazmalarında 'Çok fazla idrar boşaltma' ile karakterize edilen bir hastalık olarak yer almaktadır. Eski Hintli doktor Sushruta ve cerrah Charaka (milattan sonra 400-500), daha sonra Tip I ve Tip II diyabet olarak adlandırılacak olan diyabet hastalığının iki türünün tanımını yapmıştır (12).

Tıp doktorası yapan Paul Langerhans 1869'da 'Langerhans adacıkları' olarak bilinen hücreleri tanımlamıştır. Langerhans adacıklarının salgısı olan ve kan şekerini

düşüren insülin hormonu ise Mayer ve Schaefer tarafından sırasıyla 1909 ve 1910'da keşfedilmiştir. 1889'da von Mering ve Minkowski köpekler üzerinde deney yaparken pankreotektomi nedeniyle, 1921'de Banting, Best ve Collip, pankreas kanalını bağlayarak ekzokrin pankreasın tahrip olmasıyla diyabet gelişimini gözlemlemiştir. Gelişen diyabet hastalığını köpeklerde insülin verilerek düzeldiğini gözlemlemiş ve insülin eksikliğinde diyabet gelişimini kesin olarak ortaya koymuşlardır (13).

Günümüzde kullanılan oral antidiyabetiklerin atası olan “Synthalin” 1926 yılında keşfedilmiştir. Sülfonilüre türevi ilaçlar ise diyabet hastalığı tedavisine Laubaiter'in 1942 yılında sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini keşfetmesiyle girmiştir. 1946 ile 1950 yıllarında uzun etkili insülinler ortaya çıkarılmıştır. 1973'te ileri derecede saf insülin bulunmuş olup bugünlerde DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) teknolojisi ile üretimi yapılan insülinlere öncülük etmiştir (14).

2.1.2. Diyabetes Mellitus patogenezi

İki patofizyolojik süreç diyabet hastalığı gelişimine neden olabilmektedir. Bunlardan ilki ve en önemlisi insülin sekresyonunda eksiklik olması durumudur. İkinci süreç ise insülin etki mekanizmasında bozukluk olması yani insülin direnci gelişmesi durumudur. Etki mekanizmasında bozukluk olması vücutta insülin sekresyonunda da artışa ve hiperinsülinemi durumuna neden olmaktadır. Genetik kalıtım, çevresel etkilenim gibi nedenlerle insülin direnci tetiklenebilmektedir (15, 16).

İnsülin hormonu kan şekeri, lipid ve protein düzeylerinin vücutta düzenlenmesinde görev yapmaktadır. İnsülin etkisini belirleyen üç büyük doku yağ doku, karaciğer ve kas dokusudur. İnsülinin endojen eksikliği arttığında bu üç dokuda çeşitli klinik durumlar gelişebilmektedir. Örneğin insülin eksikliğinde hastada görülen postprandiyal hiperglisemi, kas dokuda meydana gelen postprandiyal glukoz alımının bozulması nedeniyle gelişmektedir. İnsülin eksikliğinde karaciğer hepatik glukoneogenezi de bozulmakta ve hiperglisemik cevap gelişebilmektedir. Yağ dokuda ise aşırı bir yıkım olmakta ve keton üretimi ile diyabetik ketoasidoz tablosu oluşabilmektedir (16).

2.1.3. Diyabetes Mellitus etyolojisi

Diyabet hastalığı bir grup metabolik bozukluk sonucu oluşan hiperglisemi sonucunda oluşmaktadır. Hiperglisemiye neden olan patojenik sürece göre diyabet hastalığının sınıflaması yapılmaktadır. Tip 1 DM, insülin eksikliği ve ketozise eğilimi

olması ile karakterize iken en yaygın tip olan Tip 2 DM temel olarak vücutta insülin direnci gelişmesinden kaynaklanmaktadır. DM hastalığında değişken derecelerde insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve aşırı hepatik glukoz üretimi görülebilmemesinin yanı sıra obezite ile güçlü bir şekilde ilişkisi olduğu bilinmektedir. DM'nin diğer spesifik tipleri arasında genetik kusurların neden olduğu DM, ekzokrin pankreas hastalıkları (kronik pankreatit, kistik fibroz, hemokromatoz), endokrinopatiler (akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma, hipertiroidizm), ilaçlar (nikotinik asit, glukokortikoidler, tiazidler, proteaz inhibitörleri) ve gebelik de yer almaktadır. Bu monogenetik ve ikincil DM tiplerinin fenotipi tipik olarak Tip 2 DM'ye benzemektedir. DM hastalığının ciddiyeti, beta hücre işlev bozukluğunun derecesine ve mevcut insülin direncine bağlıdır (17).

Tip 1 DM, vücudun immün sisteminin insülin üreten pankreas beta hücrelerine saldırması sonucu gelişen otoimmünite temelinde bir hastalıktır. Beta hücrelerinde gelişen yıkımın sonucu olarak organizma ya çok az insülin salgılayabilir ya da hiç salgılayamaz. Daha çok çocukluk döneminde görülmekle birlikte her yaşta gelişebilmektedir. Tip 2 DM'de insülin direnci dokuların insüline cevaplarının azalması sonucunda oluşmaktadır. Doku cevabının yetersiz olması sonucunda insülin üretimi artmakta ancak vücutta etkisi olmadığı için görevlerini yerine getirememektedir (18).

2.1.4. Diyabetes Mellitus epidemiyolojisi

Diyabet, günümüzde endişe verici seviyelere ulaşan önemli bir sağlık sorunu olarak dünya çapında yarım milyardan fazla insanı etkileyen bir hastalıktır. Özellikle Tip 2 DM sıklığında obezite salgınına ve sedanter yaşam tarzının yaygınlaşmasına paralel olarak artış görülmektedir. Son yirmi yılda, DM'nin dünya çapındaki prevalansı tahmini 30 milyondan 400 milyon üzeri vakaya çıkarak 10 kattan fazla artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetin erişkin prevalansı yaşla birlikte artan nüfusun %7-11'i arasında değişmektedir (17).

Diyabet hastalığı prevalans ve insidansı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Bu epidemiyolojik farklılığın nedenleri arasında cinsiyet, genetik faktörler, çevresel faktörler, sosyoekonomik düzeylerdeki farklılıklar yer almaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2021 yılında dünyada Ortadoğu ve Kuzey Afrika ve Kuzey Amerika ve Karayipler bölgelerinde en yüksek diyabet prevalansı olduğunu belirlemiştir. 2045 yılında da bu durumun devam edeceği tahmin edilmiştir. Ülkemiz Avrupa bölgesinde yer almakta olup ülkemizin de içinde bulunduğu bölgede diyabet hastalığı prevalansı artışı

olacağı öngörülmüştür (Tablo 2.1). 2021 yılında 20-79 yaş arası diyabet hastalığı olan yetişkinlerin sayısının en fazla olduğu ülkeler Çin, Hindistan ve Pakistan olarak belirlenmiştir. 2045 yılında da dünyanın diğer ülkelerine kıyasla aynı sayısal üstünlüğü koruyacakları tahmin edilmiştir. 2021 yılında ülkeler arasında en yüksek karşılaştırmalı diyabet prevalansı oranları Pakistan (%30,8), Fransız Polinezyası (%25,2) ve Kuveyt'te (%24,9) bildirilmiştir. Pakistan'da %33,6, Kuveyt %29,8 ve Fransız Polinezyası %28,2'ye ulaşan rakamlarla, bu ülkelerin 2045 yılında en yüksek genel diyabet prevalansına sahip olacağı tahmin edilmiştir (18).

Tablo 2.1. 20-79 yaş erişkinlerde 2021 ve 2045 yılları Uluslararası Diyabet Federasyonu bölgelerine göre diyabetli kişi sayısı (milyon), diyabet prevalansı (%), standardize diyabet prevalansı (%)

Uluslararası Diyabet Federasyonun a göre bölgeler	2021			2045		
	Diyabetli i kişi sayısı (milyon)	Diyabet prevalan s (%)	Standardiz e Diyabet prevalansı (%)	Diyabetli i kişi sayısı (milyon)	Diyabet prevalan s (%)	Standardiz e Diyabet prevalansı (%)
DÜNYA	536.6	10.5	9.8	783.2	12.2	11.2
1 Ortadoğu ve Kuzey Afrika	72.7	16.2	18.1	135.7	19.3	20.4
2 Kuzey Amerika ve Karayipler	50.5	14.0	11.9	62.8	15.2	14.2
3 Güneydoğ u Asya	90.2	8.7	10.0	151.5	11.3	11.3
4 Batı Pasifik	205.6	11.9	9.9	260.2	14.4	11.5
5 Güney ve Orta Amerika	32.5	9.5	8.2	48.9	11.9	9.8
6 Avrupa	61.4	9.2	7.0	69.2	10.4	8.7
7 Afrika	23.6	4.5	5.3	54.9	5.2	5.6

2003 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmış olan Hane Halkı Araştırması'na göre 18 yaş ve üzerinde beyana dayalı olarak diyabet sıklığının %4,75 (kadınlarda %5,75; erkeklerde %3,42) olduğu bulunmuştur. 'Ulusal Hastalık Yüğü Çalışmasında ise diyabet prevalansı %5,0 olarak raporlanmıştır (19). 2009'da yayınlanan 'Türk Erişkinlerinde Kalp

Hastalıkları ve Risk Faktörleri Çalışması (TEKHARF) araştırmasına göre, Türkiye'de 35 yaş üstü nüfusta diyabet prevalansının %11,3 olduğu öngörülmüştür. Ülkemizde diyabet hastalığı olan popülasyonun 10-11 yılda ikiye katlandığı görülmüştür. Bozulmuş açlık glukozu insidansı erkek için %8,0, kadın için %11,9 olarak hesaplanmıştır (20).

1997-1998 yıllarında yapılmış olan ve 20 yaş üstünü kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması' (TURDEP-I) araştırmasına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise %6,7 bulunmuştur. Bu çalışmada ülkemizde yaşayan diyabet hastalarının %32,0'ının hastalığının farkında olmadıkları, tanılarının olmadıkları saptanmıştır (21).

2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığının %16,5'e ulaştığı görülmüştür. 2009 resmi Türk popülasyon araştırmasındaki yaş dağılımına göre standardize edildiğinde diyabet prevalansının %13,7 olduğu belirlenmiştir. Toplumun %7,5'inde diyabet hastalığı tanısı konulduğu, %6,2'sinin ise diyabet hastası olduğunu bilmediği görülmüştür. Diyabet hastası olan kişilerin yaklaşık yarısı hastalığının farkında olmayıp herhangi bir tedavi almamaktadır. TURDEP I'e göre diyabet hastası olduğunun farkında olmayan kişilerin yüzdesinin arttığı görülmüştür. 20 yaş üzeri kişilerin %28,7'sinin prediyabet olduğu saptanmıştır. Diyabet hastalığı olan ve prediyabeti olan hasta oranı toplamda %42,4'e ulaşmaktadır. TURDEP I ile karşılaştırıldığında TURDEP II araştırmasında, Türkiye'de 12 yıllık bir süreçte diyabet, prediyabet ve obezite prevalanslarında sırasıyla %90,0 (diyabetin yıllık artış hızı %6,5), %106,0 ve %40,0 oranında bir artış olduğu görülmektedir. Süreç içinde diyabet tanı kriterlerinin değişmesinden kaynaklanan diyabet prevalansı artışının %60,0 olduğu, sonuç olarak yıllık diyabet artış hızının %3,9 olacağı hesaplanmıştır (22).

IDF 2021 raporuna göre ülkemizde yaşa göre standardize edilmiş 20-79 yaş diyabet hastalığı prevalansının 14,5 (5,9-14,9), bozulmuş glukoz toleransı prevalansının 3,3 (2,9-3,6), bozulmuş açlık glukozu prevalansının 7,6 (3,8-8,4) olduğu, diyabet hastalığı nedeniyle yapılan sağlık harcamalarının ise kişi başı 4,658.2 Amerikan Doları olduğunu raporlamıştır. IDF ülkemizin 2045 yılında 13,4 milyon diyabet hastası ile tüm dünyadaki en sık diyabet görülen 10 ülke arasında yer alacağını öngörmüştür (18).

Diyabet hastalığının neden olduğu hastalık yükünün 1990 yılından 2017 yılına kadar olan dönemde oldukça fazla arttığı belirlenmiştir. 2017 yılında diyabetle ilişkili küresel insidansının 22,9 milyon, prevalansının 476,0 milyon, ölümlerin 1,37 milyon ve engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılları (DALY) kaybının 67,9 milyon olduğu

belirlenmiş olup, 2025 yılında insidansın 26,6 milyon, prevalansın 570,9 milyon, ölümlerin 1,59 milyon ve DALY kaybının 79,3 milyon olacağı tahmin edilmiştir (8).

2021 yılında tüm dünyada 20-79 yaş arası diyabet hastalığı olan neredeyse iki yetişkinden birinin (%44,7; 239,7 milyon) durumlarından habersiz olduğu bulunmuştur. Komplikasyonları önlemek veya geciktirmek, erken ölümden kaçınmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için diyabetli kişilerin mümkün olduğunca erken teşhis edilmesi önem taşımaktadır. Diyabet tanısı geç konulan kişilerde daha fazla diyabet komplikasyonu gelişmesi nedeniyle daha fazla sağlık hizmeti kullanılması hali hazırda baskı altında olan sağlık sistemlerine ek bir yük getirmektedir (18).

2.1.5. Diabetes Mellitus tanı kriterleri

Diyabet hastalığı ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklarda kullanılan güncel tanı kriterleri aşağıdaki tabloda yer almaktadır (Tablo 2.2) (7).

Tablo 2.2. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + YRG	
APG (≥ 8 sa açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.sa gr PG(75 glukoz)	≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl	-	-	-	-
HbA1c	$\geq 6,5$ mmol/mol (≥ 48)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikâr DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Diyabet hastalığı şüphesi olan kişiye kandan açlık plazma glukozu, plazma glukozu veya HbA1c ölçümü ile tanı konulması mümkün olmaktadır. Tanının tetkik tekrarlama ile doğrulanması çok ağır semptomatik olgular dışında istenmektedir. İki farklı tanı testinde sonuç uyumsuzluğu olması durumunda eşik değerin üzerinde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç tanı kriterlerini karşılıyor ise diyabet tanısı konulmalıdır. Rasgele yapılan plazma glukozu ölçümünde 200 mg/dl ve üzerinde değerler olması haline diyabet semptomları da eşlik ediyorsa diyabet hastalığı teşhisi konulmaktadır. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) aşikâr diyabet tanısı konulmamış ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda diyabet tanısında kullanılmaktadır. OGTT hem diyabet tanısında hem de diyabet ve prediyabet taramasında önemli bir rol oynamaktadır.

APG (açlık plazma glukozu) daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olmasıyla OGTT'den daha sık tercih edilse de prediyabet veya diyabetin tespitinde OGTT daha duyarlı bir test olarak geçmektedir. Diyabet hastalığında belirgin klinik semptomlar gelişmesi nedeniyle OGTT yerine APG ile tanı konulması mümkün olmaktadır. Venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile yapılan ölçümler tanı için kullanılan tetkiklerin sınır değerlerinde baz alınmaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri venöz kandan daha düşük sonuçlar vermektedir. Bu nedenle son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların plazma glukoz (PG) düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyinin venöz plazmadaki düzeye eşit olduğunu ancak toklukta kapiller kanda glukoz düzeyinin plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük olduğunu kabul etmektedir. Kişinin kan hematokrit (Hct) değerine bağlı olarak bu fark değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 2011 yılında, kanda ölçülen HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir. Hemoglobino-pati durumlarında diyabet tanısı için interferens yapmayan bir HbA1c ölçüm yöntemi kullanılması ya da APG tanı kriteri dikkate alınması gerekmektedir. Orak hücreli anemi, gebelik (özellikle II. ve III. trimesterler), hemodiyaliz, yakın zamanda kanama geçirilmesi veya kan transfüzyonu yapılması ya da eritropoetin tedavisi gibi durumlarda plazma glukozu düzeylerine göre diyabet tanısı konulması uygun olmaktadır (7).

TURDEP II ve uluslararası toplumsal temelli çalışmalar, HbA1c'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre, kilo, bel çevresi, lipid ve kan basıncı (KB) yönünden daha olumsuz durumda olduklarını göstermiştir. Bu durum HbA1c testinin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesinde daha üstün olduğunu düşündürmektedir (22).

2.1.6. Diyabetes Mellitus'ta klinik bulgular

Diyabet hastalığında sıklıkla görülen septomlar poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri olup daha az rastlanan klinik semptomlar bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı infeksiyonlar, tekrarlayan mantar infeksiyonları, kaşıntı gibi semptomlardır (7). Tip 1 DM'ta aşırı susama, sık idrara çıkma, halsizlik, sürekli açlık, ani kilo kaybı, görmede bulanıklık ve diyabetik ketoasidoza bağlı karın ağrısı görülebilmektedir. Tip 2 DM'ta da semptomlar benzer

olabilmekte ancak bazen semptom vermeden de seyredebilmektedir. Bu nedenle çoğu zaman çoğu hastada kaç yıldır Tip 2 DM hastalığı olduğu tam olarak tespit edilememektedir (18). Diyabet hastalığı sınıflaması dört klinik tip olarak yapılmıştır. Bunlar tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik (sekonder) diyabet tipleridir.

Primer diyabet hastalığı çeşitleri:

- Tip 1 diyabet
- Tip 2 diyabet
- Gestasyonel diyabet

Sekonder diyabet hastalığı çeşitleri:

- Gençlerde görülen erişkin tip diyabet (MODY)
- Pankreas hastalıklarına sekonder diyabet
- Transplantasyona sekonder diyabet olarak ayrılmıştır (18).

2.1.7. Diabetes Mellitus komplikasyonları

Diyabet hastalığından ölümler tüm dünyada ilk 10 sıralama arasında yer almaktadır. Bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %80'inden fazlası diyabet hastalığı nedeniyle gerçekleşmektedir (2). Yapılan bir araştırmada diyabet hastalığı olan kişilerde tüm nedenlerden ölüm riskinin 1,89 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu ölüm nedenleri diyabet hastalığının kendisi, renal hastalık, koroner kalp hastalığı ve iskemik inme olarak raporlanmıştır (3). Diyabet hastalığı olan kişilerde enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalık, felç, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı ve kanserden ölümlerin artan ölüm oranlarının nedenleri olduğu görülmüştür (23,24). Diyabet hastalığında uygulanan tedaviler ve bireysel bakımın desteklenmesi yaşam süresinin uzatılmasına katkıda bulunmuş olmasına rağmen diyabet hastalığı sağlığa göre ayarlanmış yaşam beklentisini azaltan en sık ikinci etki olarak önemini korumaya devam etmektedir (25).

Diyabet hastalığı olan kişilerde hastalığın kişideki seyrine göre akut ve/veya kronik komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Akut komplikasyonlar:

Diyabetik ketoasidoz

Görece insülin eksikliği

İnsülin gereksiniminde artış nedeniyle (enfeksiyonlar, travma, yanık, akut miyokard infarktüsü, Serebrovasküler olay, Emosyonel stres, Genel anestezi gerektiren cerrahi müdahale, gebelik 3.trimestr, gastrointestinal kanama, pankreatit, pulmoner emboli gibi nedenlerle)

İlaç ve endokrin nedenlerle (steroid kullanımı, cushing sendromu, hipertiroidizm, feokromasitoma, akromegali, tiyazid grubu diüretiklerin kullanımı sonucu)

Hiperglisemik Dehidratasyon Sendromu (Hiperosmolar Hiperglisemik Durum)

Diyabetik ketoasidoz ve Hiperglisemik Dehidratasyon Sendromu tedavisi sırasında gelişebilecek komplikasyonlar (hipokalemi, hiperkalemi, beyin ödemi, pulmoner ödem, pulmoner emboli, aspirasyon, hipokalsemi, inme vb)

Hipoglisemi

Kronik komplikasyonları:

Diyabetik nöropati

Diyabet hastalığının en yaygın görülen komplikasyonu diyabete bağlı gelişen nöropatidir. Sinir sisteminde farklı bölgeleri etkilemektedir. Periferik etkilenimde görülen periferik nöropati subklinik, ağrılı, ağrısız veya fokal olarak seyredebilmektedir. Diyabetik nöropati gelişen hastaların yarısına yakınının asemptomatik olduğu akılda tutulmalıdır.

Diyabetik retinopati

Sinirlerdeki etkilenim sonucunda gelişen diyabetik retinopati ilerleyici, retinada hem yapısal hem fonksiyonel etkilenimlere neden olan bir komplikasyondur. Diyabet hastalığına yakalanan hasta sayısı arttıkça bu komplikasyonun görülme sıklığı da artmaktadır. Önlenebilir görme kaybı nedenleri arasında tüm dünyada ilk sıralarda yer almaktadır. Kan şekerinin ve serum lipid düzeyinin optimal kontrolü ile retinopati gelişimi ertelenebilmektedir.

Diyabetik nefropati

Diyabetik böbrek hastalığı diyabet hastalığının neden olduğu glomerül içi arteriyollerin hasarı sonucunda oluşmaktadır. Diyabet hastalığının mikrovasküler komplikasyonları arasında yer almaktadır. Son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli

nedenlerinden biri olarak geçmektedir. Diyabetik nefropatide proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarındaki progresif azalma karakteristik olarak gerçekleşmektedir. Tip 1 ve Tip 2 DM için mikroalbuminüri ve makroalbuminüri prevalansının yaklaşık %30,0-35,0 arasında olduğu belirlenmiştir. Nefropati gelişimi açısından Tip 1 DM hastalarının tanıdan beş yıl sonra yılda en az bir kez, Tip 2 DM hastalarının tanıdan itibaren yılda en az bir kez taramalarının yapılması önerilmektedir. Spot idrar örneğinde albumin kreatinin oranı ve tahmini glomerüler filtrasyon oranının belirlenmesi ile tarama yapılmaktadır. Üriner albumin >300 mg/g veya tahmini glomerüler filtrasyon oranı 30-60 ml/dk/1.73m² olan diyabet hastalarının tedavisinin değerlendirilip güncellenmesi açısından yılda 2 kez izlenmesi uygun bulunmuştur. Diyabetik böbrek hastalığında görülen en erken belirti albuminüri olarak geçmektedir. Organizmadaki albumin atılımındaki değişkenlik nedeniyle 3-6 ay içerisinde bakılan 3 idrar tetkikinden 2 veya daha fazlasında persistan albuminüri >300 mg/24 saat veya >20 µg/dk olması ile seyreden klinik duruma diyabetik nefropati denilmektedir. Diyabetik nefropatide görülen albuminüri durumları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2.3) (4).

Tablo 2.3. Diyabetik nefropatide albuminüri

Klinik Durum	Spot idrarda albumin kreatinin oranının ^{1,2}
Normoalbuminüri	< 30 mg/g kreatinin
Albuminüri	≥30 mg/g kreatinin
Mikroalbuminüri (İlımlı Artmış Albuminüri)	30-300 mg/g kreatinin
Makroalbuminüri (Şiddetli Artmış Albuminüri)	>300 mg/g kreatinin

1: Albumin atılımındaki değişkenlik nedeniyle herhangi bir kategori için 3-6 ay içerisinde bakılan 3 idrar örneğinden 2'sinde aynı kategoride anormal sonuç elde edilmelidir.

2: Son 24 saatte egzersiz, enfeksiyon, ateş, konjestif kalp yetersizliği, belirgin hiperglisemi ve belirgin hipertansiyon yüksek albumin atılımına neden olabilir ve yanlış sonuç verebilir.

Diyabetik nefropati durumunda 24 saatlik idrarda 500 mg'dan daha fazla protein tespit edilebilmektedir. Bazı durumlarda (ağır egzersiz, fazla proteinli gıda alımı, üriner enfeksiyon, hamilelik, diyabetik koma, kontrolsüz hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi) böbrekten albumin atılımı artmaktadır. Klinik nefropatide daha belirgin ve albumin dışı serum proteinleri de idrarla atılmaktadır. Bu durum tedavi edilmezde 7 yıl içerisinde terminal dönem böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilmektedir (26).

Diyabetik nefropati evreleri:

Evre 1 (Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi): Diyabet hastalığı tanısı alan kişide tanı anında mevcut olan evredir. Böbrekte hipertrofi ve hiperfiltrasyon durumları bulunmaktadır. GFR’de %20,0-40,0 oranlarında artış görülebilmektedir ($GFR > 135 \text{ ml/dk/1,73m}^2$). İdrarda albümin atılımı egzersiz ile artmaktadır. Böbrek ultrasound unda böbreklerin hipertrofik olduğu tespit edilebilmektedir. Glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma meydana gelmektedir.

Evre 2 (Sessiz Dönem): Bu evrede klinik bulgu bulunmamaktadır. 10-15 yıl arasında sürebilmektedir. GFR başlangıçta yüksek olup hiperfiltrasyon devam etmektedir ancak zamanla bu bulgular da normale dönmektedir. İdrar albümin atılımı normal düzeyde gerçekleşmektedir. Kan basıncı da normal düzeylerde seyretmektedir. Bazal membranda nonspesifik kalınlaşma olduğu ve fraksiyonel mezengial volümde artış olduğu sitomorfometrik çalışmalar ile gösterilmiştir. Kişinin glisemik kontrolünün bu evrede optimum sağlanması ile GFR’nin azaldığı gösterilmiştir.

Evre 3 (Mikroalbuminüri Gelişimi): Mikroalbuminüri bu evrede sürekli olarak görülmektedir. Diyabet hastalığının başlangıcından 6 ile 15 yıl sonraki süreçte bu evreye gelinmektedir. 24 saatte idrarda albumin atılım hızı 30-300 mg olarak kayıt edilmektedir. Mikroalbuminüriye kan basıncında hafif bir yükselme eşlik etmektedir. GFR bu evrede yüksek veya normal seyretmektedir. Daha az sıklıkla GFR’de düşme de görülebilmektedir. Bu evre 1 ile 20 yıl arasında sürebilmektedir. Kan şekerinin iyi düzeyde kontrol edilmesi, proteinden kısıtlı diyetle beslenme, antihipertansif kullanımı (özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokerleri grubu) klinik nefropati oluşum sürecini geciktirebilmektedir.

Evre 4 (Aşıkâr Nefropati Dönemi): Üçüncü evrenin ardından geri dönüşümsüz bir şekilde bu evre gelişmektedir. Hastalık seyrinde ortalama olarak 17. yılda bu evrenin gelişimi görülmektedir. Doku boyutundaki değişimler belirgin olup hipertansiyon kliniği hastada yerleşiktir. Proteinüri $>0,5 \text{ gr/gün}$ düzeyinde gerçekleşmektedir. Her yılda proteinüri %15-40 artmakta, GFR ise ayda ortalama 1 ml/dk azalmaktadır. Hipertansiyon ile GFR azalması korelasyon gösterdiğinden antihipertansif tedavi ile GFR’deki azalma hızı %60 azaltılabilmektedir. GFR’deki azalmanın önlenmesi ile üremi gelişimi ertelenebilmektedir. Bu evrede glomerüllerde skleroz belirgin olarak izlenmektedir.

Evre 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği): Hastanın klinik tablosu son dönem böbrek yetmezliğidir. Sürekli proteinürinin yedinci yılında son dönem böbrek hastalığı

oluşmaktadır. Üre ve kreatinin yüksekliğin ağır hipertansiyon eşlik etmektedir. Sıvı retansiyonu ile ödem de görülmektedir. Bu evrede önerilen tedavi hemodiyalizdir.

Diyabetik ayak

Diyabet hastalığında etkilenen periferik sinirlerden alt ekstremitte sinirlerinde motor, duysal ve otonom nöropati gelişmesi sonucunda ayak deformiteleri, biyomekanik anormallikler, koruyucu duyunun kaybı ile terlemenin azalması kuru deri ve kallus oluşumu izlenebilmektedir. Tekrarlayan ve küçük travmalarda dahi kallus yapısı nedeniyle cilt altı kanamalar oluşabilmektedir. Bu cilt altı kanamalar ayak ülserleri oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Oluşan ülserli ayak yapısına diyabetik ayak adı verilmektedir.

Diyabet hastalarında ağız ve diş sağlığı sorunları

Diyabet hastalığı olan kişilerde tükürük bezlerinde büyüme, tükürük glukoz seviyesinde artış, ağız kuruluğu, tat alma bozukluğu, glossadynia, dili etkileyen lezyonlar (median rhomboid glossit, coğrafik dil, fibroma, lökoplaki, psödomembranöz glossit), diş çürüğünde artış, periodontal hastalıklarda artış, dişeti hiperplazileri, hiperkeratoz, eritroplaki, lökoplaki, rekürren periodontal apseler, ataşman ve kemik kaybı, yanan ağız sendromu, fibramatöz gelişimler, herpetik lezyonlar, ülserasyon varlığı, oral liken planus, oral kandidiyazis ve yara iyileşmesinde gecikme gibi sorunlarla karşılaşılabilir (4).

2.1.8. Diyabetes Mellitusta tedavi yaklaşımları

Diyabet hastalığı tüm dünyada milyonlarca kişinin etkilendiği kronik olarak seyreden bir hastalıktır. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarının tedavisinde yeni tedaviler geliştirilmekte olup mevcut tedavilerin etki ve yan etki profilleri araştırılmaya devam edilmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda immünoloji, moleküler biyoloji ve immünoterapiye yönelik tedavi yaklaşımları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Tip 2 DM hastalarında tedavide glisemik kontrolün yanı sıra makrovasküler hastalık gelişiminin önlenmesi de hedeflenmektedir. Diyabet hastalığının her aşamasında yaşam tarzı risk faktörleri arasında yer alan obezite ve sağlıksız beslenme, hareketsiz yaşam ve sigara kullanımının tedavide değişiminin hedeflenmesi oldukça büyük bir önem taşımaktadır (27).

DM tedavisinde hedeflenen değerler

Erişkin ve gebe diyabet hastaları için hedeflenen kontrol değerleri tüm dünyada geniş bir çapta kabul edilmiş olup aşağıdaki tabloda yer almaktadır (Tablo 2.4). Hedeflenen glisemik değerlerin kişiye özelleştirilmesi önem taşımaktadır. Diyabet kontrolü yapılamayan, kontrolde zorlanılan hastalarda daha geniş sınırlarda glisemik kontrolünün hedeflenmesi daha uygun olmaktadır (4).

Tablo 2.4. Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef
HbA1C	≤ 7 (53 mmol/mol)
APG ve öğün ncesi PG	80-130 mg/dl
2.st PPG	<160 mg/dl

(APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz)

Diyabet hastalarında kan basıncının takibi mevcut damar hasarının kontrolü ve multiorgan etkileniminin kontrolü açısından önem taşımaktadır. Hedef kan basıncı 130/80 mmHg altı olarak geçmektedir (28).

Metabolik sendrom veya Tip 2 DM olgularında aterojenik dislipidemi durumu sıklıkla görülen bir lipid bozukluğu olarak geçmektedir. Bu nedenle diyabet hastalarının mutlaka lipid profili açısından da değerlendirilmesi gerekmektedir. Glisemik kontrolü iyi olan Tip 1 DM hastalarında lipid düzeyleri de normal düzeyde seyretmektedir. Tip 2 DM hastalarında geleneksel olarak beklenen değerler LDL kolesterol için diyabet olmayan kişilerin değerleri ile benzer iken trigliserid düzeylerinin daha yüksek olması, HDL kolesterol düzeylerinin ise daha düşük olmasıdır. Sonuç olarak klinik önemi göz önünde bulundurularak diyabet hastalığında dislipidemi açısından değerlendirme yapılması gerekmektedir. Kan lipid kontrol hedefleri aşağıdaki tabloda yer almaktadır (Tablo 2.5). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık açısından risk değerlendirmesi her diyabet hastasına yapılmalıdır (4).

Tablo 2.5. Kan lipid kontrol hedefleri

	Hedef
LDL kolesterol	<100 mg/dl
HDL kolesterol	erkekte ≥ 40 mg/dl (kadında ≥ 50 mg/dl)
Non-HDL kolesterol	<130 mg/dl
Trigliserid	<150 mg/dl

Diyabete bağlı oluşan dislipidemide mekanizmadaki temel sıkıntı karaciğerde VLDL kolesterol sentezinin aşırı artmasıdır. LDL kolesterol düzeyleri normal olan kişilerde asıl sorun aterojenik özellikteki küçük ve yoğun LDL partiküllerinin miktarının artmış olmasıdır. Bu kişilerde HDL kolesterol trigliseritten zengin, küçük ve yoğun bir yapıya sahiptir. Normalde anti aterosklerotik ve anti oksidan etkileri olan HDL kolesterolün yapısal farklılığı nedeniyle bu kişilerdeki anti aterosklerotik ve anti oksidan etkisi oldukça sınırlı olmaktadır. Dislipidemisi olan diyabet hastalarında postprandiyal trigliserit düzeylerinde saptanan yükselme aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini de artırmaktadır. Bu kişilerde sorunun kaynağı lipoproteinlerin işlevlerindeki bozukluk olduğu için kan lipid ölçümleri ile işlevsel bozukluğun gösterilmesi mümkün olmamaktadır. Aterojenik lipid profilini göstermede Apo B ve non HDL kolesterol düzeyleri diğer ölçümlerden daha başarılı olmaktadır. Aterojenik lipid profili diyabet hastalığı olan kişide, diyabet tanısının konulmasından çok daha önce başlamıştır. Glisemik kontrolün yapılamaması mevcut aterojenik lipid profilini daha da bozmaktadır. Glisemik kontrolün sağlandığı hastalarda aterojenik dislipidemi durumu devam edebilmektedir. Bu kişilerde lipid düzeylerini düşürücü tedavi verilebilmektedir (4).

Diyabet hastalarında koroner kalp hastalığı gelişme açısından kişinin mutlak riski ‘yüksek risk’ olarak geçmektedir. Diyabet hastalarında kan lipid düzeylerinin kontrolüne bu nedenle ayrıca önem verilmektedir. Diyabet hastalarında koroner kalp hastaları ile benzer bir lipid kontrolü hedeflenmektedir. Koroner kalp hastalığı gelişimi açısından yüksek riskli grupta yer alan diyabet hastalarında total kolesterol değerlerinin 200 mg/dl altında, LDL kolesterolün de 100 mg/dl altında, total kolesterol/HDL oranını 5'in altında tutulması önerilmektedir. Başlangıçta yaşam tarzı değişikliği ile bu değerlerin kontrol altında tutulmaya çalışılması gerekmekte olup yetersiz olduğu durumlarda kişiye farmakolojik tedavinin verilmesi gerekmektedir. LDL kolesterol 130 mg/dL üzerinde olan kişilerde, yaşam tarzı değişikliği ile farmakolojik tedavinin birlikte uygulanması değerlendirilmelidir (29).

2.1.8.2. DM hastalarında yaşam tarzı değişikliği

Diyabet hastalığı başlangıcından itibaren süregelen ve kişiye ömrü boyunca eşlik eden bir hastalıktır. Yaşam tarzı değişikliği kişinin tedavisinde en etkili ve ilk uygulanacak seçenek olarak yer almaktadır. Diyabet hastalığında yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması hastalığın gerilemesi, kontrolün ele alınmasında temel basamak olarak geçmektedir. Diyabet tanısı konulana kadar olan süreçte yani

prediyabetik süreçte de komplikasyon gelişiminin başladığı bilinmektedir. Bu süreçte yaşam tarzı değişikliğinin yapılması ilaca gereksinimi azaltacak ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatacaktır. Diyabet hastalığı gelişiminden sorumlu olan fizyopatolojik mekanizmaların temelinde kilo alımı ve insülin duyarlılığı yer almaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri öncelikle bu mekanizmaları hedeflemektedir. Dislipidemi, artmış kan basıncı, obezite gibi metabolik bozukluklar yaşam tarzı değişiklikleri sayesinde gerileyebilmektedir (30).

Tıbbi Beslenme Tedavisi:

Amerikan Diyabet Derneği'ne göre tıbbi beslenme tedavisi (TBT) genel diyabet yönetim planının temelidir. Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarının tanıdan sonraki bir ay içinde, gestasyonel diyabet hastalarının ise tanıdan sonraki ilk bir hafta içinde diyetisyen tarafından görülmesi önerilmektedir. Sağlık hizmeti sunucuları diyabet hastaları ile iş birliği yaparak tıbbi beslenme tedavisini sağlık durumu ve yaşam evrelerine göre güncellemelidir. TBT eğitimi 3-6 ay süresince tamamlanacak ve her biri 45-90 dakika sürecek olan 3-4 vizitten oluşmaktadır. Bu eğitimin yılda en az bir görüşme ile devamlılığı sağlanmaktadır. TBT eğitimi genel değerlendirme, eğitim, hedef saptama, tedavinin değerlendirilmesi olmak üzere dört basamaktan oluşmaktadır.

TBT'nin temel amacı kişiye özgü beslenme hedefleri belirleyip bu hedeflere ulaşılmasını sağlamaktır. Kişide sağlığı geliştirecek beslenme alışkanlıklarının oluşumu ve uygulanmasına öncelik verilmelidir. Sağlıklı beslenme alışkanlığının geliştirilmesi kan glukoz düzeylerinin, lipid düzeylerinin istenen seviyelere gelmesini sağlamaktadır. Uygun beslenme alışkanlığı ile kan basıncının da kontrolü mümkün olmaktadır. Her hastanın beslenmesinin kendi yaşam tarzına uygun düzenlenmesi diyabetin kronik komplikasyonlarının büyük oranda önlenmesine katkıda bulunmaktadır. Kişinin kültürü, besin tercihleri sorgulanarak yapabileceği değişikliklerin yargılamadan bildirilmesi gerekmektedir. Tek bir gıdaya odaklanan beslenme yerine bilimsel kanıtlarla desteklenmiş ve tüm besin değerlerini içeren öneriler verilmelidir. Kan şekeri kontrolünde temel hedeflerden birisi karbonhidrat alımının ayarlanmasıdır.

Günlük karbonhidrat alımı toplam kaloringin %50,0-60,0'ını oluşturmaktadır. Diyetle karbonhidrat alımının kısıtlanmasıyla kişide lipid ve kolesterol düzeylerinin ve koroner kalp hastalığı riskinin arttığı bilinmektedir. Kişinin glikoz gereksinimi, kilosu, lipid düzeyleri ve beslenme alışkanlıkları göz önüne alınarak karbonhidrat alımının ayarlanması yapılmalıdır (31, 32).

Diyabet hastası olup kronik böbrek hastalığı olan hastalarda günlük 0,8-1,0 g/kg protein alımı önerilmelidir. Diğer diyabetli hastalarda protein alımı vücut ağırlığının 1 g/kg'ının altına düşürmemelidir (33). Günlük protein alımı toplam kaloringin %15,0-20,0'ını oluşturmaktadır. Diyabetli kişilerde protein metabolizması anormalliklerinin insülin eksikliği ve insülin direncinden glukoz metabolizmasına göre daha az etkilendiği varsayılmıştır. Bununla birlikte Tip 2 DM olan hastalarda orta derecede hipergliseminin artan protein döngüsüne katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bu durum protein ihtiyacının arttığını göstermektedir. Konvansiyonel insülin tedavisi ile tedavi edilen Tip 1 DM olan hastalarda, kısa süreli kinetik çalışmalar protein katabolizmasının arttığını göstermiştir, bu da normale yakın glisemi ve yeterli protein alımının gerekli olduğunu düşündürmektedir. Çoğu yetişkin gerekenden en az %50,0 daha fazla protein yediği bilindiğinden diyabet hastalığı olan kişiler normal bir diyet tüketirken proteinden yetersiz beslenmeye karşı korunuyor gibi görünmektedir (34).

Diyabet hastalığı olan kişilerde diyetle yağ tüketiminde ilk hedef doymuş yağ ve diyet kolesterol alımını sınırlamaktır. Kandaki LDL ve HDL kolesterol değışikliğı diyetle alınan toplam yağ, doymuş yağ, plazma toplam kolesterol değışimleri ile pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Doymuş yağın düşük olduğu (enerjinin %10,0'dan azının doymuş yağdan alındığı diyet) ancak karbonhidrattan zengin diyetler izokalorik yüksek tekli doymamış yağlı diyetlere göre postprandiyal glukozu, insülini, trigliserit düzeylerini artırmaktadır. Trans yağ asitleri plazma LDL kolesterolünü yükseltmede doymuş yağlara benzer bir etki göstermektedir. HDL kolesterolün de azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı trans yağların diyetle alımının kısıtlanması gerekmektedir. Diyetle alınan trans yağ asitleri fırınlanmış ürünler, kurabiyeler, çörekler, ekmekler ve patates kızartması veya hidrojene katı yağda kızartılmış tavuk gibi ürünlerden alınmaktadır. Hayvansal gıdalar daha az trans yağ asidi içermektedir.

Kişinin hayatına egzersiz alışkanlığını eklemesi ile plazma total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritlerde düşüş olduğu görülmektedir. HDL kolesterolde düşük yağlı diyetlerde meydana gelen düşüşün egzersiz ile engellendiğı de bilinmektedir. Kişilerin etnik ve kültürel tercihleri de göz önünde bulundurularak yağ, karbonhidrat, protein tüketiminin düzenlenmesi önem taşımaktadır. Farklı tiplerde diyabeti olan, farklı hayat döneminde olan hastalara uygun besin gereksinimlerinin belirlenmesi ve önerilmesi faydalı olacaktır.

Akut hastalık durumlarında diyabet tedavisinin düzenlenmesi gerektiğı anlatılmalıdır. Özellikle insülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullananların bu konuya

dikkat etmesi gerekmektedir. Diyabet hastalarına alkol kullanımı önerilmemektedir. Özellikle glisemik kontrolün yapılamadığı, hipoglisemi riski yüksek olan, kontrolsüz hiperlipidemisi olan diyabet hastalarında alkol kullanımına bağlı çeşitli sağlık sorunları görülebilmektedir.

Diyabet hastalığında fiziksel aktivitenin yaşam tarzı olarak belirlenmesi ve uygulanmasının teşviki ile hem kan glukoz düzeyi hem lipid düzeyleri hem de kan basıncının düzenlenmesi mümkün olmaktadır. Erişkin diyabet hastalarının 2 günden fazla ara vermeyerek, haftada en az 3 gün ve toplam 150 dakika olacak şekilde, orta şiddette (maksimum kalp hızının %60,0- 75,0'ı, yaşlılarda %50,0-70,0'ı kadar) egzersiz yapmaları önerilmektedir. Direnç egzersizine engel bir durum olmayan kişilerde haftada 2-3 gün direnç egzersizleri yapılması tavsiye edilmektedir. Eklem mobilitesini artırmaya yönelik haftada 2-3 gün esneklik ve denge egzersizleri özellikle ileri yaşta olmak üzere diyabetli hastalara önerilmektedir (4).

DM hastalarında farmakolojik tedavi

Tip 1 DM de tedavi çoklu doza bölünmüş günde 0,4-1,0 U/kg insülin enjeksiyonu ile yapılmaktadır. Tedavilerinde başlangıç süreleri ve etki süreleri farklı olan insülin ilaçları kullanılmaktadır. Tip 2 DM'li hastalarda ise diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra oral glukoz düşürücü ilaçlar, insülin veya oral ajanlar ve insülin kombinasyonu ile tedaviler düzenlenebilmektedir.

Tip 2 DM'li hastalarda kullanılan oral glukoz düşürücü ilaç grupları biguanidler, alfa glukozidaz inhibitörleri, Dipeptil Peptidaz IV inhibitörleri (DPP-IV inhibitörü), insülin sekrete ediciler (sülfonilüre ve mitiglinid, nateglinid, repaglinid gibi ilaçlar), sodyum glukoz taşıma proteini 2 inhibitörleri (SGLT 2 inhibitörleri), tiazolidindionlar olarak sınıflandırılmaktadır. Parenteral glukoz düzenleyici ilaçlar ise amilin agonistleri, glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) reseptör agonistleri, insülin gibi ilaçlardır. GLP-1 analogları, metformin veya sülfonilüreler ile kombinasyon halinde kullanılabilir. Başlangıç tedavisi olarak, HbA1c'de %1,0-2,0 azalmayı sağlayabilen, düşük yan etki profili olan ve nispeten düşük maliyeti olan metformin tercih edilmektedir. Metformin ilacı hafif kilo kaybını teşvik etmesi, insülin seviyelerini düşürmesi, lipid profilini hafifçe iyileştirmesi, kanser riskini düşürmesi ve monoterapi olarak kullanıldığında hipoglisemiye neden olmaması gibi avantajlara sahip olmakla birlikte böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği durumlarında kontrendikedir. Asidoz, karaciğer hastalığı veya şiddetli hipoksi ve ciddi şekilde hasta olan veya radyografik kontrast madde alan

hastalarda geçici olarak kesilmelidir. Metformin tedavisini ikinci bir oral ajanın (insülin sekretagogu, DPP-IV inhibitörü, tiazolidindion, alfa glukozidaz inhibitörü veya SGLT2 inhibitörü) desteklediği ikili oral ajanın kombinasyonları yeterli kontrol sağlanamazsa, yatmadan önce insülin veya üçüncü bir oral ajanın kademeli olarak eklenmesiyle aditif etkilerle kullanılabilir. Endojen insülin üretimi düştükçe tedavide Tip 1 DM'de olduğu gibi uzun etkili ve kısa etkili insülinin çoklu enjeksiyonları gerekebilir. Metformin veya tiazolidindion gibi insülin duyarlılaştırıcı bir ajanla kombinasyon tedavisi için uzun etkili insülinin kullanılması faydalı olacaktır. İnsülin gerektiren Tip 2 DM hastaları da pramlintid ilavesinden yararlanabilir. Tip 2 DM ve KHV (kardiyovasküler hastalığı) olan veya KHV riski yüksek olan belirli bireylerde yararlı kardiyovasküler etkinin gösterilmesine dayanarak, şimdi bu popülasyonlarda empagliflozin ve liraglutid (ve muhtemelen canagliflozin) düşünülmelidir. Bariatrik cerrahi seçilmiş diyabet hastalarında düşünülmelidir.

DM ile ilişkili komplikasyonların morbidite ve mortalitesi zamanında ve tutarlı sürveyans prosedürleri ile büyük ölçüde azaltılabilmektedir. Diyabetik nefropati için başlangıç taraması olarak rutin bir idrar tahlili yapılabilir. Rutin idrar tahlili protein için pozitifse 24 saatlik idrar toplamada protein ölçümü yapılmalıdır. İdrar tahlili protein için negatifse albüminüri için nokta toplama yapılmalıdır (3 ila 6 aylık bir süre içinde üç testten ikisinde 30-300 µg/mg kreatinin olduğu durumlarda). Yüksek riskli hastalar için daha kapsamlı kardiyak testler uygulanmalı ve yetişkinlerde istirahat elektrokardiyogramı çekilmelidir. DM komplikasyonlarını önlemeye yönelik terapötik hedefler ilaçlar ile proteinüri yönetimini içermektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzimi inhibitörü (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör bloker tedavisi (ARB), kan basıncı kontrolü (KHV veya kronik böbrek hastalığı olan kişilerde <140/90 mmHg ve <130/80) ve dislipidemi yönetimi (LDL <2.6 mmol/L [<100 mg/dL], HDL Erkeklerde>1.1 mmol/L [>40 mg/dL] ve kadınlarda>1.38 mmol/L [50 mg/dL], trigliseritler <1.7 mmol/L [<150 mg/dL]). Ayrıca 40 yaş üzeri herhangi bir diyabetik hasta LDL kolesterolü ne olursa olsun statin almalı ve mevcut kardiyovasküler hastalığı olanlarda LDL hedefi <1.8 mmol/L (70 mg/dL) olmalıdır. Yüksek dozda statin tedavisine rağmen LDL kolesterol yüksek kalırsa, ezetimib veya PCSK9 inhibitörü tedavileri eklenmesi değerlendirilmelidir (35).

İnsülin Tedavisi

İnsülin hormonu kişinin dokularına çeşitli etkileri olan ve anabolik etkisiyle besin maddelerinin dokularda depolanmasını sağlayarak hücrel dengeye katkıda bulunan bir hormon olarak bilinmektedir. İnsülin ilacı rekombinant teknoloji ile elde edilen hayvansal kaynaklı bir hormon ilacıdır (36). 1869 yılında Paul Langerhans, pankreasta iki farklı hücre tipi olduğunu ve bir hücre grubundan sindirim enzimleri salgılanırken diğer hücre grubunun adacıklara benzer yapılardan oluştuğunu bildirmiştir. 1889'da Minkowski ve von Mering köpeklerde pankreas organı çıkarıldığında diyabet hastalığı semptomlarının geliştiğini belirlemiştir (37). İnsülin hormonunun keşfedilmesinin ardından Frederck Banting ve Charles Best köpeklerin pankreasından az miktarda insülin üretmeyi başarmışlardır. Ancak diyabet hastalarının insülin ihtiyacını karşılayacak miktarda insülin üretimi daha sonraları mümkün olmuştur. 1922 yılında insülin hormonu ilaç formunda üretilip kullanıma girmiştir (38).

Kullanımda olan insülin preparatları etki profillerine göre kısa/hızlı/çok hızlı etkili veya inhaler, orta etkili ve uzun/çok uzun etkili olmak üzere başlıca üç gruptan oluşmaktadır. Diyabet hastasının prandiyal ve bazal insülin gereksinimini gidermeye yönelik olarak tedavi rejimi düzenlenmektedir. Tip 2 DM hastalarında bazal insülin tek başına yetersiz kaldığı durumlarda kısa/hızlı etkili insülinler ile orta/uzun etkili insülinler kombine olarak çeşitli şekillerde uygulanabilmektedir.

İnsülin dışı Antihiperglisemik İlaçlar

Ülkemizde bulunan insülin dışı antihiperglisemik ilaç grupları;

- Biguanidler
- İnsülin salgılatıcılar (sekretogoglar)
- Tiazolidindionlar
- İnsülinmimetikler (İnkretin bazlı ilaçlar)
- Alfa Glukozidaz inhibitörleri
- Sodyum glukoz taşıma proteini 2 inhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler)'dir.

Tip 2 diyabet hastalarının tedavilerinde kullanılan insülinmimetik etkili bir aminin analogu olan pramlintid adlı ilaç, dopamin-2 agonisti olan hızlı etkili bromokriptin ve safra asidi sekestranı olan kolesevelam da glukoz düşürücü ilaçlar arasında yer almakta olup ülkemizde kullanımı onaylanmamıştır (4).

Biguanidler

Biguanid grubu ilaçların mevcut kullanımda olan örneği olan metforminin insülin sekrete edilmesine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Tip 2 DM'li hastalarda endojen glukoz üretimini engellediği belirlenmiştir. Periferik dokularda glukoz atılımını uyardıkları saptanmıştır (39). Karaciğer ve periferik dokularda insülin duyarlılığını artıran metformin, karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi baskılamaktadır. Kas dokuda insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi, GLUT 4 sayısı ve glukojen sentezi üzerine artırıcı etki göstererek organizma üzerinde etkisini göstermektedir (4).

Sülfonilüreler

Pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını uyarak etkilerini meydana getirirler. Potasyum kanalını kapatarak potasyumun hücre dışına çıkışını önlerler. Sonuç olarak hücre membranı depolarize olmakta ve kalsiyum kanalları açılarak hücreye kalsiyum girişi gerçekleşmektedir. Hücre içinde artan kalsiyum insülin salgısını uyarmaktadır. İnsülinin karaciğer klirensini de azaltarak insülin miktarını artırmaktadır (40).

Meglitinidler

Meglitinidler, sülfonilürelere benzer şekilde pankreas beta hücrelerini SUR1 (sülfonilüre reseptörü) reseptörleri üzerine olan etkileriyle uyarmaktadır. Sülfonilürelerden farkı etki süresinin daha kısa olmasıdır. Repaglinid ve nateglinid olmak üzere tedavide kullanılan iki formu bulunmaktadır (41).

Tiazolidindionlar (Glitazonlar)

Bu grup ilaçlar PPAR- γ (Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- γ) agonistleri olarak etkisini göstermektedir. Bu reseptör aktivasyonu aracılığıyla gen transkripsiyonu üzerinden insülin cevabını düzenlemektedir. Periferik dokularda insülin duyarlılığını artırarak etkilerini göstermektedir.

İncretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri; GLP-1 analogları)

GLP-1 reseptörleri üzerinden etki eden bu ilaç grubu pankreas beta hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırmaktadır. Gastrik boşalmanın gecikmesini sağlayan ve doyma hissini artıran bu ilaç grubunda insülin sekresyonunu glukoz göre ayarlamaları nedeniyle hipoglisemi oluşum riski düşüktür. Bu ilaçlar subkutan enjeksiyon şeklinde

kullanılmaktadır. Bu ilaç grubunda yer alan eksenatid ve liksisenatid kısa etkili, duaglutid ve semaglutid uzun etkili ilaçlardır (42).

İnkretin Artırıcı İlaçlar (DPP4 inhibitörleri)

Bu ilaç grubu endojen inkretinler arasında yer alan GLP-1 ve GIP'in eliminasyonunu DPP-4 inhibisyonu mekanizması ile geciktirmektedir. İnsülin salgısını glukozu endeksli olarak artırıp glukagon salgısını azaltmaktadır. Bu ilaç grubunda yer alan sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin oral olarak kullanılmaktadır. Kilo alımına etkileri bulunmamaktadır (43, 44).

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

İnce barsakta yer alan alfa glukozidaz enzimleri karbonhidrat emilimini sağlamaktadır. Alfa glukozidaz enzim inhibitörleri bu enzimleri inhibe ederek karbonhidrat emilimini geciktirmektedir. Bu gruptaki ilaçlar Akarboz, miglitol ve voglibozdur. Ülkemizde sadece akarboz bulunmaktadır. Toklukta hiperglisemi durumu tedavisinde etkili olmaktadır (45, 46).

2.1.9 SGLT 2 İnhibitörleri

İnsan vücudunda birçok SGLT kanalı tipleri bulunmakla birlikte proksimal übülde yer alan SGLT 2 kanalı glukoz reabsorbsiyonunda çok önemli rol oynamaktadır. Böbrekte glukozun %90'ı SGLT-2 kanalı ile reabsorbe edilmektedir. SGLT-2 kanalının inhibisyonu ile glukozüri görülmektedir ve bu mekanizma ile diyabet tedavisinde kullanılmak üzere SGLT-2 inhibitörleri geliştirilmiştir. Normal şartlarda böbreğin glukozu geri emme eşiği olarak 180 mg/dl 'lik bir glukoz konsantrasyonu belirlenmiştir. Diyabet hastalarında ise bu eşik değer 220-240 mg/dl'ye kadar çıkabilmektedir. SGLT 2 inhibitörü kullanımında bu eşik değer 40-120 mg/dl kadar azaltılabilmektedir (5).

Glukoretikler' veya 'gliflozinler' olarak da adlandırılan SGLT 2 inhibitörlerinin geliştirilmesi sadece hipergliseminin tedavisinde değil aynı zamanda kardiyak ve renal koruma açısından da önemli adımlar atılmasını sağlamıştır. İnsülin direncini iyileştirebilmesi, natriürez yapabilmesi nedeniyle kardiyovasküler mortalitelerde iyileşme görülmüştür. Tubuloglomerüler feed-back mekanizması ile intraglomeruler basıncı azaltarak renal koruma sağladığı gösterilmiştir (47). Bu ilaçlar kalp hızında artış yapmaksızın kilo kaybı ve kan basıncında düşüş sağlamaktadır (48). Bu ilaçların aynı

zamanda arteriyel sertlik, damar direnci, visseral obezite, albuminüri üzerine de olumlu etkiler yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir (49, 50, 51).

Bu ilaç grubu insülin bağımsız antidiyabetik etki gösterdiğinden diyabet hastalığında herhangi bir evrede kullanılabilir. Yaklaşık 2 kg kadar kilo kaybına neden olması, hipoglisemi gelişme riskinin düşük olması, kan basıncını ve serum ürik asit düzeyi ile albuminüriyi düşürmesi diğer ilaçlara göre avantajlı yanlarıdır. Özellikle kadınlarda genitoüriner enfeksiyonlara neden olması, sık idrara çıkma, sıvı kaybı, tansiyon düşmesi, baş dönmesi, LDL kolesterol ve serum kreatinin düzeylerini belirli bir miktar yükseltmesi dezavantajlarından bazıları arasında yer almaktadır. Bu grup ilaçları kullanan hastalarda ürosepsis ve pyelonefrit gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır (18).

SGLT-2 inhibitörü ilaçlardan canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin HbA1c'yi düşürmede birbirine benzer etki göstermektedir. Bu ilaç grubunun önerildiği hasta grupları:

- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan,
- Yüksek riskli (Yaş ≥ 55 olan, $>50\%$ koroner, karotis veya alt ekstremitte arter stenozu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği veya kronik böbrek yetersizliği olan) hastalardır.

Canagliflozin kullanımı tercihen kahvaltıdan önce, günde bir defa 100-300 mg tablet alımı şeklinde olup ülkemizde bu içerikte bir ilaç bulunmamaktadır. Dapagliflozin kullanımı günün herhangi bir saatinde yemekten bağımsız olarak günde bir defa 10 mg tb, Empagliflozin kullanımı günün herhangi bir saatinde yemekten bağımsız olarak günde bir defa 10-25 mg tb olarak belirtilmiştir. Bu içerikteki ilaçların eGFR <45 ml/dk olduğu durumlarda kullanılmaması önerilmektedir.

Ülkemizdeki eGFR <60 ml/dk olan durumlarda glisemik kontrol üzerine etkili olmayacağı için dapagliflozin ve empagliflozin başlanmaması önerilmektedir. Empagliflozin, kardiyovasküler veya renal koruma amacı ile eGFR 45-60 ml/dk aralığında olduğu durumlarda doz azaltılmadan dikkatle kullanılabilir (18).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma retrospektif olarak planlanmış bir araştırma olup veriler 2018 Ocak-2021 Aralık ayları arasında Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı'na başvurmuş olan hastaların hastane otomasyon sisteminde mevcut olan kayıtlarından sağlanmıştır. Araştırmaya alınma kriterlerini karşılayan, dapagliflozin ve SGLT-2 inhibitörü dışındaki diğer oral antidiyabetik ilaç gruplarından kullanan (kontrol grubu olarak belirlenmiştir) 94 hasta araştırmaya alınmıştır.

Araştırmaya alınma kriterleri:

- 40-80 yaş aralığında olmak
- Erişkin Endokrinoloji polikliniğinde takip edilmek
- HbA1c değerinin 6,0-12,0 arası olması
- Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalığı tanısı olmak
- GFR değerine göre diyabetik nefropati evrelerine göre evre 0, hipertrofik nefropatisi olmak, evre 1, evre 2 olmak

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- 40-80 yaş aralığı dışındaki hastalar
- Araştırma verilerinin hastane sisteminde eksik olduğu hastalar
- Kontrol grubu olarak belirlenen kişilerden GLP-1 kullanımı olan hastalar
- Gebe olan veya emziren hastalar
- Tip 1 Diyabetes Mellitus'u olan hastalar
- Multiple Myelom hastası olmak
- Hba1c 12,0 üzerinde olan hastalar
- Böbrek nakli olmuş olan hastalar
- Karaciğer nakli olmuş olan hastalar
- 6. Ay rutin takiplerine gelmeyen hastalar

Araştırmada diyabet hastalığı tanısı olup GFR değerine göre diyabetik nefropati evrelerine göre evre 0, hipertrofik nefropatisi olan, evre 1, evre 2, evre 3 olan hastalardan SGLT-2 tedavileri kullanan ve oral antidiyabetik tedavi alan hastaların GFR, kreatinin, MTP/Cre oranı (protein/kreatinin oranı), MTP (protein), BUN (kan üre azotu), ürik asit gibi böbrek fonksiyon testleri ile Hba1c, c-peptid, lipid paneli, TİT (tam idrar tetkiki)

testinde glukoz, lökosit, eritrosit, protein olma durumlarının 0. ve 6. aylardaki değişimleri karşılaştırılmıştır.

Power analizinde $\alpha:0.05, 1-\beta$ (güç):0.80 olduğunda; diyabetik nefropatili tip 2 diyabet hastalarında dapagliflozin ve kontrol grubuna göre GFR miktarındaki ortalama azalış miktarının 0,7 birim olabilmesi için her bir gruptan en az 38'er deneğin alınması gerektiği hesaplanmıştır. Araştırmaya alınma kriterlerine uyan dapagliflozin kullanan gruptan 53 kişi, kontrol grubunda yer almak üzere 41 kişi belirlenmiştir. SPSS 22.0 programı kullanılarak araştırma analizleri yapılmıştır. Sayısal değerlerin normallik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Sıklıkların karşılaştırılmasında Ki-kare testi, normal dağılan ikili ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda T testi ile bağımlı gruplarda T testi, normal dağılmayan ikili ortalamaların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi uygulanmıştır. P değerinin 0,05 altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1.Tanımlayıcı Bulgular

Araştırmaya alınan hastaların %56,4'ünün dapagliflozin, %43,6'sının ise SLGT-2 inhibitörü dışında diğer oral antidiyabetik ilaçları kullandığı, %50,0'ının erkek olduğu, yapılan 0. ay tetkiklerinde %14,9'unun TİT'nde lökosit olduğu, %52,1'inin TİT'nde glukoz olduğu, %11,7'sinin TİT'nde eritrosit olduğu, %11,7'sinin TİT'nde protein olduğu belirlenmiştir. Yapılan 6. ay tetkiklerinde %16,0'ının TİT'nde lökosit olduğu, %52,1'inin TİT'nde glukoz olduğu, %12,8'inin TİT'nde eritrosit olduğu, %10,6'sının TİT'nde protein olduğu belirlenmiştir (Tablo 4. 1).

Tablo 4. 1. Hastaların demografik verileri ve tam idrar tetkiki (TİT) özellikleri

Değişken		Sayı (n)	Yüzde (%)
İlaç kullanım grupları	Dapagliflozin	53	56,4
	Diğer oral antidiyabetik ilaçlar	41	43,6
Cinsiyet	Erkek	47	50,0
	Kadın	47	50,0
İlk kontrolde TİT'nde Lökosit olma durumu	Yok	80	85,1
	Var	14	14,9
İlk kontrolde TİT'nde Glukoz olma durumu	Yok	45	47,9
	Var	49	52,1
İlk kontrolde TİT'nde Eritrosit olma durumu	Yok	83	88,3
	Var	11	11,7
İlk kontrolde TİT'nde Protein olma durumu	Yok	83	88,3
	Var	11	11,7
6. ay kontrolde TİT'nde Lökosit olma durumu	Yok	79	84,0
	Var	15	16,0
6. ay kontrolde TİT'nde Glukoz olma durumu	Yok	45	47,9
	Var	49	52,1
6. ay kontrolde TİT'nde Eritrosit olma durumu	Yok	82	87,2
	Var	12	12,8
6. ay kontrolde TİT'nde Protein olma durumu	Yok	84	89,4
	Var	10	10,6
Toplam		94	100,0

Kontrol grubu olarak alınan ve diğer oral antidiyabetik ilaçları kullanan 41 hastanın %68,0'ının metformin ilacını kullandığı, %58,0'ının DPP4 inhibitörü ilacını

kullandığı, %60'ının insülin ilacını kullandığı, %7,3'ünün sülfonilüre ilacını kullandığı, %4,8'inin glinid ilacını kullandığı saptanmıştır (Tablo 4. 2).

Tablo 4.2. Kontrol grubu olarak alınan ve diğer oral antidiyabetik ilaçları kullanan hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı

Kullanılan SGLT 2 dışı oral antidiyabetik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Metformin	28	68,0
Sülfonilüre	3	7,3
DPP 4 inhibitörü	24	58,0
Glitazon	0	0,0
Glinid	2	4,8
İnsülin	25	60,0

Hastaların ortalama yaşı 59,28±9,12, 0. ayda ortalama HbA1c değerleri 8,32±1,38, 6. ayda ortalama HbA1c değerleri 7,64±1,36 olarak saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların yaş ve HbA1c değerlerinin ortalamaları

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Minimum-Maksimum
Yaş	59,28±9,12	40-80
0. ay HbA1c	8,32±1,38	6,1-12,0
6. ay HbA1c	7,64±1,36	5,1-12,0

Hastaların idrarda protein ortalamalarının 0. ayda 27,50±55,26, 6. ayda 24,39±49,46 olduğu, idrarda kreatinin ortalamalarının 0. ayda 119,24±64,65, 6. ayda 105,63±64,85 olduğu, idrarda protein/kreatinin oranı ortalamalarının ise 0. ayda 0,24±0,49, 6. ayda 0,34±1,02 olduğu tespit edilmiştir. Hastaların TİT dansite ortalamalarının 0. ayda 1018,3±8,0, 6. ayda 1017,9±8,3 olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların 0. ve 6. aylarda idrarda protein (spot MTP), idrarda kreatinin (spot Cre), idrarda protein/kreatinin oranı (spot MTP/ spot Cre) ve TİT dansitesi değerlerinin ortalamaları

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Minimum-Maksimum
0. ay SPOT MTP	27,50±55,26	0,0-482,0
6. ay SPOT MTP	24,39±49,46	0,0-381,0
0. ay SPOTgh Cre	119,24±64,65	10,8-313,2
6. ay SPOT Cre	105,63±64,85	1,0-458,0
0. ay Mtp/cre oranı	0,24±0,49	0,0-4,1
6. ay Mtp/cre oranı	0,34±1,02	0,0-9,0
0. ay TİT dansitesi	1018,3±8,0	1001,0-1042,0
6. ay TİT dansitesi	1017,9±8,3	1004,0-1041,0

Hastaların 0. ayda BUN ortalaması $17,29 \pm 7,23$ iken 6. ayda $16,83 \pm 7,17$ olduğu, 0. ayda kreatinin ortalaması $0,92 \pm 0,25$ iken 6. ayda kreatinin ortalamasının da $0,90 \pm 0,25$ olduğu, 0. ayda GFR ortalaması $83,91 \pm 18,91$ iken 6. ayda $84,12 \pm 20,00$ olduğu, 0. ayda ürik asit ortalaması $5,09 \pm 1,62$ iken 6. ayda $5,10 \pm 1,52$ olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların 0. ve 6. aylarda kan tetkiklerinde bakılan BUN, kreatinin, GFR, ürik asit değerlerinin ortalamaları

Değişken	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Minimum-Maksimum
0. ay BUN	$17,29 \pm 7,23$	6,95-49,07
6. ay BUN	$16,83 \pm 7,17$	7,72-57,40
0. ay Kreatinin	$0,92 \pm 0,25$	0,60-1,80
6. ay Kreatinin	$0,90 \pm 0,26$	0,60-2,00
0. ay GFR	$82,18 \pm 18,27$	30,82-119,69
6. ay GFR	$84,12 \pm 20,00$	28,96-119,80
0. ay Ürik asit	$5,09 \pm 1,62$	2,20-12,10
6. ay Ürik asit	$5,10 \pm 1,52$	2,10-13,10

Hastaların 0. ayda C peptit ortalaması $2,58 \pm 1,43$ iken 6. ayda $2,18 \pm 1,27$ olduğu, 0. ayda trigliserid ortalaması $181,26 \pm 97,85$ iken 6. ayda $165,22 \pm 96,95$ olduğu, 0. ayda LDL ortalaması $119,79 \pm 34,03$ iken 6. ayda $114,36 \pm 35,54$ olduğu, 0. ayda HDL ortalaması $45,81 \pm 10,31$ iken 6. ayda $50,18 \pm 41,29$ olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların 0. ve 6. aylarda C peptit, trigliserid (TG), LDL ve HDL değerlerinin ortalamaları

Değişken	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Minimum-Maksimum
0. ay C Peptit	$2,58 \pm 1,43$	0,10-7,34
6. ay C Peptit	$2,18 \pm 1,27$	0,10-6,80
0. ay TG	$181,26 \pm 97,85$	23,00-569,00
6. ay TG	$165,22 \pm 96,95$	5,20-502,00
0. ay LDL	$119,79 \pm 34,03$	27,00-209,00
6. ay LDL	$114,36 \pm 35,54$	25,50-191,60
0. ay HDL	$45,81 \pm 10,31$	26,10-77,90
6. ay HDL	$50,18 \pm 41,29$	25,90-430,00

Hasta gruplarının yaş ortalamaları ve 0. ay HbA1c ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hasta gruplarının yaş ve 0. ay HbA1c ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca	Minimum-Maksimum	P değeri
Yaş				
Dapagliflozin grubu	58,62 $\pm$ 7,98	60,00	42-75	0,432
Diğer oral antidiyabetik grubu	60,12 $\pm$ 10,44	58,00	40-80	
HbA1c				
Dapagliflozin grubu	8,51 $\pm$ 1,38	8,40	6,10-11,90	0,081
Diğer oral antidiyabetik grubu	8,07 $\pm$ 1,35	8,00	6,30-12,00	

Hastaların farklı ilaç gruplarındaki cinsiyet dağılımının istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların ilaç gruplarındaki cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

Değişken	Cinsiyet					
Hasta grubu	Kadın		Erkek		Toplam**	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Dapagliflozin	26	49,1	27	50,9	53	56,4
Kontrol grubu	21	51,2	20	48,8	41	43,6
Toplam	47	50,0	47	50,0	94	100,0

Ki-kare=0,043; p=0,835 **:sütun yüzdesi alınmıştır

4.2. Hasta gruplarında 0. ve 6. aylarda GFR, MET/Cre oranı ve LDL ortalamalarının karşılaştırılması

Dapagliflozin kullanan hasta grubunda 6. aydaki GFR ortalamasının (91,72 $\pm$ 14,96) 0. aydaki GFR ortalamasından (87,64 $\pm$ 14,79) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,002). Kontrol hasta grubunda 0. ve 6. aylardaki GFR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı (p=0,482) belirlenmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hasta gruplarının zamana göre 0. ve 6. aylarda GFR değerleri ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Minimum-Maksimum	P değeri
Dapagliflozin kullananlar			
0. ay GFR	87,64 $\pm$ 14,79	41,1-127,9	0,002*
6. ay GFR	91,72 $\pm$ 14,96	11,5-118,9	
Kontrol grubu			
0. ay GFR	75,13 $\pm$ 20,03	30,82-113,79	0,632
6. ay GFR	74,30 $\pm$ 21,54	28,96-119,48	

*:p $\leq$ 0,05

Dapagliflozin ve kontrol hasta gruplarında 0. ve 6. Aylardaki MTP/Cre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hasta gruplarının zamana göre 0. ve 6. aylarda idrarda MTP/Cre oranlarının değişiminin incelenmesi

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca	Minimum- Maksimum	P değeri
Dapagliflozin kullananlar				
0. ay MTP/Cre oranı	0,18±0,22	0,13	0,0-1,28	0,554
6. ay MTP/Cre oranı	0,18±0,15	0,14	0,0-0,82	
Kontrol grubu				
0. ay MTP/Cre oranı	0,31±0,70	0,11	0,00-4,12	0,098
6. ay MTP/Cre oranı	0,54±1,52	0,15	0,05-9,0	

Dapagliflozin kullanan ve SGLT 2 inhibitörü dışında oral antidiyabetik ilaç kullanan kontrol hasta gruplarında 0. ve 6. aylardaki LDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta gruplarının zamana göre 0. ve 6. aylarda LDL değerlerinin değişiminin incelenmesi

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Minimum-Maksimum	P değeri
Dapagliflozin kullananlar			
0. ay LDL	114,26±30,50	55,0-181,0	0,989
6. ay LDL	112,17±31,45	57,0-189,0	
Kontrol grubu			
0. ay LDL	126,93±37,29	27,0-209,0	0,314
6. ay LDL	117,18±40,44	25,5-191,6	

4.3. Dapagliflozin ve kontrol hasta gruplarında zamana göre kan ve idrarda belirli böbrek değerlerinin karşılaştırılması

Dapagliflozin kullanan hasta grubunda 0. ve 6. aylarda kan ve idrar tetkiklerinde belirlenen SPOT MTP, SPOT Cre, BUN, kreatinin (Cre), ürik asit değerlerinin karşılaştırılması aşağıdaki tabloda yer almaktadır. 6. Aydaki kreatinin ortalamasının (0,85 $\pm$ 0,16) 0. aydaki kreatinin ortalamasından (0,81 $\pm$ 0,13) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, 6. aydaki SPOT MTP (14,0) ve SPOT kreatinin (87,3) değerleri ortancalarının 0. Ayda ölçülen SPOT MTP (15,2) ve SPOT kreatinin (94,2) değerleri ortancalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Dapagliflozin kullanan hasta grubunda tekrarlayan ölçümlerde 0. ve 6. ayda idrar ve kan tetkiklerinde böbrek değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama ±Standart Sapma	Ortanca Değeri	Minimum- Maksimum	P değeri
0. ay SPOT MTP	21,81±22,85	14,4	0,0-131,0	0,022*
6. ay SPOT MTP	16,18±13,87	11,4	0,0-71,4	
0. ay SPOT Cre	119,21±69,23	103,5	10,8-313,2	0,013*
6. ay SPOT Cre	97,43±66,44	87,3	15,0-458,0	
0. ay BUN	15,81±5,60	15,0	6,95-36,38	0,136
6. ay BUN	14,61±3,46	13,9	7,72-24,70	
0. ay Cre	0,85±0,16	0,80	0,62-1,40	0,004*
6. ay Cre	0,81±0,13	0,80	0,60-1,21	
0. ay Ürik asit	4,81±1,36	5,05	2,75-12,10	0,544
6. ay Ürik asit	4,77±0,85	4,95	2,97-7,70	

*:p≤0,05

Dapagliflozin dışında oral antidiyabetik kullanan kontrol hasta grubunda 0. ve 6. aylarda kan ve idrar tetkiklerinde belirlenen SPOT MTP, SPOT Cre, BUN, kreatinin, ürik asit değerlerinin karşılaştırılması aşağıdaki tabloda yer almaktadır. Kontrol grubunda yer alan hastaların 0. ve 6. aylarda ölçülen SPOT MTP, SPOT Cre, BUN, kreatinin, ürik asit ortancalarının istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Kontrol hasta grubunda tekrarlayan ölçümlerde 0. ve 6. ayda idrar ve kan tetkiklerinde böbrek değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca Değeri	Minimum- Maksimum	P değeri
0. ay SPOT MTP	26,51±9,19	12,0	4,0-118,0	0,957
6. ay SPOT MTP	21,87±5,62	12,0	6,0-72,0	
0. ay SPOT Cre	116,71±11,06	111,3	60,0-214,0	0,811
6. ay SPOT Cre	118,69±14,98	127,0	30,0-219,0	
0. ay BUN	16,92±2,16	15,42	8,97-42,99	0,962
6. ay BUN	16,14±1,33	14,95	10,6-27,1	
0. ay Cre	0,97±0,07	0,8	0,78-1,80	0,243
6. ay Cre	0,93±0,06	0,9	0,6-1,5	
0. ay Ürik asit	4,64±0,47	4,2	2,60-10,0	0,830
6. ay Ürik asit	4,80±0,48	4,3	2,1-8,9	

*:p≤0,05

4.4. Dapagliflozin ve kontrol hasta gruplarında zamana göre HbA1c, trigliserid, HDL ortalamalarının karşılaştırılması

Dapagliflozin kullanan hasta grubunda 0. ve 6. aylarda kan tetkiklerinde belirlenen HbA1c, trigliserid, HDL değerlerinin karşılaştırılması aşağıdaki tabloda yer

almaktadır. 6. aydaki HbA1c (7,6) ve trigliserid (146,0) değerleri ortancalarının 0. Ayda ölçülen HbA1c (8,4) ve trigliserid (163,0) değerleri ortancalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Dapagliflozin kullanan hasta grubunda 0. ve 6. ayda kan tetkiklerinde HbA1c, trigliserid (TG), HDL değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca Değeri	Minimum-Maksimum	P değeri
0. ay HbA1c	8,51±1,38	8,4	6,1-11,9	0,001*
6. ay HbA1c	7,73±1,32	7,6	5,6-10,9	
0. ay TG	188,84±111,88	163,0	63,0-569,0	0,010*
6. ay TG	160,22±84,64	146,0	48,0-487,0	
0. ay HDL	43,68±10,36	42,1	26,1-77,9	0,235
6. ay HDL	44,69±12,24	42,0	25,9-89,1	

*:p≤0,05

Kontrol hasta grubunda 0. ve 6. aylarda kan tetkiklerinde belirlenen HbA1c, trigliserid, HDL değerlerinin karşılaştırılması aşağıdaki tabloda yer almaktadır. Kontrol grubunda yer alan hastaların 0. ve 6. aylarda ölçülen HbA1c, trigliserid, HDL değerlerinin ortancalarının istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kontrol hasta grubunda 0. ve 6. ayda kan tetkiklerinde HbA1c, trigliserid (TG), HDL değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca Değeri	Minimum-Maksimum	P değeri
0. ay HbA1c	9,47±0,28	9,2	8,3-12,0	0,057
6. ay HbA1c	8,10±0,46	7,8	5,6-12,0	
0. ay TG	145,12±17,79	149,0	23,0-298,0	0,731
6. ay TG	137,68±29,77	112,0	5,2-502,0	
0. ay HDL	48,34±2,83	46,0	28,0-73,0	0,777
6. ay HDL	48,10±3,27	49,0	28,0-83,0	

*:p≤0,05

4.5. Dapagliflozin ve kontrol hasta gruplarında 0. aylardaki ve 6. aylardaki GFR ve LDL değerlerinin karşılaştırılması

0. ayda hasta gruplarındaki GFR ortalamaları karşılaştırıldığında dapagliflozin kullananların GFR değeri ortalamasının (87,64±14,79) kontrol grubundaki hastalardan (75,13±20,03) (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hasta gruplarında 0. ay GFR değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama $\pm$ Standard Sapma	Minimum-Maksimum	P değeri
Dapagliflozin grubu 0. ay GFR	87,64 $\pm$ 14,79	41,09-127,97	P=0,001
Kontrol grubu 0. ay GFR	75,13 $\pm$ 20,03	30,82-113,79	

0. ayda hasta gruplarındaki LDL ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hasta gruplarında 0. ay LDL değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Minimum-Maksimum	P değeri
Dapagliflozin grubu 0. ay LDL	114,26 $\pm$ 30,50	55,0-181,0	0,073
Kontrol grubu 0. ay LDL	126,93 $\pm$ 37,29	27,00-209,0	

6. ayda hasta gruplarındaki GFR ortalamaları karşılaştırıldığında dapagliflozin kullananların GFR değeri ortalamasının (88,45 $\pm$ 18,25) kontrol grubundaki hastalardan (74,30 $\pm$ 21,54) (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hasta gruplarında 6. ay GFR değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Minimum-Maksimum	P değeri
Dapagliflozin grubu 6. ay GFR	91,72 $\pm$ 14,96	58,05-118,99	P<0,001
Kontrol grubu 6. ay GFR	74,30 $\pm$ 21,54	28,96-119,48	

6. ayda hasta gruplarındaki LDL ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Hasta gruplarında 6. ay LDL değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Minimum-Maksimum	P değeri
Dapagliflozin grubu 6. ay LDL	112,17 $\pm$ 31,45	57,0-233,0	0,502
Kontrol grubu 6. ay LDL	117,18 $\pm$ 40,44	57,0-189,0	

4.6. Dapagliflozin ve kontrol hasta gruplarında 0. aylardaki ve 6. aylardaki idrar ve kan tetkiklerinde böbrek değerlerinin karşılaştırılması

0. ayda hasta gruplarının kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiş olup kontrol grubundaki hastaların kreatinin ortancasının (0,90) dapagliflozin grubundaki hastaların kreatinin ortancasından (0,80) daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,011). 0. ayda hasta gruplarının BUN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiş olup kontrol grubundaki hastaların BUN ortancasının (16,36) dapagliflozin grubundaki hastalardan (15,00) (p=0,022) daha yüksek olduğu

tespit edilmiştir. 0. ayda hasta gruplarının ürik asit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiş olup kontrol grubundaki hastaların ürik asit ortancasının (5,20) dapagliflozin grubundaki hastaların ürik asit ortancasından (5,05) daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,032$). (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Hasta gruplarında 0. ayda idrar ve kan tetkiklerinde SPOT MTP, SPOT kreatinin, MTP/Cre oranı, kreatinin, BUN, ürik asit değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama $\pm$ Standard Sapma	Ortanca Değeri	Minimum-Maksimum	P değeri
Dapagliflozin grubu SPOT MTP	21,81 $\pm$ 22,85	14,4	0,0-131,0	0,831
Kontrol grubu SPOT MTP	34,86 $\pm$ 79,52	14,7	0,0-482,0	
Dapagliflozin grubu SPOT kreatinin	119,21 $\pm$ 69,23	103,5	10,8-313,2	0,772
Kontrol grubu SPOT kreatinin	119,27 $\pm$ 59,05	111,3	30,4-251,0	
Dapagliflozin grubu MTP/Cre	0,18 $\pm$ 0,22	0,13	0,0-1,28	0,585
Kontrol grubu MTP/Cre	0,31 $\pm$ 0,70	0,11	0,00-4,12	
Dapagliflozin grubu kreatinin	0,85 $\pm$ 0,16	0,80	0,62-1,40	0,011*
Kontrol grubu kreatinin	1,00 $\pm$ 0,31	0,90	0,60-1,80	
Dapagliflozin grubu BUN	15,81 $\pm$ 5,60	15,00	6,95-36,38	0,022*
Kontrol grubu BUN	19,20 $\pm$ 8,61	16,36	7,35-49,07	
Dapagliflozin grubu ürik asit	4,81 $\pm$ 1,36	5,05	2,75-12,10	0,032*
Kontrol grubu ürik asit	5,47 $\pm$ 1,85	5,20	2,20-10,0	

*: $p\leq 0,05$

6. ayda hasta gruplarının değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiş olup kontrol grubunun SPOT kreatinin ortancasının (110,0) dapagliflozin kullananların ortancasından (87,3) daha yüksek olduğu saptanmıştır. 6. ayda hasta gruplarının değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiş olup kontrol grubunun kreatinin ortancasının (0,90) dapagliflozin kullananların ortancasından (0,80) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. 6. ayda hasta gruplarının BUN değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiş olup kontrol grubundaki hastaların BUN ortancasının (17,00) dapagliflozin grubundaki hastalardan (14,95) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p\leq 0,05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Hasta gruplarında 6. ayda idrar ve kan tetkiklerinde SPOT MTP, SPOT kreatinin, kreatinin, BUN, ürik asit değerlerinin ortancalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama ± Standard Sapma	Ortanca Değeri	Minimum-Maksimum	P değeri
Dapagliflozin grubu SPOT MTP	16,18±13,87	11,4	0,0-71,4	0,162
Kontrol grubu SPOT MTP	35,02±72,34	16,0	2,0-371,0	
Dapagliflozin grubu SPOT kreatinin	97,43±66,44	87,3	15,0-458,0	0,050*
Kontrol grubu SPOT kreatinin	116,23±61,93	110,0	1,0-291,0	
Dapagliflozin grubu MTP/Cre oranı	0,18±0,15	0,14	0,0-0,8	0,664
Kontrol grubu MTP/Cre oranı	0,54±1,52	0,15	0,05-0,90	
Dapagliflozin grubu kreatinin	0,81±0,13	0,80	0,6-1,2	p<0,001*
Kontrol grubu kreatinin	1,02±0,33	0,90	0,6-2,0	
Dapagliflozin grubu BUN	14,61±3,46	14,95	7,7-24,7	0,002*
Kontrol grubu BUN	19,69±9,45	17,00	9,3-57,4	
Dapagliflozin grubu ürik asit	4,77±0,85	4,95	2,9-7,7	0,204
Kontrol grubu ürik asit	5,53±2,03	4,90	2,1-13,1	

*:p≤0,05

4.7. Dapagliflozin ve kontrol grubu hasta gruplarında TİT'nde glukoz olma, TİT'nde eritrosit, TİT'nde lökosit ve protein olma sıklıklarının karşılaştırılması

Dapagliflozin kullanan hasta grubunda TİT'nde 0. ayda glukoz olma sıklığının (%67,9) kontrol grubu hastalardan (%31,7) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Hasta gruplarında TİT'nde 0. ayda glukoz olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	TİT'te 0. ayda glukoz olma durumu					
Hasta grubu	VAR		YOK		Toplam**	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Dapagliflozin kullananlar	36	67,9	17	32,1	53	56,4
Kontrol grubu hastalar	13	31,7	28	68,3	41	43,6
Toplam	49	52,1	45	47,9	94	100,0

Ki-kare=12,151; p<0,001:**sütun yüzdesi alınmıştır

Kontrol grubunda TİT'nde 6. ayda glukoz olma sıklığının (%24,4) dapagliflozin kullanan hastalardan (%73,6) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Hasta gruplarında TİT'nde 6. ayda glukoz olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	TİT'te 6. ayda glukoz olma durumu					
	VAR		YOK		Toplam**	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Dapagliflozin kullananlar	39	73,6	14	26,4	53	56,4
Kontrol grubu hastalar	10	24,4	31	75,6	41	43,6
Toplam	49	52,1	45	47,9	94	100,0

Ki-kare=22,419; $p<0,001$ **:sütun yüzdesi alınmıştır

TİT'nde 0. ayda eritrosit olma sıklığının dapagliflozin kullanan ve kontrol grubunda yer alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermediği belirlenmiştir (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Hasta gruplarında TİT'nde 0. ayda eritrosit olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	TİT'nde 0. ayda eritrosit olma durumu					
	VAR		YOK		Toplam**	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Dapagliflozin kullananlar	6	11,3	47	88,7	53	56,4
Kontrol grubu hastalar	5	12,2	36	87,8	41	43,6
Toplam	11	11,7	83	88,3	94	100,0

Ki-kare=0,017; $p=0,896$ **:sütun yüzdesi alınmıştır

TİT'nde 6. ayda eritrosit olma sıklığının dapagliflozin kullanan ve kontrol grubunda yer alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermediği belirlenmiştir (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Hasta gruplarında TİT’nde 6. ayda eritrosit olma sıklığının karşılaştırılması

TİT’nde 6. ayda eritrosit olma durumu						
Değişken	VAR		YOK		Toplam**	
Hasta grubu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Dapagliflozin kullananlar	4	7,5	49	92,5	53	56,4
Kontrol grubu hastalar	8	19,5	33	80,5	41	43,6
Toplam	12	12,8	82	87,2	94	100,0

Ki-kare=2,972; p=0,085**:sütun yüzdesi alınmıştır

TİT’nde 0. ayda lökosit olma sıklığının kontrol grubunda yer alan hastalarda (%29,3) dapagliflozin kullanan hastalardan (%3,8) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Hasta gruplarında TİT’nde 0. ayda lökosit olma sıklığının karşılaştırılması

TİT’nde 0. ayda lökosit olma durumu						
Değişken	VAR		YOK		Toplam**	
Hasta grubu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Dapagliflozin kullananlar	2	3,8	51	96,2	53	56,4
Kontrol grubu hastalar	12	29,3	29	70,7	41	43,6
Toplam	14	14,9	80	85,1	94	100,0

Ki-kare=11,854; p=0,001**:sütun yüzdesi alınmıştır

TİT’nde 6. ayda lökosit olma sıklığının kontrol grubunda yer alan hastalarda (%26,8) dapagliflozin kullanan hastalardan (%7,5) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Hasta gruplarında TİT’nde 6. ayda lökosit olma sıklığının karşılaştırılması

TİT’nde 6. ayda lökosit olma durumu						
Değişken	VAR		YOK		Toplam**	
Hasta grubu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Dapagliflozin kullananlar	4	7,5	49	92,5	53	56,4
Kontrol grubu hastalar	11	26,8	30	73,2	41	43,6
Toplam	15	12,2	89	87,8	104	100,0

Ki-kare=8,440; p=0,004**:sütun yüzdesi alınmıştır

TİT'nde 0. ayda protein olma sıklığının dapagliflozin ve kontrol grubunda yer alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermediği belirlenmiştir (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Hasta gruplarında TİT'nde 0. ayda protein olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	TİT'nde 0. ayda protein olma durumu					
	VAR		YOK		Toplam**	
Hasta grubu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Dapagliflozin kullananlar	4	7,5	49	92,5	53	56,4
Kontrol grubu hastalar	7	17,1	34	82,9	41	43,6
Toplam	11	11,7	83	88,3	94	100,0

*Ki-kare=2,030; p=0,154***:sütun yüzdesi alınmıştır

TİT'nde 6. ayda protein olma sıklığının dapagliflozin ve kontrol grubunda yer alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermediği belirlenmiştir (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Hasta gruplarında TİT'nde 6. ayda protein olma sıklığının karşılaştırılması

Değişken	TİT'nde 6. ayda protein olma durumu					
	VAR		YOK		Toplam**	
Hasta grubu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Dapagliflozin kullananlar	4	7,5	49	92,5	53	56,4
Kontrol grubu hastalar	6	14,6	35	85,4	41	43,6
Toplam	10	10,6	84	89,4	94	100,0

*Ki-kare=1,221; p=0,269***:sütun yüzdesi alınmıştır

5. TARTIŞMA

Tip 2 diyabet, günümüz dünyasında ve ülkemizde sıklığı hızla artmakta ve en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmektedir. Hem doğrudan hem de sebep olduğu birçok komplikasyon ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (52). Tip 2 diyabet patogenezinde birçok mekanizma olmakla birlikte böbreklerin de rolü çok büyüktür. Tedavide geliştirilen oral antidiyabetikler de patogeneizde rol alan sorunları çözmek için geliştirilmektedir. Bu ilaçlardan biri olan SGLT-2 inhibitörleri; glukozun geri emiliminin büyük çoğunluğundan sorumlu olan proksimal tübülde glukoz reabsorbsiyonunu engelleyerek idrarda glukoz atılımını sağlar. Bununla birlikte SGLT-2 inhibitörlerinin sadece glukoz düşürücü etkileri değil aynı zamanda böbrek koruyucu etkinliklerini de gösteren birçok çalışma mevcuttur. Özellikle EMPA-REG Sonlanım Çalışması (EMPA-REG OUTCOME), Sülfonilüreye karşı Canagliflozin Tedavisi ve Araştırma Analizi (CANTATA-SU) ve Tip 2 Diyabette Dapagliflozin ve Kardiyovasküler Sonuçlar (DECLARE-TIMI) çalışmaları bu gruptaki ilaçların böbrek koruyucu etkinliklerini gösteren majör çalışmalardır (53, 54 55). SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek koruyucu etkinliklerinin mekanizmalarına bakıldığında birçok faktörün koruyucu mekanizmada etkisi olduğu görülmektedir. Bunların arasında en önemli payı ilacın direk neden olduğu renovasküler ve hemodinamik etkileri almaktadır (56). Bu çalışmada SGLT-2 inhibitörü tedavisi alan tip 2 diyabet hastalarının zaman içerisinde böbrek fonksiyonları, glisemik kontrol, proteinüri ve lipid paneli üzerine bu ilaçların olumlu etkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Bu çalışmada dapagliflozin ve diğer oral antidiyabetik ilaçları alan 2 gruptaki hastaların başlangıç GFR ortalaması $82,18 \pm 18,27$ mL/dak./1.73 m² iken bu hastaların sadece %12,7'sinin GFR'si 60 mL/dak./1.73 m²'nin altında olduğu tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile böbrek ilişkisinin irdelendiği uluslar arası en kapsamlı çalışmalardan biri olan CVD-REAL 3 çalışmasında da hastaların başlangıç GFR değerlerinin $90,7$ mL/dak./1.73 m² olduğu ve hastaların %10'unun GFR'sinin 60 mL/dak./1.73 m²'nin altında olduğu görülmektedir. Bu özellikleriyle hastaların başlangıç GFR değerleri ve GFR 60 mL/dak./1.73 m²'nin altında olma yüzdesi açısından çalışmamız CVD-REAL 3 çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. CVD-REAL 3 çalışmasında ortalama takip süresi 14,9 ay olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada ise 35 aylık dönemdeki uygun kriterleri karşılayan hastalar hastane kayıtlarından bilgileri alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. CVD-REAL 3 çalışmasının

sonunda başlangıca göre SGLT-2 inhibitörü kullananlarda ortalama GFR değerleri yıllık 0,46 mL/dak./1.73 m² iyileşme gösterir iken diğer ajanları alanlarda ortalama 1,21 mL/dak./1.73 m² düşüş görülmüştür. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında CVD-REAL 3 çalışmasında SGLT-2 inhibitörü lehine yıllık GFR’de 1.53 mL/dak./1.73 m²’lik bir fark olduğu saptanmıştır. Bu araştırmada da CVD-REAL 3 çalışmasına benzer bir şekilde dapagliflozin kullanan hasta grubunda 6. aydaki GFR ortalamasının (91,72±14,96) 0. aydaki GFR ortalamasından (87,64±14,79) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,002). Kontrol hasta grubunda ise 0. ve 6. aylardaki GFR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı (p=0,482) belirlenmiştir (57).

GFR değerlerinin irdelendiği bir başka büyük çalışma da EMPA-REG çalışmasıdır. Bu çalışmada renal sonlanım noktalarından birisi de serum kreatinin değerlerinde ikiye katlanma olması kabul edilmiştir. Çalışmaya bir hasta grubunda empagliflozin kullananlar, bir hasta grubunda ise plasebo kullananlar alınmıştır. GFR 60 mL/dak./1.73 m²’nin altında olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın sonunda empagliflozin alanların serum kreatinin düzeylerinin ikiye katlanması açısından plasebo alanlara göre %44,0 oranında rölatif risk azalmasına sahip olduğu görülmüştür. Bu araştırmanın EMPA-REG çalışmasına göre farklı olan özelliklerinden birisi hastaların %12,7’sinin GFR’si 60 mL/dak./1.73 m² altında iken EMPA-REG çalışmasında GFR 60 mL/dak./1.73 m²’nin altında olmanın dışlama kriteri olarak alınmış olmasıdır. Diğer farklı bir özellik de bu araştırmada kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan hasta grupları da çalışmaya alınmışken EMPA-REG çalışmasında tüm hastalar kardiyovasküler hastalığa sahiptir. Bu farklılıklara rağmen kreatinin ve GFR düzeylerindeki değişimler ve kontrol grubuna göre SGLT-2 inhibitörü lehine sonuçlar çıkması açısından bu araştırma sonuçları EMPA-REG çalışması sonuçları ile benzerlik göstermektedir (58).

Bir başka büyük çalışmalardan biri de DECLARE-TIMI çalışmasıdır. Bu çalışmaya 17160 hasta alınmıştır. Çalışma tasarımı 1:1 oranında çift kör şeklinde olup hasta grupları; günde 1 kez dapagliflozin alan grup ve plasebo alan grup şekline ikiye ayrılmıştır. Medyan takip süresi 4,2 yıl olan bu çalışmada EMPA-REG çalışmasından farklı olarak bilinen kardiyovasküler hastalığa sahip olmayan ama çoklu kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar da çalışmaya alınmıştır. Bilinen kardiyovasküler hastalığa sahip olmayan kişilerin de çalışmaya alınması alınma kriterleri açısından bizim çalışmayla benzerlik olduğunu göstermektedir. DECLARE-TIMI çalışmasında hastaların başlangıç GFR düzeyleri ortalama 86,1 mL/dak./1.73 m² iken hastaların %9,1 ‘inde GFR ortalaması

60 mL/dak./1.73 m² 'nin altındadır. Bu özellikleriyle başlangıç GFR düzeyleri açısından bu araştırma ile benzerlik göstermektedir. DECLARE-TIMI çalışmasında renal birleşik sonlanım noktası, CKD-EPI denkleminde göre GFR'de <60 /dak./1.73 m² düzeyine doğrulanmış sabit $\geq$ %40 düşüş ve/veya son dönem böbrek hastalığı (SDBH) ($\geq$ 90 gün boyunca diyaliz veya böbrek nakli, doğrulanmış sabit eGFR <15 mL/dak./1.73 m²) ve/veya renal veya kardiyovasküler ölüm olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada SDBH ve renal ölüm de dahil olmak üzere böbreğe özgü birleşik sonuçların klinik açıdan önemli tüm bileşenlerinde azalma görülmüştür (53). DECLARE-TIMI çalışmasında GFR düzeylerindeki değişimlerin plaseboya göre SGLT-2 inhibitörü lehine çıkması bu araştırma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

SGLT-2 inhibitörleri çeşitli mekanizmalarla idrarda proteinüri miktarını azaltmaktadır. Literatüre bakıldığında ortalama %30-40'lık albüminüride azalma sağladığı görülmektedir (59, 60, 61). Böbreğin proksimal tübülüsünde SGLT-2 kanallarının inhibisyonu ile natriürez gerçekleşir. Makula densanın uyarılması ile tübüloglomerüler feed-back mekanizması ile afferent arteriolde daralma meydana gelir. Bu daralma neticesinde glomeruler filtrasyonda azalma, nefron perfüzyonunda azalma olur. Bu durum proenflamatuar sitokinlerde azalma ve böbrek fibrozisinde azalma ile sonuçlanır. SGLT-2 inhibitörleri ayrıca kan ve interstisyel volümde azalma, ılımlı düzeyde kan basıncı azalması yapmaktadır (62-67). Bu ve benzer mekanizmalarla SGLT-2 inhibitörü kullanımı sonrasında proteinüride azalma meydana gelir.

Bu çalışmada 2 ilaç grubunda olan hastaların zaman içerisinde spot idrarda protein/kreatin oranlarındaki değişimlerine bakılmıştır. Tekrarlayan ölçümler incelendiğinde 0 ve 6. Aylarda dapagliflozin ve kontrol grubunda olanların kendi gruplarının zamana göre MTP/Cre oranlarında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da spot idrarda protein/kreatin oranı ortalamasının 0,31'den 0,54'e yükseldiği, dapagliflozin alan grupta ise spot idrarda protein/kreatin oranı ortalamasının 0.ayda 0,18 iken 6.ayda da 0,18 olarak tespit edildiği belirlenmiştir. Bu bulgular her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da SGLT-2 inhibitörü alan grupta proteinüri miktarının sabit kaldığı, kontrol grubunda bir miktar yükseldiği görülmektedir. SGLT-2 inhibitörü ve albuminüri değişiminin irdelendiği DECLARE-TIMI çalışmasında başlangıçtaki idrar albümin/kreatin oranından bağımsız olarak tüm gruplarda plaseboya göre medyan izlem süresinin sonunda SGLT-2 inhibitörü kullananlarda proteinüri miktarında zamanla azalma meydana gelmiştir. İlk 6 aylık periyotta bile plasebo koluna oranla SGLT-2 inhibitörü kullananlarda büyük ölçüde

albümin/kreatin oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Ancak subgrup analizlerine bakıldığında ilk 6 aylık periyot kıyaslandığında albümin/kreatin oranı 15 mg/gün altında olan hastalarda plasebo ile SGLT-2 inhibitörü kullananlar arasında proteinüri azalması açısından fark çıkmamıştır (68). Bu araştırma bulguları proteinüri açısından DECLARE-TIMI çalışmasıyla çelişmektedir. Hastalarımızın 2 grupta da 6 aylık periyotta spot idrarda protein/kreatin oranlarının istatistiksel olarak azalma göstermediği görülmüştür. Sonuçlarda belirlenen bu farklılığın nedenleri 2 grubun başlangıç spot idrarda protein/kreatin oranlarının homojen dağılmaması, hasta sayısının literatürdeki çalışmalara kıyasla daha az olması ve takip süresinin kısa olması gibi nedenler olabilir.

SGLT-2 inhibitörleri ve proteinüri ilişkisinin incelendiği bir diğer büyük çalışma olan EMPA-REG çalışmasında empagliflozin alan grupta %11,2, plasebo grubunda ise %16,2 oranında hastaların makroalbuminüriye progrese olduğu görülmüş ve empagliflozin lehine %38,0'lık rölatif risk azalması saptanmıştır. Bazalde normal albümin seviyelerine sahip olan gruplarda ise albuminüri gelişimi açısından plasebo ve empagliflozin arasında anlamlı fark görülmemiştir (58).

Tip 2 DM'de kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin artmasının önemli sebeplerinden biri de aterojenik dislipidemidir. Trigliserit ve LDL-K yüksekliği yanında HDL-K düşüklüğü aterojenik dislipideminin komponentleridir. SGLT-2 inhibitörlerinin lipid profili üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. SGLT-2 inhibitörleri kullanımı ile HDL-K ve LDL-K düzeylerinin bir miktar arttığı, trigliserit konsantrasyonunun ise azaldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (69-71).

Bu lipoproteinlerdeki artış; hemokonsantrasyon, hepatosit üzerindeki LDL reseptör ekspresyonunun azalması gibi mekanizmalarla açıklanabilmektedir. Ayrıca SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı ile kilo verme ve glukotoksisitenin kırılması ile insülin direncinde iyileşmelerin görülmesi lipoprotein lipaz enziminin artmaktadır. Bu enzimin aktif hale gelmesi çok düşük dansiteli lipoprotein LDL-K'ye dönüşümünü hızlandırmakta ve plazmada LDL-K düzeylerini artırmaktadır (69, 72).

DECLARE-TIMI çalışmasında hastaların ortalama başlangıç LDL-K düzeyi 2,3 mmol/L, HDL-K düzeyi 1,2 mmol/L, trigliserit düzeyi 2 mmol/L, total kolesterol düzeyi 4,4 mmol/L'dir (68). Başlangıç ortalamaları açısından lipid düzeyleri bu çalışmada saptanan düzeylere göre bir miktar düşüktür. DECLARE-TIMI çalışmasındaki lipid düzeylerinin bu çalışmada belirlenen düzeylere göre daha düşük olmasının sebebi

DECLARE-TIMI çalışmasında kardivoyasküler riske ya da çoklu risk faktörlerine sahip olan hastaların olması ve lipid düşürücü ilaçları yüksek oranda kullanması olabilir.

Dapagliflozin kullanımı ve lipid profili arasındaki ilişki irdelendiğinde bir araştırmada dapagliflozin kullanımının LDL-K ve HDL-K düzeylerini bir miktar yükselttiği, trigliserit düzeylerini ise bir miktar düşürdüğü saptanmıştır (73). Bu araştırmada da benzer olarak dapagliflozin kullanan grupta trigliserit düzeyleri ortalama 188,84'ten 160,22 mg/dl'ye düştüğü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0.01$). HDL-K düzeylerinin de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 43,68 mg/dl'den 44,69 mg/dl'ye yükseldiği belirlenmiştir.

EMPA-REG çalışmasında çalışma sonunda empagliflozin alan grupta LDL-K ve HDL-K düzeylerinde hafif yükselme görülmüştür (74). Bu araştırmada ise EMPA-REG çalışmasıyla çelişen bir bulgu olarak her ne kadar istatistiksel anlamlı olmasa da LDL-K düzeyinin bir miktar düştüğü belirlenmiştir. HDL-K düzeylerine bakıldığında EMPA-REG çalışmasına benzer bir bulgu saptanmıştır. Dapagliflozin alan grupta HDL-K düzeylerinin bir miktar yükseldiği ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir (74).

Dapagliflozin alan grubun da HbA1C ortalamasının %8,51'den %7,73'e düştüğü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p: 0,001$). Bu araştırmada belirlenen bulgular, dapagliflozin alan grubun glisemik regülasyonlarının bir miktar düzelmesi ve glukotoksisitenin kırılmasının trigliserit düşüşü ve HDL-K düzeyindeki olumlu değişimlere katkı sağlamış olabileceği tahmin edilmektedir.

SGLT-2 inhibitörleri kullanımı esnasında birçok yan etki görülebilmektedir. Bunlar arasında belki de en önemlisi genitoüriner enfeksiyonlar yer almaktadır (4). Bu araştırmada dapagliflozin ve kontrol grubundaki hastalar 6.ayda tam idrar tetkikinde anlamlı oranda lökosit görülme sıklıkları açısından karşılaştırılmıştır. Literatürdeki bazı yayınlar SGLT-2 inhibitörü kullanımının üriner sistem enfeksiyon riskini artırdığını göstermektedir. Ancak daha büyük meta-analiz ve kohort çalışmalarında ise üriner sistem enfeksiyonlarının artmadığı, daha çok genital enfeksiyon üzerine olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir (75). Bu araştırmada ise literatürdeki bu yayınlara göre farklı bulgular elde edilmiştir. TİT'nde 6. ayda lökosit olma sıklığının kontrol grubunda yer alan hastalarda (%26,8) dapagliflozin kullanan hastalardan (%7,5) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumun SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik regülasyonu iyi sağlayarak humoral ve hücrel immun cevabı artırmasına, hekimlerin bu ilaç grubunu verirken hastaların hijyen durumu ve uyumuna bakarak dikkat

ve özenle seçmesine, kontrol grubunda glisemik regulasyonun SGLT-2 inhibitörü kullanan gruba göre daha kötü olmasına bağlı olabilir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Bu araştırmaya alınan hastaların %50,0'ı erkek, %50,0'ı kadınlardan oluşmaktadır.
- 2) Araştırmaya alınan hastaların ortalama yaşı $59,28 \pm 9,12$, 0. ayda ortalama HbA1c değerleri $8,32 \pm 1,38$, 6. ayda ortalama HbA1c değerleri $7,64 \pm 1,36$ olarak saptanmıştır.
- 3) Araştırmaya alınan hastaların %56,4'ü dapagliflozin, %43,6'sı SGLT-2 inhibitörü dışında diğer oral antidiyabetik ilaçları kullanmaktadır.
- 4) Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve 0. ay HbA1c ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Hastaların farklı ilaç gruplarındaki cinsiyet dağılımının istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir.
- 5) Bu gruplarda yer alan tip 2 diyabet hastalarının zaman içerisinde böbrek fonksiyonları, glisemik kontrol, proteinüri ve lipid paneli üzerine bu ilaçların olumlu etkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır.
- 6) Dapagliflozin kullanan hasta grubunda 6. aydaki GFR ortalamasının 0. aydaki GFR ortalamasından anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- 7) Dapagliflozin kullanan hasta grubunda 0. ve 6. aylardaki LDL, MTP/Cre ortalamaları arasında; kontrol hasta grubunda 0. ve 6. aylardaki GFR, LDL, MTP/Cre ortalamaları arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir.
- 8) Dapagliflozin kullanan hasta grubunda 6. aydaki SPOT MTP (11,4) ve SPOT kreatinin (87,3) değerleri ortancalarının 0. Ayda ölçülen SPOT MTP (14,4) ve SPOT kreatinin (103,5) değerleri ortancalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan hastaların 0. ve 6. aylarda ölçülen SPOT MTP, SPOT Cre, BUN, kreatinin, ürik asit ortancalarının istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı saptanmıştır.
- 9) Dapagliflozin kullanan hasta grubunda 6. aydaki HbA1c (7,6) ve trigliserid (146,0) değerleri ortancalarının 0. Ayda ölçülen HbA1c (8,4) ve trigliserid (163,0) değerleri ortancalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan hastaların 0. ve 6. aylarda ölçülen HbA1c, trigliserid, HDL değerlerinin ortancalarının istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı saptanmıştır.

- 10) 0. ayda hasta gruplarındaki GFR ortalamaları karşılaştırıldığında dapagliflozin kullananların GFR değeri ortalamasının ($87,64 \pm 14,79$) kontrol grubundaki hastalardan ($75,13 \pm 20,03$) anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır. 6. ayda hasta gruplarındaki GFR ortalamaları karşılaştırıldığında dapagliflozin kullananların GFR değeri ortalamasının ($88,45 \pm 18,25$) kontrol grubundaki hastalardan ($74,30 \pm 21,54$) anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- 11) 0. ayda hasta gruplarındaki LDL ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. 6. ayda hasta gruplarındaki LDL ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir.
- 12) 0. ayda kontrol grubundaki hastaların SPOT kreatinin ortancasının (110,0) dapagliflozin grubundaki hastaların kreatinin ortancasından (87,3) daha yüksek olduğu görülmüştür. 0. ayda kontrol grubundaki hastaların BUN ortancasının (16,36) dapagliflozin grubundaki hastalardan (15,00) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- 13) 0. ayda hasta gruplarının ürik asit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiş olup kontrol grubundaki hastaların ürik asit ortancasının (5,20) dapagliflozin grubundaki hastaların ürik asit ortancasından (5,05) daha yüksek olduğu görülmüştür.
- 14) 6. ayda hasta gruplarının değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiş olup kontrol grubunun SPOT kreatinin ortancasının (110,0) dapagliflozin kullananların ortancasından (87,3) daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- 15) 6. ayda kontrol grubunun kreatinin ortancasının (0,90) dapagliflozin kullananların ortancasından (0,80) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. 6. ayda kontrol grubundaki hastaların BUN ortancasının (17,00) dapagliflozin grubundaki hastalardan (14,95) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- 16) Dapagliflozin kullanan hasta grubunda TİT'te 0. ayda glukoz olma sıklığının (%67,9) kontrol grubu hastalardan (%31,7) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Dapagliflozin kullanan hasta grubunda 6. ayda glukoz olma sıklığının (%73,6) kontrol grubunun sıklığından (%24,4) anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

- 17) TİT'nde 0. ayda ve 6. ayda eritrosit olma sıklığının dapagliflozin kullanan ve kontrol grubunda yer alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermediği belirlenmiştir.
- 18) TİT'nde 0. ayda lökosit olma sıklığının kontrol grubunda yer alan hastalarda (%29,3) dapagliflozin kullanan hastalardan (%3,8) anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- 19) TİT'nde 6. ayda lökosit olma sıklığının kontrol grubunda yer alan hastalarda (%26,8) dapagliflozin kullanan hastalardan (%7,5) anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- 20) TİT'nde 0. ayda ve 6. ayda protein olma sıklığının dapagliflozin ve kontrol grubunda yer alan hastalar arasında anlamlı oranda farklılık göstermediği belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2020, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2020.
2. Forouzanfar, M. H. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016, 388, 1659–724.
3. Yang, J. J., Yu, D., Wen, W., Saito, E., Rahman, S., Shu, X. O., ... & Zheng, W. Association of diabetes with all-cause and cause-specific mortality in Asia: a pooled analysis of more than 1 million participants. *JAMA network* 2019, 2, e192696-e192696.
4. Türkiye Diyabet Vakfı, Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2021, 2021, İstanbul.
5. Moses R.G., Colagiuri S., Pollock C., SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes. *Australas Med J*, 2014. 7(10): p. 405-15.
6. Hou, Y. C., Zheng, C. M., Yen, T. H., & Lu, K. C.. Molecular mechanisms of SGLT2 inhibitor on cardiorenal protection. *International journal of molecular sciences* 2020, 21(21), 7833.
7. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2020.
8. Lin, X., Xu, Y., Pan, X., Xu, J., Ding, Y., Sun, X., ... & Shan, P. F. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep* 10, 14790 2020.
9. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039–57.
10. World Health Organization. WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Rep Ser 1985;727:1- 113.
11. The expert committee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and clasification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20 :1183-97.
12. Susruta of India, an unrecognized contributor to the history of exercise physiology. *Tipton CM J Appl Physiol* (1985). 2008 Jun; 104(6):1553-6. *Diabetes*

- mellitus in the texts of old Hindu medicine (Charaka, Susruta, Vagbhata). FRANK LL Am J Gastroenterol. 1957 Jan; 27(1):76-95.
13. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos University medical journal* 2013, 13(3), 368–70
 14. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M. (Edt) Nobel Tıp Kitap. Ltd, İstanbul, 2001; 3-315.
 15. Gerich J. E. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocrine reviews* 1998, 19(4), 491-503.
 16. Lebovitz H. E. Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* 2001, 109, S135-S148.
 17. Kasper F. H., Jameson J. L., Harrison 20th Eddition, 2020, United States, Section 13, Chapter 176, Diabetes Mellitus,64; pg:932-941.
 18. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021.
 19. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması, Ankara, 2004. Erişim Adresi: http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_hastalik_yuku_calismasi.pdf, Erişim Tarihi: 01.06.2022
 20. Altan Onat. Türk Erişkinlerinde Diyabet ve Prediyabet: Patogeneze Önemli Katkı, 2009, Bölüm12, 140-148, Erişim Adresi: <http://tekharf.org/images/2009/bolum12.pdf>, Erişim Tarihi: 01.06.2022.
 21. Satman I., Yılmaz T., Sengül A., Salman S., Salman F., Uygur S., Bastar I., Tütüncü Y., Sargin M., Dinççag N., Karsidag K., Kalaça S., Ozcan C., King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25:1551-6.
 22. Satman I., Omer B., Tutuncu Y., Kalaca S., Gedik S., Dinccag N., Karsidag K., Genc S., Telci A., Canbaz B., Turker F., Yilmaz T., Cakir B., Tuomilehto J. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
 23. Bragg F., Holmes M. V., Iona A., Guo Y., Du H., Chen Y. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *Jama* 2017, 317(3), 280-9.

24. Policardo L., Seghieri G., Anichini R., De Bellis A., Franconi F., Francesconi P., Mannucci, E. Effect of diabetes on hospitalization for ischemic stroke and related in- hospital mortality: a study in Tuscany, Italy, over years 2004–2011. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2015. 31(3), 280-6.
25. Chen, H., Chen, G., Zheng, X. & Guo, Y. Contribution of specific diseases and injuries to changes in health adjusted life expectancy in 187 countries from 1990 to 2013: retrospective observational study. *BMJ* 2019 364, 1969.
26. Hollenberg N. K. Treatment of the patient with diabetes mellitus and risk of nephropathy: what do we know, and what do we need to learn? *Arch Intern Med* 2004;164:125-30.
27. Kahn Cr, Weir Gc, King Gl, Moses Ac, Smith Rj, Jacobson Am, Joslin's Diabetes Mellitus (14th Edition) 2005; 587-711.
28. Mancia G., Schumacher H., Redon J., Verdecchia P., Schmieder R., Jennings G., Yusuf K., Ryden L., Lisheng L., Teo K., Sleight P., Yusuf S. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2011; 124:1727–36.
29. Türk Kardiyoloji Derneği Kılavuzu, Erişim Adresi: <https://Tkd.Org.Tr/Kilavuz/K11/4e423.Htm?Wbnum=1604>, Erişim Tarihi: 30.03.2022.
30. Wylie-Rosett J., Herman Wh., Goldberg Rb. Lifestyle Intervention To Prevent Diabetes: Intensive And Cost Effective. *Current Opinion In Lipidology*. 2006; 17:37-44.
31. Kabalak T., Yılmaz C., Tüzün M. Endokrinoloji El Kitabı (3. Baskı), İzmir Güven Kitabevi, İzmir, 2004; 609- 61.
32. Poretsky L. Principles Of Diabetes Mellitus (2th Edition), Springer, New York, 2010; 281-748.
33. Hamdy O., Horton E.S. Protein Content in Diabetes Nutrition Plan. *Curr Diab Rep* 11, 111–119, 2011.
34. American Diabetes Association; Nutrition Principles and Recommendations in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 ,36.
35. Kasper F. H., Jameson J. L., Harrison 20th Eddition, 2020, United States, Section 13, Chapter 176, Diabetes Mellitus,64; pg:932-41.

36. Kayaalp O., Akıcı A., Oktay Ş., Akova M., Onaran O., Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1-2, 1. konu Farmakolojiye Giriş sf:3-9.
37. The Diabetes Control And Complication Trial Research Group. The Effect Of Intensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of LongTerm Complication İn Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977–86.
38. Fisher M. Insulin Therapy: Current Views And New Options, *Diabetes Voice* 2001; 46: (4):20-22.
39. Goldstein J. B., Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11.
40. Brunton L., Blumenthal D., Parker K., Insulin, Oral Hypoglycemic Agents And The Pharmacology Of Endocrine Pancreas, In: Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics, McGraw-Hill, New York 2008: 1039–60.
41. Poretsky L. Principles Of Diabetes Mellitus (2th Edition), Springer, New York, 2010; 281-748.
42. Lavernia F., Targeting The Pathophysiology Of Type 2 Diabetes: A Focus On İncretin Therapy, *J Fam Pract.* 2009 ; 58 2-5.
43. Granell R., The Physiologic Effect Of İncretin Hormones, *Adv Stud Med.* 2006; 6: 581-585. 81.
44. Drucker D. J. The Biology Of İncretin Hormones. *Cell Metab.* 2006;3(3):15365. Review.
45. Floris A., Peter L., Reiner P., Eloy H., Guy E., Chrisvan W. A-Glucosidase İnhibitors For Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28:166-75.
46. Lebovitz H., Alpha-Glucosidase İnhibitors As Agents İn The Treatment Of Diabetes. *Diabetes Rev* 1998; 6:132–45.
47. Hou Y. C., Zheng C. M., Yen T. H., Lu K. C. Molecular mechanisms of SGLT2 inhibitor on cardiorenal protection. *International journal of molecular sciences* 2020, 21(21), 7833.
48. Häring H. U., Merker L., Seewaldt-Becker E., Weimer M., Meinicke T., Woerle H. J. EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes care* 2013, 36(11), 3396-3404.

49. Barnett A. H., Mithal A., Manassie J., Jones R., Rattunde H., Woerle H. J. EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014, 2(5), 369-384.
50. Chilton R., Tikkanen I., Cannon C. P., Crowe S., Woerle H. J., Broedl U. C., Johansen O. E. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015, 17(12), 1180-93.
51. Ridderstråle M., Andersen K. R., Zeller C., Kim G., Woerle H. J., Broedl U.C. 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.
52. Wild S., Roglic G., Gren A., Sicree R., King H. Global Prevalance of Diabetes Estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
53. Wiviott S. D., Raz I., Bonaca M. P., Mosenzon O., Kato E. T., Cahn A., Sabatine M. S. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2019, 380(4), 347-57.
54. Cefalu W. T., Leiter L. A., Yoon K. H., Arias P., Niskanen L., Xie J., Meininger G. 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. *The Lancet* 2013, 382(9896), 941-50.
55. Mosenzon O., Wiviott S. D., Cahn A., Rozenberg A., Yanuv I., Goodrich E. L., Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019, 7(8), 606-17.
56. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The nephrologist's point of view. *The American Journal of Cardiology* 2017, 120(1), S59-S67.
57. Heerspink H. J., Karasik A., Thuresson M., Melzer-Cohen C., Chodick G., Khunti K., ... & Kosiborod M. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2020, 8(1), 27-35.

58. Wanner C., Inzucchi S. E., Lachin J. M., Fitchett D., von Eynatten M., Mattheus M., ... & Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016, 375(4), 323-34.
59. Heerspink H. J. L., Johnsson E., Gause-Nilsson I., Cain V. A., Sjöström C. D. Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:590-7.
60. Fioretto P., Stefansson B. V., Johnsson E., Cain V. A., Sjöström C. D. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetologia* 2016;59:2036–9.
61. Cherney D., Lund S. S., Perkins B. A. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:1860–70.
62. Heerspink H. J. L., Perkins B. A., Fitchett D. H., Husain M., Cherney D. Z. I. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016;134:752–72.
63. Tonneijck L., Muskiet M. H., Smits M. M., Van Bommel E. J., Heerspink H. J., Van Raalte D. H., & Joles J. A. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *Journal of the American Society of Nephrology* 2017, 28(4), 1023-39.
64. van Bommel E. J. M., Muskiet M. H. A., van Baar M. J. B., Tonneijck L., Smits M. M., Emanuel A. L., van Raalte D. H. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int* 2020;97:202–12.
65. Lytvyn Y., Bjornstad P., van Raalte D. H., Heerspink H. L., Cherney D. Z. I. The new biology of diabetic kidney disease—mechanisms and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020;41:202–31.
66. Vallon V., Thomson S. C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017;60:215–25.
67. Neuen B. L., Young T., Heerspink H. J., Neal B., Perkovic V., Billot L., Jardine M. J. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type

- 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019, 7(11), 845-54.
68. Mosenzon O., Wiviott S. D., Heerspink H. J., Dwyer J. P., Cahn A., Goodrich E. L., Raz I. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes care* 2021, 44(8), 1805-15.
 69. Filippas-Ntekouan S., Tsimihodimos V., Filippatos T., Dimitriou T., Elisaf M. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2018, 14(11), 1113-21.
 70. Ptaszynska A., Hardy E., Johnsson E., Parikh S., List J. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgrad. Med* 2013.
 71. Rodríguez-Gutiérrez R., Gonzalez-Saldivar G. Canagliflozin. *Clevel. Clin. J. Med.* 2014.
 72. Sánchez-García A., Simental-Mendía M., Millán-Alan J.M., Simental-Mendia L. E. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020; 160: 105068.
 73. Inzucchi S. E., Zinman B., Wanner C., Ferrari R., Fitchett D., Hantel S., Espadero R. M., Woerle H. J., Broedl U. C., Johansen O. E. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12: 90–100.
 74. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J. M., Hantel S., Salsali A., Inzucchi S. E. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *European heart journal* 2016, 37(19), 1526-34.
 75. Wilding J. SGLT2 inhibitors and urinary tract infections. *Nature Reviews Endocrinology* 2019, 15(12), 687-8.

EK 1. ETİK KURUL ONAYI

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU (Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu)			
Oturum Tarihi	Oturum Sayısı	Karar Sayısı	
05.07.2022	13	2022/3574	
Çalışma Adı:	Diyabetik Nefropatili Hastalarda Dapagliflozinin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisinin Araştırılması		
Araştırmacılar:	Prof. Dr. Özkan ULUTAŞ (Yürütücü) Arş. Gör. Mehmet Burak BAĞCI (Yardımcı Araştırmacı)		
Başvurunuz; üniversitemiz Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından uygun olup-olmadığı hususundaki başvurusuna ilişkin raportör raporu görüşüldü. Çalışma Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından değerlendirildiğinde; <u>çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna;</u> oy birliği ile karar verilmiştir.			
Prof. Dr. Osman CELBİŞ Etik Kurul Başkanı			
Prof. Dr. Kadir ERTEM Etik Kurul Başkan Yrd.	KATILDI	Prof. Dr. Barış OTLU Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Dinçer ÖZGÖR Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Sermin TİMUR TAŞHAN Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Ahmet KOÇ Etik Kurul Üyesi	KATILDI