



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

EMPAGLİFLOZİN VE DAPAGLİFLOZİN KULLANAN
HASTALARIN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE HEMOGLOBİN A1C
DEĞİŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. MERVE ALYAMAÇ YAŞAR

ANKARA, 2022



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

EMPAGLİFLOZİN VE DAPAGLİFLOZİN KULLANAN
HASTALARIN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ VE HEMOGLOBİN A1C
DEĞİŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI
(Proje No: KA 18/371)

DR. MERVE ALYAMAÇ YAŞAR
(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALTUĞ KUT

ANKARA, 2022

TEŞEKKÜR

Ülkemizde bilime en büyük katkıyı yapan, mesleğimizi icra edebilmemizin önünü açan büyük önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK’e teşekkürü bir borç bilirim.

Aile Hekimliği ihtisasına başladığım ilk günden beri hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, iyi birer hekim olarak yetişmemiz için her türlü imkanı sağlayan, aynı zamanda tez danışmanım olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Altuğ Kut’a, ihtisas süresince beraber çalışma fırsatı yakaladığım için kendimi şanslı saydığım hocalarım Prof. Dr. M. Ergun Öksüz’e, Dr. Öğr. Üyesi Dr. Cihan Fidan’a, Dr. Öğr. Üyesi Dr. Fisun Sözen’e, Öğr. Gör. Dr. M. Gökhan Eminsoy’a, Uzm. Dr. Funda Salgür’e, Uzm. Dr. Elvan Aksöz’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mesleğimi icra ederken yanımda olan tüm dostlarıma ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Varlığı ile güven veren hayat arkadaşım sevgili eşim Op. Dr. Burak Yaşar ve hayatımı renklendiren biricik oğlum Toprak Yaşar’a,

Evlatları olmaktan gurur duyduğum babam Mehmet Veysi Alyamaç ve annem Süheyla Alyamaç’a, ablalarım Prof. Dr. Evrim Alyamaç Dizdar, Dr. Elif Alyamaç Seydibeyoğlu ve beraber büyüdüğüm sevgili yeğenlerime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Alyamaç Yaşar

2022

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran ve 3 ay süre ile Empagliflozin veya Dapagliflozin kullanan hastalardaki VKİ (Vücut Kitle İndeksi), HbA1c ve lipid profilinde meydana gelen değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1 Kasım 2019 - 31 Ekim 2020 tarihleri arasında Polikliniklerimize başvuran, Empagliflozin veya Dapagliflozin reçete edilen hastalar incelenmiş ve 473 hastanın verileri araştırılmıştır. Bu hastalar içinde en az 3 ay süreyle bu ilaçlardan birini kullanan, 3. ayda 2. vizitine gelmiş olan, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, HbA1c düzeyleri, HDL, LDL, trigliserit, açlık kan şekeri, ürik asit ve kreatinin değerleri her vizitinde eksiksiz olarak kaydedilmiş olan 123 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Yukarıda sayılan ve 3 aylık aralıklarla ölçülen parametreler birbirleriyle karşılaştırılarak değerlendirildi ve analiz edildi.

Bulgular: Hastaların başlangıç ve kontrol vizitlerindeki vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, HbA1c, bel çevresi, HDL, LDL, trigliserit, ürik asit, açlık kan şekeri değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Hastaların HDL düzeyleri 2. vizitte yükselirken, diğer tüm değerlerinde azalma meydana geldiği izlendi.

Sonuç: SGLT-2 inhibitörlerinin klinik olarak anlamlı ve etkili bir şekilde glisemik kontrol sağladığı, VKİ ve vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak hastaların lipid profillerinde düzelmeye katkısı olduğu da anlaşılmıştır. Bu sonuçlar SGLT-2 inhibitörlerinin özellikle kardiyak hastalıklar açısından risk faktörleri bulunan diyabetik hastalarda rahatlıkla kullanılabileceğini ve obez veya fazla kilolu hastalarda, kilo kaybı sağlaması açısından da tercih edilebilecek ajanlar olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: SGLT2 inhibitörleri, Glisemik kontrol, Antihiperlipidemik etki, Vücut kitle indeksi,

SUMMARY

Aim:

The aim of this study is to measure the difference in Body Mass Index (BMI), HbA1c levels and lipid profile in patients using Empagliflozin or Dapagliflozin for three months; attending the Family Medicine and Endocrinology outpatient clinics at Başkent University.

Material and Methods: Patients attending our outpatient clinics were investigated and data of 473 patients who attended to our clinics between 1st of November 2019 and 31st of October 2020 and prescribed with Empagliflozin or Dapagliflozin were investigated. Of the 473 patients we included 123 patients using one of SGLT-2 inhibitors, and whose body weight, BMI, waist circumference, glycolised hemoglobin levels, HDL, LDL, triglycerides, blood glucose, uric acid and creatinine levels were measured in every follow-up visit. The parameters listed above and measured at 3-month intervals were compared with each other, evaluated and analyzed.

Results: There was a significant difference between the body weight, body mass index, HbA1c, waist circumference, HDL, LDL, triglyceride, uric acid, and fasting blood glucose values at the baseline and follow-up visits of the patients ($p<0.001$). While HDL levels of the patients increased in the follow-up visit, we observed that all other values decreased significantly ($p<0.001$).

Discussion: We found that SGLT-2 inhibitors provide clinically significant and effective glycemic control and decrease BMI and body weight. In addition, we found that it contributed to improve the lipid profile of the patient. These results showed that SGLT-2 inhibitors can be used easily in diabetic patients with risk factors for cardiac diseases, and they are agents that can be preferred in terms of weight loss in obese or overweight patients.

Key Words: SGLT2 inhibitors, Glycemic Control, Antihyperlipidemic Effect, Body Mass Index,

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Diabetes Mellitus	5
2.1.1. Diyabetin Tanımı.....	5
2.1.2. Diyabetin Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. Diabetes Mellitus Patofizyolojisi.....	9
2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi.....	9
2.1.3.1.1. Genetik Faktörler.....	9
2.1.3.1.2. Antikorlar.....	10
2.1.3.1.3. Çevresel Faktörler.....	10
2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi.....	10
2.1.3.2.1 β Hücre Disfonksiyonuna Neden Olan Mekanizmalar.....	11
2.1.3.2.2 Beslenme.....	12
2.1.3.2.3 Fiziksel Aktivite.....	12
2.1.3.2.4 Metabolik Hafıza.....	13
2.1.3.2.5 Mitokondrial Disfonksiyon.....	13
2.1.4. Diabetes Mellitus Semptomları.....	14
2.1.4.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	15

2.1.4.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) Tanı Kriterleri.....	16
2.1.5. Diyabet Sınıflaması.....	17
2.1.5.1 Tip 1 Diabetes Mellitus.....	20
2.1.5.2 Tip 2 Diabetes Mellitus.....	20
2.1.5.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	21
2.1.5.4 Spesifik Diyabet Tipleri.....	23
2.1.6. Diabetes Mellitus Komplikasyonları.....	24
2.1.6.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	24
2.1.6.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	25
2.1.6.2.1 Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları.....	25
2.1.6.2.2 Diabetes Mellitusun Mikrovasküler Komplikasyonları.....	26
2.1.7. Tip 2 DM Tedavisi.....	27
2.1.7.1. Glisemik Hedefler.....	27
2.1.7.2. Diyabette Beslenme Tedavisi.....	28
2.1.7.3. Diyabette Egzersiz ve Fiziksel Aktivite.....	28
2.1.7.4. Diyabet Tedavisinde Oral Antidiyabetikler.....	29
2.1.7.4.1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar.....	29
2.1.7.4.1. Sülfanilüreler.....	30
2.1.7.4.2. Meglitinidler.....	31
2.1.7.4.2.1. Repaglinid.....	31
2.1.7.4.2.2. Nateglinid.....	31
2.1.7.4.3. İnsüline Duyarlastırıcılar.....	31
2.1.7.4.3.1. Biguanid (Metformin).....	32
2.1.7.4.3.2. Tiazolidindionlar.....	33
2.1.7.4.3.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri.....	33
2.1.7.4.3.4. İncretin Bazlı İlaçlar.....	34
2.1.7.3.3.4.1 Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptör Agonistleri.....	34
2.1.7.3.3.4.2. Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörleri.....	34
2.1.7.3.3.5. Sodyum Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Araştırmanın Amacı.....	37

3.2. Araştırma Projesi.....	37
3.3. Araştırma Evreni.....	37
3.3.1. Araştırmaya Kabul Kriterleri.....	37
3.3.2. Araştırmanın Tipi.....	37
3.3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	37
3.3.4. Araştırmanın Dışlama Kriterleri.....	38
3.4. İstatistik.....	38
3.5. Yürütücüler.....	38
 4. BULGULAR	 39
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	39
4.2. Hastaların Başlangıç ve Kontrol Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	39
 5. TARTIŞMA	 48
 6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	 53
 7. KAYNAKLAR.....	 54

KISALTMALAR DİZİNİ

- DM: Diabetes Mellitus
- SGLT2i: Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri
- ADA: American Diabetes Association
- FDA: Food and Drug Administration
- VKİ: Vücut Kitle İndeksi
- IDF: International Diabetes Federation
- TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
- TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
- HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
- VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
- CM: Şilomikron
- CMR: Şilomikron artıkları
- TG: Trigliserit
- BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu
- BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı
- HNF: Hepatosit nükleer faktör
- MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları (maturity onset diabetes of the young)
- BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz,
- HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü,
- DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)

- KLF11: Kruppel like factor 11,
- CEL: Carboxyl ester lipase (bilesalt-dependent lipase),
- PAX4: Paired box4,
- ABCC8: ATP-binding cassette C8,
- KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11,
- APG: Açlık Plazma Glukozu
- PG: Plazma Glukozu
- IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği
- ICAs: Ada hücre otoantikörleri
- IAAs: İnsülin otoantikörleri,
- GAD65: Glutamik asit dekarboksilaz otoantikörleri
- FFAs: Serbest yağ asitleri
- ER: Endoplazmik retikulum
- UPR: Katlanmamış protein yanıtı
- SERCA: Sarco/endoplazmik retikulum Ca²⁺ ATPaz
- IP3: İnositol-1,4,5-trifosfat
- IAAP: Adacık amiloid polipeptitlerini
- ROS: Reaktif oksijen türleri
- NOX: NADPG oksidaz
- O₂⁻: Süperoksit
- AGE: Gelişmiş glikasyon son ürünleri
- IL: İnterlökin
- TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-alfa
- CRP: C-reaktif protein

- NF-κB: Aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir güçlendiricisi
- CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon
- MODY: Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet
- DCCT: Diyabet Kontrol and Komplikasyonları Çalışması
- UKPDS: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
- DKA: Diyabetik ketoasidoz
- HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum
- LA: Laktik asidoz
- AGİ: Alfa-glikozidaz inhibitörleri
- GLP-1: Glukagon benzeri peptit-1
- GIP-1: Glukoza bağımlı insülinotropik polipeptit-1
- DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Global Diyabet Tahmin ve Projeksiyonu

Tablo 2: DM ve glukoz metabolizmasının diğerk bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 3: Gestasyonel Diabetes Mellitus tanı kriterleri

Tablo 4: Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması

Tablo 5: Tip 1 diyabetin evreleri

Tablo 6: Glisemik Kontrol Hedefleri

Tablo 7: İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

Tablo 8: İnsülin Duyarlaştırıcı İlaçlar

Tablo 9: Alfa-glikozidaz İnhibitörleri

Tablo 10: Sodyum-glukoz kotransporter-2 İnhibitörleri

Tablo 11: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın demografik özellikleri

Tablo 12: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın başlangıç ve kontrol parametrelerinin karşılaştırması

Tablo 13: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın 3. aydaki kontrol değerleri arasındaki yüzde değişimleri

Tablo 14: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın kadınlarla erkeklerin başlangıca göre 3. aydaki kontrol değerleri arasındaki yüzde değişimlerinin karşılaştırmaları

Tablo 15: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın yaşları ile 3. aydaki değişim değerleri arasında ilişki

SEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: IDF Diyabet Atlası verilerine göre 20-79 yaş grubunda global diyabet prevalansı (milyon) yıllara göre dağılımları. IDF Diabetes Atlas 2019, 9th Edition

Şekil 2: IDF Avrupa Bölgesi 20-79 yaş diyabet prevalansı IDF Diabetes Atlas 2019, 9th Edition

Şekil 3: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama başlangıç ve kontrol VA değerleri

Şekil 4: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama başlangıç ve kontrol VKI değerleri

Şekil 5: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama başlangıç ve kontrol HbA1c değerleri

Şekil 6: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama başlangıç ve kontrol bel çevreleri

Şekil 7: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama HDL değişimi

Şekil 8: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama LDL değişimi

Şekil 9: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama trigliserit değişimi

Şekil 10: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama ürik asit değişimi

Şekil 11: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama AKŞ değişimi

Şekil 12: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın VA, VKI ve bel çevresinin başlangıça göre 3. aydaki kontrol değerleri arasındaki yüzde değişimleri

Şekil 13: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın laboratuvar değerlerinin başlangıça göre 3. aydaki kontrol değerleri arasındaki yüzde değişimleri

I-GİRİŞ VE AMAC

Diabetes mellitus; insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin rezistansı ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterizedir. Tüm dünyada ve ülkemizde alınan tüm önlemlere rağmen, halen büyüyen, toplum sağlığını tehdit eden, yüksek prevalanslı, endemik, kronik seyirli bir hastalıktır. [1]

2019 IDF verilerine göre yaklaşık yarım milyar insan diyabetle yaşamaktadır. 2000 yılında, 20-79 yaş aralığında tüm dünyada 151 milyon diyabetli mevcutken, 2019 yılında sayı neredeyse üçe katlanarak 463 milyona ulaşmıştır. Bu sayının 2030 yılında 578 milyona, 2045 yılında ise 700 milyona ulaşması beklenmektedir. [2]

Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre tip 2 diyabet prevalansı %7,2 olarak bulunmuştur [3]. 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında ise; diyabet prevalansı %16,5 olarak bulunmuştur [1]. TURDEP-1 ve TURDEP-2 karşılaştırıldığında ülkemizdeki diyabet artış hızı %90'ın üzerinde bulunmuştur ve TURDEP-2 çalışmasında belirtildiği üzere, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2030 yılı için öngördüğü diyabet sayılarına ülkemizde ve dünyada 2012 yılı itibariyle ulaşılmıştır [1].

Diyabet, DSÖ'nün 2019 verilerine göre dünyadaki en sık ölüm sebepleri arasında 8. sıradadır [4]. 2019 yılında yaklaşık 4,2 milyon yetişkin, diyabet ve diyabet ilişkili komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmiştir [2].

Kontrolsüz diyabet zamanla başta kalp damar sistemi, göz, böbrek, sinir sistemi olmak üzere vücudun bütün sistemlerini etkileyen komplikasyonların gelişmesine neden olur (5). Kardiyovasküler hastalıkların prevalansı, insidansı ve mortalitesi diyabetli hastalarda, diyabeti olmayan akranlarına kıyasla 2-8 kat daha yüksektir [5]. Tüm dünyada böbrek yetmezliğinin ve travma dışı amputasyon olgularının en yaygın nedeni diyabettir [6]. Özellikle gelişmiş ülkelerde diyabet en sık görme kaybı ve körlük nedenlerinden biridir [7].

Diyabet, insan ömrünü kısaltmasının yanı sıra hayat kalitesini oldukça düşüren diyabet ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak bireye, ülke ekonomilerine ve sağlık sistemlerine ciddi bir yük

getirmektedir (2). Tüm dünyada diyabet ve ilişkili hastalıklar için harcanan para 2017 yılında 727 milyar Amerikan doları olarak belirlenmiştir (2). 2019 yılında ise bu rakam %4,5 artarak 760 milyar Amerikan dolarına yükselmiştir [2]. Diyabet ve ilişkili hastalıkların takip ve tedavi maliyetlerinden kaynaklanan doğrudan maliyetler yanında, bireyin iş verimliliğinin azalması, yaşam süresinin kısalması ve hasta yakınlarının meşguliyetlerinden kaynaklanan dolaylı maliyetlerin de göz önünde bulundurulması gerekir. Tüm dünyada diyabetli bireylerin %46'sını henüz tanı konulmamış vakalar oluşturmaktadır (1). Türkiye'de de TURDEP-II çalışması verilerine göre diyabetli hastaların %45,5'i hastalıklarının varlığından haberdar değildir [1]. Diyabetin kişiye ve topluma yükünü azaltmak için hastalığın ve gelişebilecek komplikasyonların olabildiğince erken dönemde tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi şarttır.

Türkiye'de ve dünyada, tanı konulan birey sayısının öngörülenden hızlı artması, mortalite ve morbiditesinin yüksek olması ve artan sosyoekonomik yükü nedeniyle tip 2 diyabet, son yıllarda en çok tartışılan ve çözüm üretilmeye çalışılan önemli bir toplum sağlığı sorunudur [8].

Diyabet tedavisinde hedef, kan glukozunun normal düzeylere indirilmesi ile mikro ve makrovasküler komplikasyonların ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıdır (9). Kilo kontrolü sağlanması ve yanı sıra kan basıncı ve lipid düzeyleri gibi diğer bilinen risk faktörlerinin de kontrol edilmesi gereklidir [9]. Kilo kaybı, egzersiz, diyet kısıtlamaları gibi yaşam tarzı değişiklikleri Tip 2 DM hastalarının başlangıç tedavisinde yer alır [10]. Glisemik kontrolün sağlanabilmesi, diyabet ilaçlarına olan ihtiyacı azaltabileceği ve kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirebildiği için, tip 2 diyabetli hastaların yaşam tarzı değişikliği konusunda eğitim ve destek alması, bakımın kritik unsurlarıdır [9].

Tip 2 diyabet, glisemik regülasyon ve komplikasyon gelişme sıklığı bakımından obeziteden olumsuz etkilenir; obezite arttıkça glisemik kontrolün bozulduğu ve komplikasyon hızının arttığı düşünülmektedir [11]. Obezite; hipertansiyon, dislipidemi, enflamasyon ve kardiyovasküler riski destekleyen diğer patojenik faktörleri de şiddetlendirir [12]. Bu nedenle hastaların tedavisi için en uygun glukoz düşürücü ajanın seçiminde hipoglisemi, kilo alımı ve kardiyovasküler olayların önlenmesi de dikkate alınmalıdır [13]. Yaşam tarzı değişiklikleri hastaların çoğunda yeterli olmaz ve farmakoterapi de gerekir [14].

Tip 2 diyabetin kompleks patofizyolojisi nedeniyle, oral antidiyabetik ajanların kombinasyon şeklinde kullanılması; pankreas beta hücre fonksiyonlarının korunması, insülin direncinin azaltılması, hipoglisemi ve kilo alımının önlenmesi ve kardiyovasküler faydalar sağlanması açısından, tamamlayıcı özellik gösterir (18). Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri (SGLT-2i), (örnek: dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin), diyabetin erken ve ilerlemiş safhalarında özellikle aterosklerotik kalp hastalığı riski olan ve kilo alan diyabet olgularında tedaviye ek olarak kullanılmaktadır [15].

SGLT-2 inhibitörleri, proksimal tübüllerde böbrek glukozu geri emilimini azaltan ve sonuçta plazma glukoz konsantrasyonunda düşme ile birlikte artan idrar glukoz atılımına yol açan bir glukoz düşürücü madde grubudur [12]. Literatürde kan glukozunu düşürücü etkilerine ek olarak, SGLT-2i'nin vücut ağırlığını, lipid parametrelerini, kan basıncını ve kardiyovasküler olayları azalttığı bildirilmektedir [16], [17]. İştahın baskılanması olmadan vücut ağırlığı azalması SGLT-2i ile tedavi edilen hastaların yaşam kalitesini artırabilir [18].

SGLT-2 inhibitörleri, tip 2 diyabette hipergliseminin tedavisi için monoterapi olarak veya diğer oral ajanlarla ya da insülinle kombinasyon halinde çalışılmıştır (21). Tip 2 diyabetli bireylerde SGLT-2 inhibitörleri 2021 ADA (American Diabetes Association) diyabet kılavuzunda metformin sonrası ikinci basamak ajanlar olarak önerilmektedir [19]. SGLT-2 inhibitörleri düşük bir hipoglisemi insidansı ile ilişkilidir ve arka plan tedavisine bakılmaksızın HbA1c'de bir düşüş sağlamak için mevcut herhangi bir diyabet tedavisine eklenebilir [20]–[23].

SGLT-2 inhibitörlerinin neden olduğu glukozüri kaynaklı enerji kaybının kilo kaybına yol açtığı yapılan çalışmalarda izlenmiştir. Ancak yine literatürde kilo kaybı derecesinin ajana ve kullanılan doza göre değişebileceği belirtilmektedir. [24] Literatürde empagliflozinin doza bağımlı olarak kan şekerini düşürdüğü ve empagliflozin kullananlarda anlamlı kilo kaybı meydana geldiği tespit edilmiştir [25]. Genital enfeksiyon riski empagliflozin kullanan grupta daha fazla görülürken; hipoglisemi, akut renal bozukluk, tromboembolik olaylar, diyabetik ketoasidoz ve kemik kırığı plasebo ile aynı oranda bulunmuştur [26]. Kardiyovasküler risklerde azalma gösterilmiştir (29). Ölümcül olmayan kalp krizi riskini %14 oranında, kardiyovasküler olaylar nedeniyle ölümleri %38 oranında azalttığı görülmüştür. Bu durumun kan basıncı, vücut ağırlığı, vücut yağ dağılımı, ürik asit veya oksidatif stres üzerine olan olumlu etkileri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [26]–[28].

Dapagliflozin ilk FDA (Food and Drug Administration) onayı alan SGLT-2 inhibitörüdür (32). Çok sayıda çalışmada dapagliflozin mono ve kombine terapilerinin; glisemik kontrolü iyileştirdiği ve kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir [29]. Metformin ile kan şekeri regülasyonu yetersiz olan hastalarda dapagliflozinin tedaviye eklenmesiyle, hastalarda hem subkutan hem de visseral yağ kütlesindeki azalmayla birlikte vücut ağırlığında da azalma görülmüştür [30]. Dapagliflozinin belirgin olarak kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarını da azalttığı gösterilmiştir [31].

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran ve empagliflozin veya dapagliflozin reçete edilen hastalardaki VKİ (Vücut Kitle İndeksi), HbA1c ve lipid profilinde meydana gelen değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.

II- GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Diyabetin Tanımı

Diyabet, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun mutlak veya kısmi eksikliği ya da periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklar, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır [32].

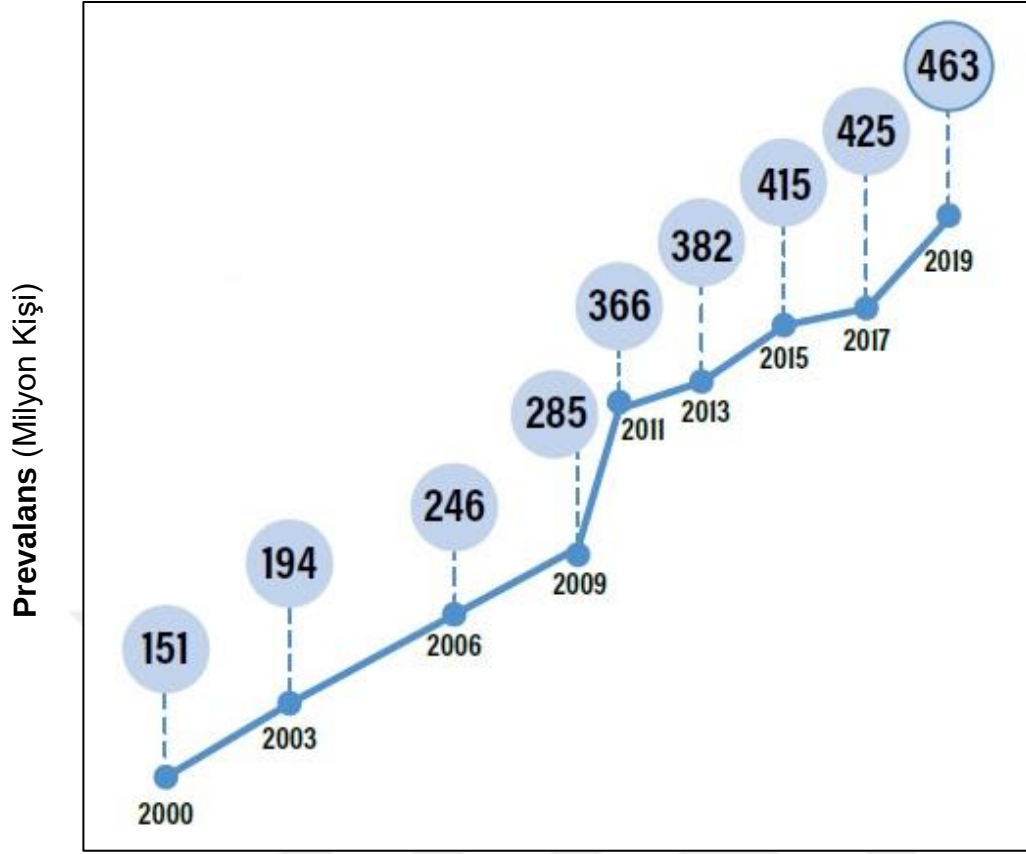
Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, 'Prediyabet' olarak adlandırılır. Metabolik sendrom ise, glukoz intoleransı, insülin rezistansı, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize metabolik bozukluklar bütünüdür. [33]

2.1.2. Diyabetin Epidemiyolojisi

Diyabet epidemiyolojisi ile ilgili insidans ve prevalans verilerini global düzeyde pek çok organizasyon derlese de, otoriteler öncelikle IDF (International Diabetes Federation) verilerini önelemektedir. Bu verilere göre günümüzde neredeyse yarım milyar insan diyabetle yaşamaktadır. 2000 yılında, 20-79 yaş aralığında tüm dünyada 151 milyon diyabetli mevcutken, 2019 yılında sayı neredeyse üçe katlanarak 463 milyona ulaşmıştır. IDF'e göre bu sayının 2030'da 578 milyona, 2045 yılına kadar ise 700 milyona ulaşması beklenmektedir. [2] (Şekil 1) (Tablo 1)

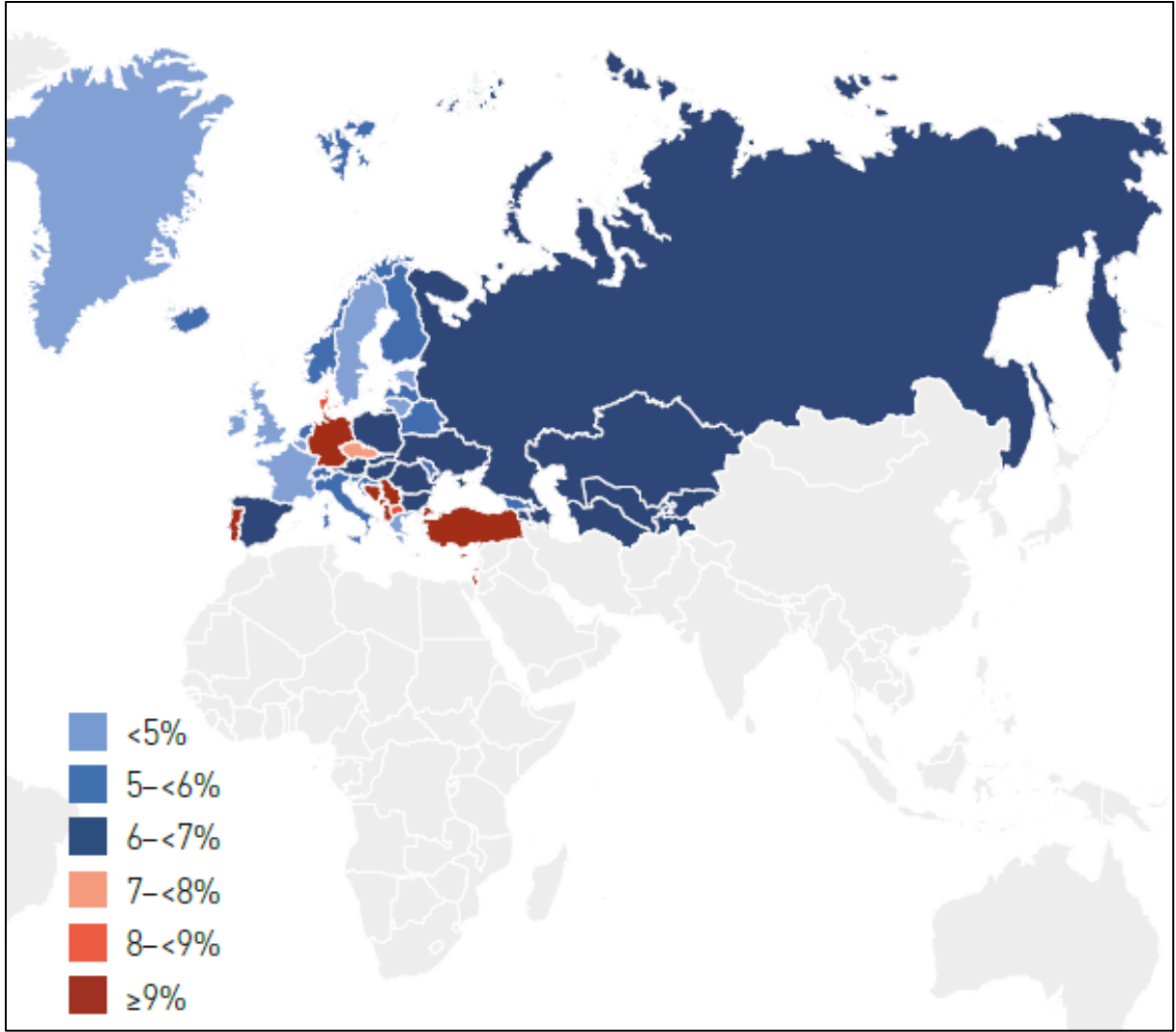
Tablo 1: Global Diyabet Tahmin ve Projeksiyonları, IDF Diabetes Atlas 2019

Yıllar	2019	2030	2045
Toplam Dünya Nüfusu	7,7 milyar	8,6 milyar	9,5 milyar
Erişkin Nüfusu (20-79 yaş)	5 milyar	5,7 milyar	6,4 milyar
Diyabet (20-79 yaş)			
Global Prevalans	%9,3	%10,2	%10,9
Diyabetli Sayısı	463 milyon	578,4 milyon	700,2 milyon
Diyabet ilişkili Ölümler	4,2 milyon	-	-
Diyabet ilişkili toplam sağlık harcamaları (Amerikan doları)	760,3 milyar	824,7 milyar	845 milyar
Bozulmuş Glukoz Toleransı			
Global Prevalans	%7,5	%8	%8,6
Bozulmuş Glukoz Toleransı olan nüfus	373,9 milyon	453,8 milyon	548,4 milyon



Şekil 1: IDF verilerine göre 20-79 yaş grubunda global diyabet prevalansı (milyon), IDF Diabetes Atlas 2019

IDF global düzeyde topladığı verileri periyodik olarak yayınlamaktadır. Genellikle, bu rakamlar literatürdeki makalelerin yanı sıra IDF'nin yayınladığı “IDF Diabetes Atlas” denen periyodik bir yayında duyurulmaktadır. IDF 2019 atlası verilerine göre Türkiye 20-79 yaş grubu prevalansında %11,1 ile ilk sırada yer almaktadır. Türkiye’yi, Almanya (%10,4) ve Portekiz (%9,8) izlemektedir (Bkz. Şekil 2). Avrupa bölgesinde en yüksek sayıda diyabetli 9,5 milyon ile Almanya’da yaşamaktadır. Almanya’yı Rusya Federasyonu (8,3 milyon) ve Türkiye (6,6 milyon) izlemektedir. [2]



Şekil 2: IDF Avrupa Bölgesi 20-79 yaş grubu diyabet prevalansı, IDF Diabetes Atlas 2019

Tanısı konmuş olan diyabet hastalarının yanı sıra henüz diyabet tanısı almamış ancak bozulmuş açlık şekeri ve bozulmuş glukoz toleransı olan ve prediyabetik olarak sınıflayabileceğimiz bir hasta grubu bulunmaktadır. Bu gruptaki hastaların pek çoğunun gelecekte diyabet durumuna ilerleyeceği de öngörülmektedir. 20-79 yaş grubunda Avrupa nüfusunun %5,5’inde (yaklaşık 36,6 milyon yetişkin) bozulmuş glukoz toleransı bulunduğu tahmin edilmektedir. (2)

Ülkemizdeki diyabet ve obeziteyle ilgili en önemli epidemiyolojik çalışma olan:

‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP) sonuçları ülkemizdeki diyabet ve obezite açısından büyük önem taşımaktadır. 1997-1998 yıllarında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan ‘Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması’ (TURDEP-1) sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7,2, BGT

prevalansı ise %6,7 bulunmuştur. Çalışma, ülkemizde yaşayan diyabetlilerin %32'sinin hastalığının farkında olmadıklarını ortaya koymuştur.

Ülkemizde diyabet prevalansı ile ilgili son veriler TURDEP-1 çalışmasının devamı niteliğinde olan ve aynı randomizasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen TURDEP-II çalışması ile elde edilmiştir. Çalışma Ocak 2010 ile Haziran 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş ve Türkiye’de erişkin popülasyonda diyabet, prediyabet ve ilişkili metabolik risk faktörlerinin 12 yıllık süreç içerisindeki trendinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

TURDEP-I’deki 540 merkezde yapılan 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişinin incelendiği bu çalışma %92 katılım oranıyla tamamlanmıştır. Diyabet sıklığı TURDEP-2 sonuçlarına göre %13,7 olarak belirlenmiştir. Genel olarak, toplumun %7,5’inde bilinen diyabet varken, %6,2’si diyabet hastası olduğunu bilmemektedir. Bir başka ifadeyle diyabetik hastaların yaklaşık yarısı diyabetli olduğunun farkında değildir.

Buna göre TURDEP-1 ile karşılaştırıldığında, diğer başka toplum çalışmalarında olduğu gibi diyabet farkındalığı yıllar içinde azalmıştır. TURDEP-2 sonuçlarına göre diyabet sıklığı kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda %17,2, erkeklerde %16,0). Kentsel kesimde diyabet oranı %17,0 iken kırsal kesimde %15,5 olarak saptanmıştır. Ayrıca, bu çalışmaya göre ülkemizde yaşayan 20 yaş üstü popülasyonun %28,7’si prediyabet olarak kabul edilmektedir. Yani, diyabet ve prediyabetli hasta oranı toplamda %42,4’ü bulmaktadır.

TURDEP-2 çalışmasında ortaya çıkan çarpıcı sonuçlardan birisi de obezite ve fazla kilolu hasta sayılarıdır. Buna göre ülkemiz nüfusunun %68,7’si obez veya fazla kilolu olarak sınıflandırılmaktadır. Sonuç olarak 1998’de yapılan TURDEP-I’e göre, TURDEP-II çalışmasında Türkiye’de diyabet 12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır. (1,3)

TURDEP-2’de ülkemizde 6,5 milyon diyabetlinin, 14,5 milyon prediyabetlinin olduğu tahmin edilmektedir [1]. TURDEP-2’de bu sayının DSÖ’nün 2030 öngörüsünden yüksek olduğu ifade edilmektedir [1]. Aynı zamanda TURDEP-2 tahminleri, IDF 2019 Diyabet Atlası’nın ülkemiz için 2045 yılı öngörüsü olan 4,8 milyon diyabetli sayısından da yüksektir (1). Tahmin edilen 4,8 milyon diyabetli ile ülkemizin global ölçekte en çok diyabetlinin yaşadığı dokuzuncu ülke olacağı tahmin edilmektedir [2].

2.1.3. Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Diabetes Mellitus'un Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diabetes mellitus olmak üzere başlıca 3 primer tipi bulunmaktadır. Diğer diabetes mellitus tipleri sekonder diabetes mellitus olarak tanımlanmaktadır. [3]

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Geçmişte “İnsülin bağımlı diyabet” ya da “juvenil diyabet” olarak da isimlendirilmiştir. Tip 1 diyabet, pankreas β hücrelerinin otoimmün destrüksiyonuyla karakterizedir. β hücre destrüksiyonuyla birlikte insülin sentezinin azalmasına bağlı olarak kan şekeri düzeyi yükselmekte, diabetes mellitus meydana gelmektedir. Vücut sıvılarında bu otoimmün destrüksiyonu gösteren birçok marker bulunmaktadır. Bunlar: Ada hücre otoantikorları (ICAs), İnsülin otoantikorları (IAAs), Glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları (GAD65), Tirozin fosfataz IA-2 ve IA2 β otoantikorlarıdır. [34]

2.1.3.1.1. Genetik Faktörler

Tip 1 diyabetin %80 genetik geçişli olduğu yapılan metaanalizler sonucu ortaya konmuştur. Metaanalizler sonucu Tip 1 DM ile ilişkili 60 kadar gen lokusu suçlansa da 6. Kromozomdaki HLA'nın mekanizmadan başlıca sorumlu olduğu düşünülmektedir. HLA-DR3-DQ2, HLA-DR4 ve DQ8 Tip 1 DM'den sorumlu tutulurken, HLA-DQ6 varlığı Tip 1 diyabetle negatif ilişkilendirilmiştir. Tip 1 diyabet patofizyolojisinde HLA moleküllerinin T helper hücrelerine antijen sunumu yaptığı düşünülmektedir. Bu antijen sunumu sonrası spesifik T hücre yanıtının oluşmasıyla insülin üreten Langerhans adacıklarına otoantikor geliştiği savunulmaktadır. [35]

2.1.3.1.2. Antikorlar

β hücre otoantikorları, hastalığın başlamasından yıllar önce tespit edilebilen en pratik hastalık belirteçleridir. ICA, pankreas β adacık hücreleri sitoplazmasına karşı gelişmiş otoantikorlardır. İmmünfloresan mikroskopıyla yeni başlayan Tip 1 diyabetlilerinin %70-80'inde pozitif olarak bulunmaktadır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ICA varlığı %5'e kadar düşmektedir. IAA, tip 1 diyabetli çocukların %50'sinde pozitif olarak bulunurken, erişkin hastalarda en az rastlanan otoantikordur. Anti-GAD antikorlar hastalığın ortaya çıkmasından 10 yıl önceye kadar kanda

pozitif olarak bulunabilirken, sensitivitesi yüksek olmasına rağmen spesifitesi düşüktür. IA-2 otoantikorları ise yeni tanı Tip 1 DM vakalarında %60 oranında bulunabilmektedir. [34]

2.1.3.1.3. Çevresel Faktörler

Enterovirüsler, Rotavirüsler, Cytomegalovirüs, Kızamıkçık, Coxsackie B, Ljungan virüsü ve Kabakulak virüsleri Tip 1 diyabet ilişkili olarak suçlanmaktadır. Bununla birlikte bovine insülin ile insan insülini arasındaki benzerlik nedeniyle inek sütüne erken başlanması da Tip 1 DM ile ilişkilendirilmiştir. [35]

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Tip 2 DM, glukoz seviyelerinin yükselmesi ve glukoz metabolizmasının bozulmasıyla ilişkili bir grup heterojen bozukluklar bütünü nedeniyle meydana gelmektedir. Hastalığın patofizyolojisinde kabaca, insülin etkisi ve insülin sekresyonu arasındaki feedback (geri besleme) mekanizmalarının bozulması yatmaktadır. Bu bozulma sonucunda ise kanda yüksek glukoz seviyeleri oluşmaktadır. Pankreas β hücre disfonksiyonunda ise, insülin sekresyonu azalır. Buna bağlı olarak da vücudun glukoz seviyelerini fizyolojik sınırlarda tutma kapasitesinde azalma meydana gelir. Öte yandan insülin rezistansı karaciğerde artmış glukoz üretimi ile kas, karaciğer ve yağ dokunun glukoz alımında azalmayı ifade etmektedir. İnsülin rezistansı ve β hücre disfonksiyonu hastalığın erken evrelerinde patogeneze sorumlu olsa da β hücre disfonksiyonu genellikle insülin rezistansından daha ciddi bir problemdir. [36]

Tip 2 DM risk faktörleri, genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin kompleks bir kombinasyonunu içermektedir. Değiştirilemez risk faktörlerine sahip (Aile hikayesi, genetik predispozisyon gibi) Tip 2 DM predispozisyonu olan bireylerde güçlü genetik temel olmasına rağmen epidemiyolojik çalışmalar Tip 2 DM'nin değiştirebilir risk faktörlerinin (obezite, düşük fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme gibi) iyileştirilmesiyle Tip 2 DM'den korunulabildiğini göstermektedir. [37]

2.1.3.2.1 β Hücre Disfonksiyonuna Neden Olan Mekanizmalar

β hücre disfonksiyonu geleneksel olarak β hücre ölümüyle ilişkilendirilmiştir [38]. Bununla birlikte, son kanıtlar, Tip 2 DM'de β hücrelerinin işlev bozukluğunun, çevre ile hücre

biyolojisinde yer alan farklı moleküler yollar arasındaki daha karmaşık bir etkileşim ağından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir [39].

Aşırı beslenme, obezite, hiperglisemi ve hiperlipidemi insülin rezistansına ve kronik inflamasyona neden olmaktadır. Bu koşullar altında β hücreleri genetik duyarlılıklarına bağlı olarak, inflamatuvar stres, endoplazmik retikulum (ER) stresi, metabolik/oksidatif stres, amiloid stres gibi adacık hücre bütünlüğünü bozabilecek toksik streslere maruz kalırlar. [38]

Serbest yağ asitlerinin (FFAs) fazlalığı ve hiperglisemi, apoptotik katlanmamış protein yanıtı (UPR) yollarının aktivasyonu yoluyla ER stresini indükleyerek hücre işlev bozukluğuna yol açar [40]. Obezitede bulunan lipotoksisite, glukotoksisite ve glukolipotoksisite metabolik ve oksidatif stresi indükleyerek β hücre hasarına neden olur [39].

Yüksek FFAs varlığının yarattığı stress, Sarco/endoplazmik retikulum Ca^{+2} ATPaz (SERCA) inhibisyonu ile ER'dan Ca^{+2} mobilizasyonu yaparak; inositol-1,4,5-trifosfat (IP3) reseptör aktivasyonu ile ya da ER homeostazisini direkt yollarla bozarak UPR yolağını aktive eder. Sürekli yüksek glukoz seviyeleri, hücrelerde proinsülin biyosentezini ve adacık amiloid polipeptitlerini (IAAP) artırarak yanlış katlanmış insülin ve IAAP birikimine yol açar ve oksidatif protein katlama aracılı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır. [39]

2.1.3.2.2 Beslenme

Batı diyeti içerdiği yüksek miktarda yağ ve karbonhidrat nedeniyle kan glukozunu yükseltir, kandaki çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), şilomikron (CM) ve trigliserid (TG) içeriği yüksek olan şilomikron artıkları (CMR) miktarını artırır. Bu durum, ROS konsantrasyonlarında bir artmaya neden olur ve sonuç olarak da anormal inflamatuvar moleküllerin artışı meydana gelir. İnflamasyonun oksidatif stresin bilinen bir indükleyicisi olduğu düşünüldüğünde, ağır bir yemeğin postprandiyal sonuçlarıyla inflamasyon arasında sinerjistik bir etkileşim meydana gelir. Kararlı durum düzeyindeki ROS seviyesindeki artış Tip 2 DM ve IR patogenezi için önemli bir katkıda bulunur. Prooksidan çevre, mitokondrial disfonksiyona, ER stresinde artışa, NADPH oksidaz (NOX) ve süperoksit (O_2^-) üretimine neden olur. O_2^- üretimindeki artış, diyabet komplikasyonlarının oluşmasında etkili olan 5 farklı yolağı aktive eder. Bunlar: poliol yolağının artması, gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumunun artması, AGE reseptörünün ve aktive edici ligandlarının

ekspresyonunun artması, protein kinaz C (PKC) izoformlarının aktivasyonu ve heksozamin yolunun aşırı aktivitesidir. [41], [42]

Bu yollar, artan hücre içi ROS, iskemiye yanıt olarak kusurlu anjiyogenez oluşmasına neden olur [43]. Bununla birlikte, hücre içi proinflamatuvar yolları aktive eder ve glisemi normalize edildikten sonra bile aktif olarak kalan proinflamatuvar genlerin kalıcı ekspresyonunu sağlayan uzun süreli epigenetik değişikliklere neden olur [43]. Kanda artmış FFAları iki farklı yolla mitokondriyal disfonksiyona neden olur: bunlardan ilki FFA metabolizması ürünlerinin mitokondriyal respiratuvar zincirdeki elektron akışını bozmasıdır [44]. Diğerisi ise FFAların mitokondriyal membrana adapte olmasıyla mitokondriden elektron kaçışı olmasıyla hücre içi oksidatif stresin artmasıdır [44].

2.1.3.2.3 Fiziksel Aktivite

Azaltılmış fiziksel aktivite, obezite ile Tip 2 DM arasında bir bağlantı oluşturur ve artan kronik düşük dereceli sistemik inflamasyon belirteçleri ile ilişkilidir [45]. Azalmış fiziksel aktivite ve obezitede, interleukin 6 (IL-6), C-Reaktif Protein (CRP), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve IL-1 gibi proinflamatuvar moleküller kan dolaşımına salınır, metabolik inflamasyon olarak bilinen bir inflamatuvar durumu indükler [46]. IL-1 pankreasta β hücrelerine karşı gelişen otoimmün yanıtı katılarak, β hücre fonksiyonlarının azalmasına neden olur [47]. B lenfositlerde, NF- κ B (aktive B lenfositlerin nükleer faktör kappa-hafif zincir güçlendiricisinin) transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu yaparak β hücrelerin inhibisyonuna ve β hücrelerinde apoptozisin indüklenmesine neden olmaktadır [47].

2.1.3.2.4 Metabolik Hafıza

Metabolik hafıza, glisemik kontrolün sürdürülmesinden sonra bile diyabetik komplikasyonların devam etmesi anlamına gelir. Bu kavram, diyabet başlangıcından sonra diyabet komplikasyonlarının devam ettiğini ve farmasötik müdahale yoluyla glisemik kontrol yeniden sağlandığında bile ilerlediğini gösteren çok sayıda büyük ölçekli klinik çalışmanın sonuçlarından ortaya çıkmıştır. [48], [49]

Bu çalışmalar arasında UKPDS çalışması ve Steno-2 çalışmasında, özellikle erken glisemik müdahalelerin diyabetik komplikasyonları önlediğini ve teşhislerinin ardından standart veya yoğun tedavi alan hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişiminde belirgin bir düşüşe sahip olduğunu göstermiştir [49]. Diyabetik hayvan modelleri ve in vitro hücre kültürleri; başlangıçtaki hiperglisemik periyodun aberran gen ekspresyonuna neden olarak hedef hücre ve organlarda kalıcı anormalliklere neden olduğunu göstermiştir [50]–[52]. Sonuç olarak, metabolik hafıza dört mekanizma ile Tip 2 DM patogenizinde yer bulur: epigenetik, oksidatif stres, proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu ve kronik inflamasyon [49].

2.1.3.2.5 Mitokondrial Disfonksiyon

Mitokondrial disfonksiyon, tip 2 diyabet gelişimiyle, yaşa bağımlı insülin rezistansı ve Tip 2 DM komplikasyonlarıyla ilişkili olarak bulunmuştur [53]. Oksidatif stres, kusurlu mitokondriyal biyogenez, mitokondriyal bütünlüğü etkileyen genetik mutasyonlar ve yaşlanma, mitokondriyal disfonksiyona neden olur ve Tip 2 DM gelişimi ile yakından ilişkilidir [54]. Mitokondride enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizlik mitokondriyal disfonksiyona neden olur ve bu durum enerji üretiminin solunuma oranının azalmasıyla karakterizedir [53]. Bu koşullar altında glukoz oksidasyon etkinliği azalır, bu da ATP üretimi/Oksijen tüketimi oranını azaltarak süperoksit (O_2^-) üretiminin artmasına neden olur [55]. Mitokondride ROS birikimi, mitokondriyal disfonksiyonu IR ile ilişkilendiren mekanizma olarak düşünülmektedir [56].

2.1.4. Diabetes Mellitus Semptomları

Kan dolaşımında artan glukoz ve yağ asitlerine bağlı olarak meydana gelen hiperosmolalite ve hiperketonemiye bağlı olarak karakteristik bir semptomlar kompleksi oluşmaktadır. Tip 1 diyabette mutlak insülin yetersizliğine bağlı semptomlar ani olarak gelişir. Bunlar; artmış ürinyasyon ve susuzluk, bulanık görme, kilo kaybı, parestezi, biliş düzeyinde değişiklik şeklindedir. Ketoasidoz, anoreksi ve kusmaya neden olarak dehidratasyon ve hiperozmolaliteyi derinleştirmektedir. [57]

Artmış ürinyasyon (çok idrara çıkma, noktüri vb.) ve susuzluk hissi: Uzamış hiperglisemiye bağlı olarak meydana gelmektedir. Ağız kuruluğu ve polidipsiye de neden olmaktadır. [30] Bulanık görme: Lensin hiperosmolar ortama maruz kalmasına bağlı olarak bulanık görme meydana gelebilmektedir. [57]

Kilo kaybı: Başlangıçta, su, glikojen ve trigliserit kaybına bağlı oluşmaktadır. Sonrasında aminoasitlerin glukoz ve keton cisimlerine dönüştürülmesiyle kas kaybı da oluşmaktadır. Subkutan yağ dokunun azalması ve kas kütlesinde azalma yavaş gelişen insülin yetersizliğinin özelliklerindendir. Azalmış plazma volümüne bağlı olarak postural hipotansiyon meydana gelmektedir. Vücutta meydana gelen genel protein katabolizması ve potasyum kaybı güçsüzlüğe neden olmaktadır. [58]

Parestezi: Hiperglisemiye bağlı olarak periferik sinirlerde meydana gelen nörotoksisite nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Tip 1 diyabetli olgularda glukoz seviyelerinin normale dönmesiyle düzelebilmektedir. Fakat kronik hiperglisemi durumunda çoğunlukla kalıcıdır. [57]

Bilinç düzeyi değişiklikleri: Hastanın bilinç düzeyi hiperosmolalite derecesine göre değişebilir. İnsülin eksikliği nispeten yavaş geliştiğinde ve yeterli su alımı sağlandığında, hastalar nispeten uyanık kalır ve fiziksel bulgular minimal olabilir. Kötüleşen ketoasidoza yanıt olarak kusma meydana geldiğinde, dehidratasyon ilerler ve kompensatuar mekanizmalar serum ozmolalitesini 320-330 mOsm/L'nin altında tutmak için yetersiz hale gelir. Bu koşullar altında, stupor ve hatta koma meydana gelebilir. Asetona bağlı oluşan meyveli nefes kokusu ayrıca diyabetik ketoasidoz tanısını düşündürür. [57]

Özellikle Tip 2 DM olgularında tanı anında kardiyovasküler ve nöropatik komplikasyonlar ve bunlarla ilişkili semptomlar olabilmektedir [59]. Diyabetik retinopatiye bağlı olarak görme alanında azalma da tanı anında hastalarda olabilmektedir [43].

Kaşıntı: Kronik cilt enfeksiyonlarına bağlı olarak ya da insülin direnci olan Tip 2 diyabetli hastalardaki akantosis nigricans'a bağlı olarak karşılaşılan bir semptomdur. (43)

2.1.4.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı, 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukoz değeri veya açlık plazma glukoz (APG) değeri veya HbA1c değeri gibi plazma glukoz düzeyleri ölçümüne bağlı kriterlerine göre konulur (Tablo 2) [60], [61]. Genel olarak, APG, 75 g OGTT'nin 2. saat PG değeri ve A1C, tanısal tarama için eşit derecede uygundur [61]. Testlerin aynı bireylerde diyabeti mutlaka tespit etmediği göz önünde bulundurulmalıdır [61].

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat açlık sonrası sabah ölçülen APG düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikâr klinik başlangıcı nedeniyle, tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez. [61], [62]

A1C'yi diyabet teşhisi için kullanırken, A1C'nin ortalama kan şekeri düzeylerinin dolaylı bir ölçüsü olduğunu bilmek ve glisemiden bağımsız olarak hemoglobin glikasyonunu etkileyebilecek diğer faktörleri dikkate almak önemlidir [63]. Orak hücreli anemi, gebelik (ikinci ve üçüncü trimesterler ve doğum sonrası dönem), glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, HIV, hemodiyaliz, yakın zamanda kan kaybı veya transfüzyon varlığı dahil olmak üzere hemoglobinopatiler, eritropoetin tedavisi gibi durumlarda, A1C ve kan glukozu arasındaki ilişki bozulmuştur [63]. Bu durumlarda diyabet teşhisi için sadece plazma kan şekeri kriterleri kullanılmalıdır [61]. A1C değerleri ile glukoz değerleri arasında diskordans olan kişilerde ise APG ve 2 saatlik PG tanı için daha doğru sonuçlar verir [64].

Tablo 2’de DM için güncel tanı kriterleri özetlenmiştir. [60]

Tablo 2: DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (60)

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + DM semptomları	-	-	-	-
A1C	≥%6,5(≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4(39-46 mmol/mol)
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, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı					

2.1.4.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) Tanı Kriterleri

GDM taramasında her ikisi de oral glukoz yükleme esasına dayanan iki farklı yaklaşım kullanılabilir. Bunlardan birincisi; 50 gram OGTT ile eşik değerin üzerinde sonuç alındığında 100 gram OGTT uygulanan iki basamaklı yöntem, ikincisi 75 gram OGTT uygulanan tek basamaklı yöntemdir. [65]

İki basamaklı yöntemde zamandan ve gebenin yediği son öğünden sonra geçen süreden bağımsız olarak gebeye 50 gram OGTT yapılır ve 1. saat plazma glukozu (PG) ölçülür. 1. saat PG <140 mg/dL ise test normal kabul edilir, ≥ 180 mg/dL ise hasta GDM olarak kabul edilip takip ve tedavisine başlanır. 1.saat PG 140-179 mg/dL bulunan kadınlara ise GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere, 3 saatlik 100 gram OGTT yapılması gerekir. 100 gram OGTT’de en sık kullanılan eşik değerler açlık plazma glukozu (APG) ≥ 95 mg/dL, 1. saat PG ≥ 180 mg/dL, 2. saat PG ≥ 155 mg/dL ve 3. saat ≥ 140 mg/dL’dir. Bu dört eşik değerden en az ikisinin aşılması ile gebeye GDM tanısı konulur. Diğer yöntemde ise, 8 saatlik açlık sonrası gebeye 75 gram glukozlu tek aşamalı OGTT yapılır. Glukoz eşik değerleri APG için ≥ 92 mg/dL, 1. saat PG için ≥ 180 mg/dL ve 2. saat PG için ≥ 153 mg/dL’dir. Bu kesim noktalarından birinin aşılması ile gebeye GDM tanısı konur. [60], [65]

Tablo 3’te GDM için güncel tanı kriterleri özetlenmiştir (61).

Tablo 3: Gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri, TEMD 2020 Kılavuzu (61)

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50gr glukozlu test	-	≥ 140	-	-
İkinci aşama test	100gr glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
Tek aşamalı test					
IADPSG	75gr glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 92	≥ 180	≥ 153	-
Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz ile 'mg/dl' olarak ölçülür. IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.st PG, 2.st PG, 3.st PG: 1., 2., 3.st plazma glukozu.					

2.1.5. Diyabet Sınıflaması

Diyabet, vücudun yeterli insülin üretemediği veya ürettiği insülini etkili biçimde kullanamadığı durumda ortaya çıkar [2]. Diyabet başlıca, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diabetes mellitus olmak üzere 3 ana kategoride incelenir [2]. Bu üç ana kategori primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (Tablo 4) [60].

Tablo 4: Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması [60]

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri A. b-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL11 (MODY14) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. İnfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF: Hepatosit nükleer faktör, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bilesalt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

2.1.5.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diabetes Mellitus özellikle β -hücre yıkımına bağlı olan diyabet formudur. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği vardır. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönem (20 yaş civarı) olmak üzere üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. [66]

Tip 1 diyabette hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim, tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. [67]

Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Otoimmünitenin başladığı evre 1 ve evre 2 genellikle asemptomatikken, evre 3'te hiperglisemi ve klinik semptomlar belirginleşir. Evre 3 başlangıcında kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur. Bu antikorlar kısa süre pozitif kalır ve birinci yıldan sonra kaybolmaya başlar. Otoimmün tip 1 diyabetin klinik evreleri Tablo 5'te özetlenmiştir. [60]

Tablo 5: Tip 1 Diyabetin evreleri [60]

	Evre 1	Evre 2	Evre3
Fenotipik Özellikler	Otoimmünite	Otoimmünite	Yeni başlamış hiperglisemi
	Normoglisemi	Disglisemi	Semptomatik
	Preseptomatik	Preseptomatik	
Tanı Kriterleri	Çoklu otoantikörler	Çoklu otoantikörler	Klinik semptomlar
	Normal glukoz toleransı	Disglisemi: (BAG/BGT/YRG/ $\geq$ %10 A1C artışı)	Standart kriterlerle tanı almış diyabet

BAG: APG 100-125 mg/dL, BGT: OGTT 2.st PG 140-199 mg/dL, YRG: A1C %5,7-6,4, (BAG: Bozulmuş açlık glukoz, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu).

Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise non-otoimmün β -hücre yıkımı söz konusudur. β -hücre yıkımına yol açan süreci gösteren anti-GAD, anti adacık antikor ve anti-insülin antikörleri mevcuttur. Bu antikörlardan bir veya birden fazlasına sahip kişiler tip 1A, immün-aracılı tip 1 diyabet olarak alt gruplara ayrılabilirler. Tip 1A diyabet lökosit antijen kompleksinin (HLA) DQ-A ve DQ-B lokusundaki alleller ve spesifik haplotipler ile kuvvetli asosiasyon göstermektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda insülin ve C-peptid düzeyleri çok düşük ya da tespit edilemez düzeydedir. Ayrıca hastalarda Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir. [68]

Tip 1B veya idiyopatik diyabet, tip 1A diyabette olduğu gibi düşük insülin ve C-peptid düzeyleriyle karakterizedir. Bu hastalar otoimmün antikörların klinik olarak belirtilerinin olmamasına rağmen ketoasidoza eğilimlidirler. [68]

Tip 1 diyabet klinik olarak akut başladığı için, tanı esnasında A1C yüksek olmayabilir. Bu sebeple tip 1 diyabet tanısında A1C'den ziyade APG yüksekliği dikkate alınmalıdır [69].

2.1.5.2 Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, tüm diyabet tiplerinin %90-95'ini oluşturan, diyabetin en yaygın formudur [2]. Periferik dokularda insüline yanıtızsızlık (insülin direnci) ön planda olmakla birlikte hastalığın ilerleyen dönemlerinde pankreas β hücre fonksiyon bozukluğunun yol açtığı hiperglisemiye karşın yetersiz insülin salgılanması da izlenmektedir [70].

İnsülin direncinin baskın olduğu durumlarda, pankreas beta hücrelerinin kütlesi aşırı insülin talebini karşılamak için transformasyona uğrar. Diğer bir deyişle, plazma insülin konsantrasyonu (hem açlık hem de yemekle uyarılan) genellikle artar, ancak insülin direncinin şiddetine göre, plazma insülin konsantrasyonu normal glikoz homeostazını sürdürmek için yetersizdir. İnsülin direncinde, periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır. İnsülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hâkim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir. İnsülin sekresyonunda azalamada, pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur. [71]

Tip 2 Diabetes Mellitus genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir. [69]

Tip 2 diyabet hastaları sıklıkla obez veya kiloludur. Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Tip 2 diyabette de güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Başlangıçta hastalar, DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir. [67]

2.1.5.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen ve önceden var olan “Tip 1 veya Tip 2 diyabet olmayan diyabet” olarak sınıflandırılmaktadır [61]. Gebelik öncesinde Tip 1 ve Tip 2 DM tanısı olan hastalar bu durumda GDM hastası olarak kabul edilmez, pregestasyonel diyabet grubuna dahil edilirler [60].

Normal gebelikte, plasental laktojen ve prolaktin stimulasyonu ile pankreasta β hücre

hiperplazisi gelişir ve daha yüksek miktarda insülin salgınır. Büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), TNF- α ve progesteron gibi hormonların plasentadan sekrete edilmesiyle de insülin rezistansı oluşur. Erken gebelik döneminde artan insülin ile plazma volümündeki artış açlık glukoz seviyelerini düşürür ve hamileliğin erken dönemlerinde OGTT'ye yanıtta iyileşme görülür. Gebeliğin 20. haftasından sonra ise fetoplasental glukoz kullanımı artar, hepatik glukoneogenez uyarılır, serbest yağ asiti sentezi ve insülin seviyelerinde artışla birlikte, insülin duyarlılığı çok azalır ve OGTT yanıtında belirgin bozulma başlar. [72]

Gebelikteki insülin rezistansı β hücre hiperplazisi tarafından düzeltilemezse GDM meydana gelir. GDM'li gebelerde β hücre hiperplazisinin olmadığı hatta mevcut beta hücre sayısında da azalma izlendiği bildirilmektedir. GDM genellikle ikinci trimester sonlarına doğru başlayıp doğumdan hemen sonra kaybolur çünkü insülin sensitivitesi ikinci ve üçüncü trimesterde azalmaya başlar, plasentanın ayrılmasıyla insülin duyarlılığı tekrar artar. [72]

Gestasyonel diyabet fetus ve anne için kötü sonuçlar doğurabilir. Gebelik öncesinde veya gebelik sırasındaki yükselmiş açlık glukozu gestasyondan 4 ila 8 hafta içerisinde konjenital anomalilere ve intrauterin fetal ölüme yol açabilir. Ciddi düzeyde açlık hiperglisemisi olmayan GDM'de perinatal mortalite yüksek değildir fakat GDM fetal makrozomi riskini arttırmaktadır. Neonatal hipoglisemi, sarılık, polisitemi, hipokalsemi GDM'de görülen diğer fatal komplikasyonlardır. [65]

Gebelere ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçümü yapılmalıdır. Yüksek riskli gebelerde, gebe olmayanlardaki kriterlere göre diyabet araştırılmalı (APG, eğer gerekirse A1C veya 75 gr glukozlu 2 saatlik OGTT) ve gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalıdır. Diyabet saptanmaz ise daha sonraki trimesterlerde GDM için tarama yapılmalıdır. Ülkemizde, gebeliğin erken döneminde diyabet saptanmayan gebe kadınların tümünde 24-28. gebelik haftalarında GDM araştırılması önerilmektedir. Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda BAG, BGT veya kalıcı diyabet riski yüksek olduğu için postpartum 4-12. haftalar arasında 75 gr glukozlu standart OGTT ile tarama yapılması da önerilmektedir. [60], [65]

2.1.5.4 Spesifik Diyabet Tipleri

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet (maturity onset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikörler negatif olarak bulunur. [61], [69]

MODY, heterojen karakterde otozomal dominant paternde kalıtımla geçmektedir. Hepatik nükleer faktör 4 α (HNF4 α) (MODY1), glikokinaz (MODY2), HNF1 α (MODY3), insülin promoting faktör I (IPFI) (MODY4), ve HNF3 (MODY5) gibi genlerde çeşitli spesifik genetik bozukluklar saptanmıştır. [73]

MODY vakaları, adolesan çağından sonra ortaya çıkan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir [60]. Tip 1 diyabet şüphesi varsa otoantikörlere bakılarak ayırıcı tanısı yapılmalıdır [60]. MODY düşünülen hastalarda genetik tarama olanakları mevcut ise, diğer formlara göre nispeten daha sık görülen MODY3, MODY2 ve MODY1'in araştırılması uygundur [73]. MODY tedavisinde kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi çoğunlukla gerekmez veya düşük doz insülinle regülasyon sağlanır [60]. Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sulfonilüre (SU) grubu ilaçlara aşırı yanıtı hastalarda MODY akla gelmelidir [60].

Diyabet, ekzokrin pankreas hastalıkları da dahil olmak üzere diğer hastalıkların doğrudan bir sonucu olarak da gelişebilir. Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet son zamanlarda Tip 3c diyabet olarak da adlandırılmaktadır. Tip 3c diyabetin en sık nedenleri kronik pankreatit, pankreatik duktal adenokarsinom, hemokromatozis, kistik fibrozis ve geçirilmiş pankreas cerrahisidir. [74]

Solid organ (böbrek, karaciğer) nakli sonrası çeşitli sebeplerle (immunosupresifler, vb. risk faktörleri) "Post-transplantasyon Diabetes Mellitus" ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle organ nakli yapılan hastalarda stabil immunosupresif tedaviye geçildiği ve akut enfeksiyonun olmadığı durumda hiperglisemi taraması yapılmalıdır. [75]

2.1.6. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

Diyabet komplikasyonları, akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere Tip 2 DM tanı konulmadan ortalama 9-12 yıl önce başladığı kabul edilen kronik bir hastalıktır. Bu preklinik dönemde mikrovasküler değişiklikler ortaya çıkıp ilerler ve tanı konulduğu zaman hastaların %15-20'sinde retinopati %5-10'ununda proteinüri saptanır [6], [7]. Diyabete bağlı komplikasyonları önlemenin en önemli yolu glisemik kontrolü sağlamaktır [6].

İnsüline bağımlı diabetes mellituslu adolesanlarda yapılan, yoğun insülin tedavisinin uzun dönem komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesinin araştırıldığı “Diyabet Kontrol and Komplikasyonları Çalışması” (DCCT) ve “Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması” (UKPDS) DM ve ilişkili komplikasyonlarının gelişmesi, bu komplikasyonların önlenmesi konusunda önemli bilgiler sunan çalışmalardır [76], [77]. DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisi uygulayan grupta kan şekeri regülasyonun düzelmesi ile beraber retinopatide %34-76, nefropatide %35-56 ve nöropatide %60 oranında bir azalma olduğu gösterilmiştir [76].

UKPDS çalışmasında ise İskandinavya, Kuzey İrlanda, İngiltere ve İskoçya'da bulunan 23 merkezde 5100 tip 2 DM hastası prospektif olarak izlenmiştir ve farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda mikrovasküler komplikasyonların glisemik kontrolün sağlanmasıyla %25 oranında azaldığı gözlenmiştir. HbA1c'de %1 azalma sağlamanın mikrovasküler komplikasyonlarda %35, diyabete bağlı ölümlerde %21 ve miyokard infarktüsünde %16 azalma sağladığı raporlanmıştır. [77]

Diyabet hastalarında görülen komplikasyonların artışı ile sağlık harcamalarında diyabet hastalarına düşen pay artmaktadır [78]. HbA1c'de her yüzde 1'lik artış sağlık harcamalarını %7 artırmaktadır [78]. Diyabet hastalarında komplikasyonların engellenmesi kişinin yaşam kalitesini artırmakta, bununla birlikte sağlık harcamalarını da azaltmaktadır [78]. Komplikasyonları engellenmenin en önemli yolu glisemik kontrolü sağlamaktır [77].

2.1.6.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Hipoglisemi, Diyabetik ketoasidoz (DKA), Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), Laktik asidoz (LA) diyabetin akut ve ciddi komplikasyonlarıdır. Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin

eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenezi ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA’da ön plandaki sorun insülin eksikliği, HHD’de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenezi olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA’da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD’de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. [57]

Laktik asidoz, ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. [57]

Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve/veya OAD) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar [79].

2.1.6.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

DM’nin kronik komplikasyonları birçok organ sistemini etkiler ve morbidite ve mortalitenin çoğundan sorumludur. Kronik komplikasyonlar vasküler ve vasküler olmayan komplikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir. Vasküler komplikasyonlar ayrıca mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık) olarak alt gruplara ayrılır. Vasküler olmayan komplikasyonlar arasında gastroporezis, cinsel fonksiyon bozukluğu ve cilt değişiklikleri gibi sorunlar bulunur. Kronik komplikasyonlarının bir sonucu olarak, DM yetişkin körlüğünün, çeşitli nöropatilerin ve kalp ve beyin bozukluklarının en yaygın nedenidir. Diyabetin komplikasyonlarının tedavisinin maliyeti, hastalığın kontrolünün maliyetinden daha yüksektir. [80]

2.1.6.2.1 Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

DM’de, periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda belirgin artış ve

ani ölümdede 1-5 kat artış vardır. Göğüs ağrısının olmaması (sessiz iskemi) diyabetli kişilerde yaygındır. [80]

DM’li hastalarda koroner arter hastalığına ek olarak serebrovasküler hastalık sıklığı da artmaktadır [80]. Diyabet, inmenin en önemli bağımsız risk faktörlerinden olup diyabetik hastalarda inme sıklığında üç kat artış vardır [80]. Hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı diyabetli hastalarda inme riskini daha da artırır [60].

Diyabetteki metabolik durum bozukluğu damarların yapısı ve fonksiyonları üzerine etkili olduğu pro-aterojenik değişikliklere yol açmaktadır. Diyabette alt ekstremitelerin aterosklerotik oklüziv hastalığı ile karakterize olan periferik vasküler hastalıklar sık görülür. İntermittant kladikasyo ve periferik nabızların zayıflaması ya da yokluğu en sık görülen klinik bulgulardır. Periferik vasküler hastalıklar diyabetik hastalarda daha genç yaşta ortaya çıkıp daha ciddi seyreder. [81]

2.1.6.2.2 Diabetes Mellitusun Mikrovasküler Komplikasyonları

Diyabetik nefropati, glomerülo-endotel hücre bariyerinin ve glomerüler bazal membranın morfolojik bozulması ile ilişkilidir [82]. Bu durum diyabetik hastada bozulmuş protein yıkımını yansıtan idrarda protein filtrasyonunun artmasına yol açar [83]. DM’de oksidatif stres progresyonu, anjiyotensinojenin gen ekspresyonunu indükleyerek böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilir [83]. Diyabetik nefropati, hastaların genetik olarak duyarlı olabileceği, ancak aynı zamanda bazı çevresel etmenlerle de indüklenebilen bir hastalıktır [10]. Kontrolsüz diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinde böbrek diyaliziyle biten diyabetik nefropati görülür. Diyabetik nefropatinin erken göstergesi artmış idrar albümin atılımıdır [82].

Pek çok durumda, DM’nin tanısı görme bozukluğu nedeniyle muayene sırasında dolaylı olarak konulur. Tedavi edilmezse DM körlüğe yol açabilir. Diyabetik hastalarda körlük riski, uzun süreli retinopati ile ilişkilidir. Retinopatinin gelişmesini hızlandıran faktörler; glisemik kontrolün kötü olması, kötü diyabet süresi, lipid profilinin kötü olması, anemi, puberte, gebelik ve hipertansiyondur. Diyabetik hastalarda subkapsüler ve senil katarakt görülür. Kan glukoz düzeyi kontrolünün kötü olması daha erken senil katarakt ile sonuçlanır. [7]

Uzun yıllar hiperglisemiden sonra diyabetik nöropatik komplikasyonların ilerlemesi oldukça hızlanır. Kronik hiperglisemi, duyuşsal veya motor nöropatik problemlere veya aritmiler, gastroparezi, inkontinans ve seksüel disfonksiyon dahil olmak üzere otonom sinir sistemi disfonksiyonuna yol açabilir. Bununla birlikte, uzun süreli diyabeti olan hastalarda bir veya daha fazla nöropati türü olabilir. [84]

2.1.7. Tip 2 DM Tedavisi

2.1.7.1. Glisemik Hedefler

ADA, 2021 yılında yayınladığı diyabet kılavuzunda HbA1c'yi glisemik kontrolün değerlendirilmesinde ve glisemik hedeflerin belirlenmesinde ön plana çıkarmaktadır. Glisemik kontrolün değerlendirilmesi ve takibinde HbA1c klinik çalışmalarda standart olarak kullanılan ölçümdür. HbA1c bireyin son 3 aylık kan şekerlerinin ortalamasını yansıtmaktadır ve standardize yöntemle bakılan HbA1c glisemik gidişatı takip etmede kullanılabilir. Diyabetik bireylerde tedavi etkinliğini değerlendirmede preprandiyal kapiller plazma glukozu 80-130 mg/dl, postprandiyal kapiller plazma glukozu <180 mg/dl, HbA1c <7 olarak hedeflenmelidir. Ancak diyabet süresi kısa, genç, kardiyovasküler hastalığı olmayan, yaşam beklentisi yüksek bireylerde HbA1c <6,5 hedeflenerek daha sıkı glisemik kontrol yapılabilir. Diyabet süresi uzun, ileri yaş, çok sayıda komorbiditesi olan, diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları gelişen, şiddetli hipoglisemi öyküsü olan ve yaşam beklentisi kısa bireylerde HbA1c <8 olarak hedeflenebilir. [85]

HbA1c; glisemik hedeflere ulaşılan Tip 2 DM hastalarında yılda 2 defa, ulaşamayanlarda veya tedavi değişikliği yapılanlarda ise yılda 4 defa bakılmalıdır. Gebe Tip 1 DM'li bireylerde ise glisemik hedeflere ulaşılsa da daha sık kontrol edilmesi gerekir. [85]

Ülkemizde Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin yayınladığı glisemik hedefler, Tablo 6'da gösterilmiştir:

Tablo 6: Glisemik Kontrol Hedefleri (61)

	Hedef	Gebelikte
HbA1C	≤%7 (53mmol/mol)	%6-6,5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130mg/dl	70-100mg/dl
Öğün sonrası 1.st PPG**	-	<140mg/dl*** (tercihen <120 mg/dl)
Öğün sonrası 2.st PPG	<160mg/dl	<120mg/dl

*Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklentisi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları, renal fonksiyonlarda azalma ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

**PPG ölçümü için öğüne başladıktan sonraki süre dikkate alınır (öğünü bitirdikten sonraki değil)

***Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.

(A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz)

2.1.7.2. Diyabette Beslenme Tedavisi

Beslenme tedavisi, prediyabetin, diyabetin ve diyabetle ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde, tedavinin vazgeçilmez bileşenidir. Diyabetli bir bireyde tıbbi beslenme tedavisinin amacı; diyabet komplikasyonlarını önlemek veya risk azaltmak için kan glukozunu mümkün olduğunca normale yakın düzeyde tutmak, makrovasküler hastalık riskini azaltmak için serum lipid profilini optimal düzeyde tutmak ve kan basıncı düzeyini azaltmaktır. Ayrıca obezite, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve nefropatinin önlenmesi ve tedavisi için besin öğeleri alımı ve yaşam tarzı modifikasyonu, sağlıklı besin seçimi ve fiziksel aktivite ile sağlığı geliştirmek de amaçlar arasındadır. Gereksinimlerin bireye özgü olmasına dikkat edilmesi gerekir. [86]

2.1.7.3. Diyabette Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Mevcut komplikasyonlara adapte edilerek planlanmış düzenli fiziksel aktivite tüm diyabetli hastalara önerilir. Düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltır ve yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabeti önler. Diyabette fiziksel aktivite/egzersizin kan glukoz regülasyonu, kan basıncı kontrolü, dislipidemi, kilo kaybı üzerine olumlu etkileri vardır. Kaybedilen kilonun korunmasına yardımcı olur ve yaşam kalitesini artırır. [47]

Erişkin diyabetlilerin, 48 saatten fazla ara verilmeyecek biçimde, en azından haftada 3 gün ve toplam 150 dk olacak şekilde, orta yoğunlukta (maksimum kalp hızının %60-75'i, yaşlılarda %50-70'i kadar) egzersiz yapmaları sağlanmalıdır. Egzersize hafif şiddette başlanmalı, orta şiddete doğru yavaş yavaş artırılmalıdır. Herhangi bir kontraendikasyon yoksa, diyabetli hastaların haftada 2-3 gün rezistans egzersizleri yapmaları sağlanmalıdır. Esneklik ve denge egzersizleri ileri yaştaki hastalar başta olmak üzere diyabetli hastalarda eklem mobilitasını artırır. Diyabeti veya prediyabeti olan bireyler gün içinde 30 dk'dan fazla hareketsiz oturmamalı, kısa süreli de olsa ayağa kalkmalı veya dolaşmalıdır. [47], [87]

2.1.7.4. Diyabet Tedavisinde Oral Antidiyabetikler

2.1.7.4.1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

İnsülin sekretogogları insülin sekresyonunu β -hücresinin plazma membranında adenosin trifosfat (ATP) - bağımlı potasyum kanallarını (K-ATP) kapatarak uyarır. K-ATP kapandığında, K^+ plazma membranında toplanır ve kapanmış olan kanallara yakın membranın depolarizasyonuna yol açar. Membran depolarizasyonu çevredeki voltaj-bağımlı L-tipi Ca^{2+} kanallarının açılmasına ve Ca^{2+} 'un ekstrasellüler kompartmandan intrasellüler kompartmana girişine ve β -hücresi içerisinde sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonunun artmasına yol açar. Ca^{2+} 'daki artış insülin granülünün göçünü ve egzozitozunu uyarır. [57]

İnsülin sekresyonunun normal düzenlenmesi sıkı bir şekilde plazma glukoz seviyesi ile ilişkilidir. Yemek alımını takiben olduğu gibi, artan plazma glukoz seviyeleri, hemen aniden insülin sekresyonunda artış ile sonuçlanır. Azalan plazma glukoz seviyeleri plazma insülin seviyeleri ve sekresyonunda azalma ile birlikte. Açlığa glukoz homeostazını idame ettirmek için glukozun hepatik üretimini arttırmak amacı ile insülin sekresyonunda yeterince azalma eşlik eder. [57]

Diyabetli bireylerde erken postprandiyal hiperglisemi gecikmiş ve yetersiz erken insülin sekresyonunun bir sonucudur [57]. Açlık ya da nokturnal hipoglisemi düşük glukoz seviyesi varlığında insülin sekresyonunu uyaran ve uzun yarı ömürlü olan insülin sekretogoglarının uygulandığı tip 2 diyabetli hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha fazladır [88].

İnsülin salgılatıcı ilaçlar Tablo 7’de gösterilmiştir:

Tablo 7: İnsülin Salgılatıcı İlaçlar (61)

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sülfonilüre grubu (2. Kuşak SU grubu ilaçlar)			
Glipizid	5mg tb	2,5-10mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı form	2,5, 5, 10mg tb	5-10mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Gliklazid	80mg tb	80-240mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glaklizid modifiye salınımlı form	30, 60mg tb	30-120mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	2,5, 3,5, 5mg tb	2,5-10mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8mg tb	1-8mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibonurid	25mg tb	12.5 - 75mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	30mg tb	15-120mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretoglar)			
Repaglinid	0,5, 1, 2mg tb	1,5-6mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60, 120, 180mg tb	180-360mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

2.1.7.4.1. Sülfanilüreler

Sülfanilüreler, tip 2 diyabetin tedavisinde 1950’li yıllardan beri kullanılmıştır. Sülfanilüre ilaçların öncelikli etkileri insülin sekresyonunun geç evrelerini arttırmaktır. Bu durum geç postprandiyal ve açlık hipoglisemi olasılığını arttırmaktadır. Sülfanilüre ilaçları insülin biyosentesini arttırmamaktadır. [57]

2.1.7.4.2. Meglitinidler

2.1.7.4.2.1. Repaglinid

Repaglinid, non-sülfanilüre insülin salgılatıcı ilaçlardandır [57]. Repaglinidin farmakokinetik ve K-ATP kanalı ile etkileşme özellikleri insülinin sülfanilürelere göre daha hızlı ve daha kısa süreli salgılanması ile sonuçlanır [89]. Repaglinidin insülin salgılama etkisi 30 dakika içinde başlamaktadır ve yemek aracılı insülin sekresyonunu kolaylaştırır. Bu nedenle her yemeğin ilk 30 dakikası içerisinde alınmalıdır [89].

Karaciğer tarafından metabolize edilir ve %90'ı safra yollarından atıldığı için renal fonksiyonu bozulmuş tip 2 diyabetlilerde kontraendike değildir. Karaciğer hastalığı olanlarda dozu azaltılmalıdır [89].

2.1.7.4.2.2. Nateglinid

Nateglinid pankreastan insülin salınımını uyarak kan şekerini düşürür. Bunu, β hücrelerinin zarındaki ATP'ye bağımlı potasyum kanallarını kapatarak başarır. Bu β hücrelerini depolarize eder ve voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olur. Ortaya çıkan kalsiyum akışı, insülin içeren veziküllerin hücre zarı ile füzyonunu indükler ve insülin sekresyonu meydana gelir. Yemekten 10 dakika önce alınmalıdır. Eğer yemek sonrası alınırsa emilim oranı azalır, maksimum plazma seviyelerine ulaşmak için gerekli zamanda %22 artış olur. [88]

2.1.7.4.3. İnsüline Duyarlaştırıcılar

Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda insülin direnci ve metabolik sendrom mevcuttur [33]. Normal kompensatuvar yanıtta insülin direnci varlığında, insülin direncini aşabilecek ve normal glukoz metabolizmasını idame ettirebilecek insülin sekresyonunda yeterli artış sağlanmaktadır [57]. Glukoz intoleransı bireyin β -hücrelerinin insülin direncini uygun şekilde aşabilecek yeterli insülin salgılamadığının bir göstergesidir [57]. Kompansatuvar hiperinsülinemi ile birlikte bozulmuş glukoz toleransı olan bireyler, insülin direnci ve açıkça yetersiz insülin sekresyonu sonucunda tip 2 diyabete doğru ilerler [57]. Bu gibi bireylerde tip 2 diyabet gelişiminin her evresinde insülin direncinde azalma endojen insülinlerinin daha etkin olmasına izin vererek glukoz metabolizmalarını düzeltecektir [57]. İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar tablo 8'de gösterilmiştir:

Tablo 8: İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar (61)

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	500, 850, 1000mg tb	500-2500 mg	Günde 1-3 kez, aç karnına, yemekle veya tok karnına (günde 1 kez 500 mg'dan başlanıp doz tedricen arttırılır.)
Metformin uzun salımlı	500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez, aç karnına, yemekle veya tok, tercihen akşam
B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	15, 30,45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Rosiglitazon (Türkiye'de kullanımda değil)	4-8 mg tb	2-8 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız

2.1.7.4.3.1. Biguanid (Metformin)

Metformin, tip 2 diyabet tedavisinde en önemli köşetaşlarından biridir [60]. 60 yılı aşkın bir süredir Tip 2 DM tedavisinde kullanılmaktadır [60]. Tip 2 diyabetli hastalara metformin uygulanması hepatik insülin direncinde azalma ile sonuçlanır [90]. Sonuç endojen portal ven insülininin etkinliğinde artış ve sonuçta oluşan hepatik glukoz üretimi ve açlık hiperglisemisinde azalmadır [90]. Açlık plazma insülin seviyeleri ya değişmemiş veya ılımlı olarak azalmıştır [90]. Kasın insülin direncinde azalma metforminin minör etkisidir [90].

Metforminin, metabolik sendromun birçok özelliği üzerinde faydalı etkileri vardır: obeziteyi ve özellikle santral obeziteyi azaltır. Serum trigliserid ve LDL kolesterolü azaltmada etkisi az olmakla birlikte mevcuttur. Buna ek olarak plazminojen aktivatör inhibitör-1'i azaltarak fibrinolizi düzeltir. Sıklıkla plazma insülin seviyelerini azaltır. Makrovasküler hastalıkları da azaltmaktadır. [91]

2.1.7.4.3.2. Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar, "peroxisone proliferator-activated receptor" (PPAR) olarak bilinen reseptör ailesi için ligandlardır. İnsülin duyarlaştırıcı etkilerini, hücrese düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ)'yı aktive etmek suretiyle gösterirler (PPAR- γ agonisti). Böylece periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı artırır. Yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu artırmak suretiyle etkili olmaktadır. HbA1c'yi düşürücü etkileri yüksektir. Ayrıca bazı çalışmalarda birkaç mmHg'lık kan basıncı azalması sağladıkları gösterilmiştir. [57]

Bu gruptan ülkemizde sadece pioglitazon bulunmaktadır. Hipoglisemi yapmaması, HDL-kolesterolü yükseltmesi ve trigliserid düzeylerini düşürmesi ile öne çıkmaktadır. İnme ve kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir. [60]

2.1.7.4.3.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ), nişasta ve şükrozu sindiren intestinal α -glukozidaz enzimlerini kompetitif olarak inhibe ederek karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir [57]. Akarboz ve miglitol, glukoamilaz, alfa-amilaz ve sukrazın güçlü inhibitörleridir, ancak izomaltaz üzerinde daha az etkiye sahiptir ve trehalaz ve laktaz üzerinde neredeyse hiç etkisi yoktur [57]. Esas olarak postprandiyal glukoz seviyelerini hedef alan ajanlardır [92]. Hipoglisemi riskinin düşük olması ve sistemik etkilerinin bulunmaması avantajlarıdır [92]. AGİ grubunda yer alan ilaçlardan, ülkemiz piyasasında yalnızca akarboz bulunmaktadır [60].

Tablo 9: Alfa-glikozidaz inhibitörleri (61)

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Akarboz	50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol	25, 50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeğin başlangıcında

2.1.7.4.3.4. İnkretin Bazlı İlaçlar

Oral glikoz, intravenöz olarak verilen eşdeğer bir glikoz dozuna göre üç ila dört kat daha yüksek bir insülin yanıtına neden olur. Bunun nedeni, oral glukozun, glukoz kaynaklı insülin salınımını artıran, başlıca glukagon benzeri peptit 1(GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP1) olmak üzere barsak hormonlarının salınımına neden olmasıdır. GLP-1 sekresyonunun “inkretin etkisi”, tip 2 diyabetli hastalarda azalır ve tip 2 diyabetli hastalara GLP-1 infüze edildiğinde insülin sekresyonunu uyarır ve glikoz seviyelerini düşürür. [57]

GLP-1'in aynı zamanda bir dizi başka pankreatik ve ekstrapankreatik etkileri bulunmaktadır. Glukagon salgılanmasını baskılar. Mide boşalmasını geciktirerek postprandiyal glikoz yükselmesini yavaşlatır. GLP-1 reseptörleri merkezi sinir sisteminde de bulunur ve GLP-1'in anorektik etkisinde rol oynadığı düşünülmektedir. GLP-1 infüzyonu uygulanan tip 2 diyabet hastaları daha az açlık hisseder. Bunun esas olarak mide boşalmasının yavaşlamasına mı bağlı olduğu yoksa merkezi sinir sistemi reseptörleri üzerinden iştahın baskılanmasına bağlı mı olduğu net değildir. [57]

2.1.7.3.3.4.1 Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptör Agonistleri

GLP-1'in yarı ömrü sadece 1-2 dakikadır. Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) ve endopeptidaz gibi enzimler tarafından hızlıca proteolize edilir ve ayrıca böbrekten atılımı hızlıdır. Bu nedenle GLP-1, terapötik olarak kullanılamaz. Daha uzun yarı ömürlü beş GLP-1 reseptör agonisti, eksenatid, liraglutid, dulaglutid, liksisenatid ve semaglutid, klinik kullanım için mevcuttur. [57] Ülkemizde, GLP-1 agonistlerinden sadece eksenatid, VKİ ≥ 35 kg/m² olan, pankreatit öyküsü bulunmayan, tip 2 diyabetli hastalarda sosyal güvenlik kurumu ödemesi kapsamında kullanılabilir [60].

2.1.7.3.3.4.2. Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörleri

GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımına alternatif bir yaklaşım, DPP-4 enzimini inhibe etmek ve endojen olarak salınan GLP-1 ve GIP'nin etkisini uzatmaktır [57]. Pankreas alfa ve beta hücrelerinin glukoz cevabını düzeltirler [93]. DPP-4'ün inhibe edilmesi prandial insülin sekresyonunu artırırken, glukagon sekresyonunu baskılar [93]. Bu etkileriyle hepatik glukoz üretimi baskılayıp periferik glukoz kullanımını artırarak; Tip 2 DM'li hastalarda postprandial

glukoz düzeylerini azaltırlar [93]. DPP-4 inhibitörlerinin etkisini gösterebilmesi için az da olsa insülin salınımının olması gerekir [93]. Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin oral olarak kullanılmaktadır [60]. Genellikle günde bir kez kullanılmalarına rağmen vildagliptin günde iki kez kullanılır [60].

2.1.7.3.3.5. Sodyum Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri

Glukoz, böbrek glomerülleri tarafından süzülür ve proksimal tübüllerde sodyum-glukoz kotransporterlar (SGLT) aracılığıyla yeniden emilir. Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2), glukoz geri emiliminin yaklaşık %90'ından sorumludur ve bunun inhibisyonu diyabetli kişilerde glukozüriye neden olarak plazma glukoz düzeylerini düşürür. Oral SGLT2 inhibitörleri canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ve ertugliflozin FDA tarafından kullanım onayı almıştır. Bu ajanlar, glikozüri eşiğini, 180 mg/dL plazma glukoz düzeyinden, 40 mg/dL'ye düşürür. Tek başına ve kombinasyon tedavilerinde HbA1c'yi %0,5–1 oranında düşürürler. SGLT2 inhibisyonunun bir sonucu olarak daha fazla glikoz atıldığından, daha yüksek HbA1c seviyelerinde etkinlikleri daha yüksektir. SGLT2 kullanan hastalarda ortalama 2-5 kg'lık bir kilo kaybı olması muhtemeldir. [57]

Daha önceden geçirilmiş kardiyovasküler olay öyküsü olan 7020 tip 2 diyabet hastası üzerinde yapılan çalışmada; standart tedaviye ilave olarak verilen empagliflozin kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm, miyokard infarktüsü ve inme riskinin azaldığı saptanmıştır. Buna ek olarak kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış risklerinin plaseboya göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. [16] Yüksek kardiyovasküler riske sahip tip 2 DM hastalarında standart tedaviye empagliflozin eklendiğinde plaseboya göre böbrek hastalığının ilerlemesinin yavaşladığı ve renal olayların klinik anlamlı olarak belirgin azalmış olduğu saptanmıştır [94].

Ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan 4744 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise dapagliflozinin kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ile kardiyovasküler ölümün kümülatif insidansını azalttığı tesbit edilmiştir [95].

Tip 2 diyabetli ve yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan, canagliflozin ile tedavi edilen 10142 hastayı içeren çalışmada ise, plasebo alanlara göre daha düşük kardiyovasküler olay riski olduğu saptanmıştır [13].

Tablo 10: Sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Canagliflozin (Türkiye'de ruhsatlı değil.)	100- 300 mg tb	100- 300 mg	Günde 1 kez kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	10 mg tb	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin	10-25 mg tb	10-25 mg	Günde 1 kez sabah, yemekten bağımsız

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran diyabet hastalarında Empagliflozin veya Dapagliflozin reçete edilen hastalardaki VKİ (Vücut Kitle İndeksi), HbA1c ve lipid profilinde meydana gelen değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.

3.2. Araştırma Projesi

Bu araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA 18/371 olarak belirlenmiştir.

3.3. Araştırma Evreni

1 Kasım 2019-31 Ekim 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, Empagliflozin veya Dapagliflozin reçete edilen 473 hasta bu çalışmanın evrenini oluşturmaktadır.

3.3.1. Araştırmaya Kabul Kriterleri

1 Kasım 2019-31 Ekim 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, Empagliflozin veya Dapagliflozin reçete edilen en az 3 ay süreyle bu ilacı kullanan, 3. ayda 2. vizitine gelmiş olan, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, HbA1c düzeyleri, HDL, LDL, trigliserit, açlık kan şekeri, ürik asit ve kreatinin değerleri her vizitinde eksiksiz olarak kaydedilmiş olan hastalar araştırmaya kabul edilmiştir.

3.3.2. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız retrospektif, vaka kontrol çalışmadır.

3.3.3. Araştırmanın Örneklemi

1 Kasım 2019-31 Ekim 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, empagliflozin veya dapagliflozin reçete edilen hastalar arasında kabul kriterlerini sağlayan 123 hasta bu çalışmanın örneklemi oluşturmaktadır.

3.3.4. Araştırmanın Dışlama Kriterleri

Kasım 2019-31 Ekim 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, Empagliflozin veya Dapagliflozin reçete edilen hastalar arasında 2. vizitine gelmeyen, geldiği vizitlerde vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, HbA1c düzeyleri, HDL, LDL, trigliserit, açlık kan şekeri, ürik asit ve kreatinin değerlerinden herhangi birinde eksik veri olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. İstatistik

Çalışma kapsamında elde edilen verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin tedavi öncesi ve son kontrol değerlerinin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uymadığı için non-parametrik test olan Wilcoxon testi kullanıldı. Kadınlarla erkeklerin başlangıca göre 3. aydaki kontrol değerleri arasındaki yüzde değişimlerinin karşılaştırılmasında 2 bağımsız grubun karşılaştırılması yapıldığı ve normal dağılım olmadığı için Mann Whitney U testi kullanıldı. Hastaların yaşları ile başlangıca göre 3. aydaki kontrol değerleri arasındaki yüzde değişimleri arasındaki ilişki Spearman's Korelasyon Katsayısı ile incelendi.

Çalışmamızdaki her iki 2 değişken de devamlı olduğu için Spearman's Korelasyon Katsayısı kullanıldı.

3.5. Yürütücüler

Çalışma, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Aile Hekimliği Anabilim Dalında görevli bir araştırma görevlisi ve öğretim görevlileri tarafından yürütülmüştür.

IV. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya en az 3 ay süreyle Empagliflozin veya Dapagliflozin kullanan 123 hasta alındı. Çalışma evrenini oluşturan 473 hastanın 350'si 2. vizitine gelmediği, geldiği vizitlerde vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, HbA1c düzeyleri, HDL, LDL, trigliserit, açlık kan şekeri, ürik asit ve kreatinin değerlerinden herhangi birinde eksik olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 58,69 ($\pm 10,48$) yıl olup minimum hasta yaşı 25, maksimum hasta yaşı ise 80 idi. Hastaların diyabet tanı yaşı ortalaması 9,34 ($\pm 7,7$) yıl ve minimum 2 maksimum 40 yıl idi. Hastaların iki vizit arasındaki süreleri ortancası 6 aydı. Hastalar en erken vizit ayı 3 ay en fazla vizit ayı 6 ay olarak izlendi. Hastaların %92,7'sinin iki kez kontrol vizitine geldiği görüldü.

Hasta özellikleri Tablo 11'de gösterilmiştir:

Tablo 11: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın demografik özellikleri

Hastaların özellikleri	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Min-Maks)
Yaş (yıl)	58,69 $\pm$ 10,48	60 (25-80)
DM tanı yaşı	9,34 $\pm$ 7,70	8 (2-40)
Vizit süresi (ay)	6,28 $\pm$ 2,60	6 (3-12)
Boy	1,65 $\pm$ 0,08	1,64 (1,47-1,83)
	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
Vizit sayısı		
2	114	92,7
3	9	7,3
Cinsiyet		
Kadın	74	60,2
Erkek	49	39,8

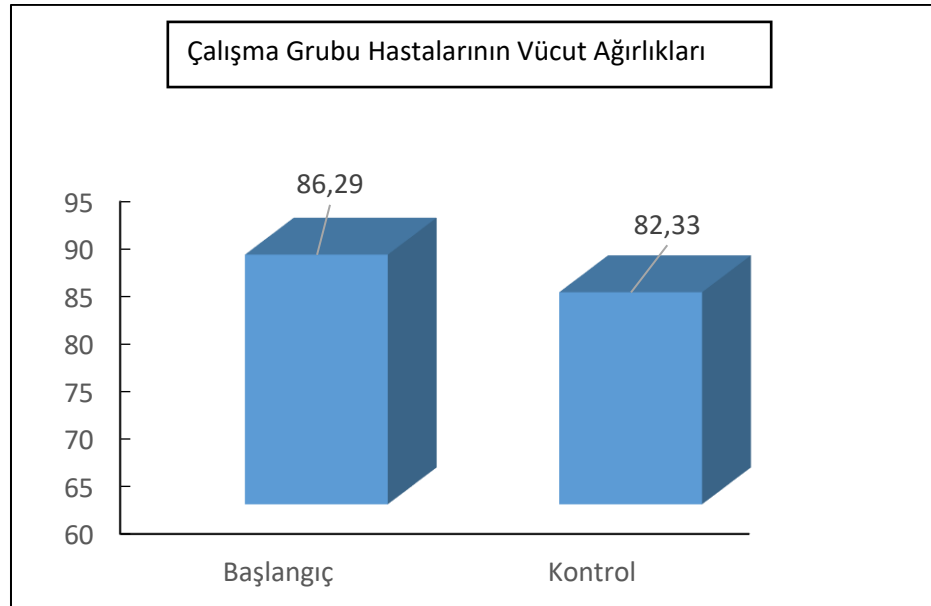
4.2. Hastaların Başlangıç ve Kontrol Parametrelerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 123 hastanın başlangıç ve kontrol VA, VKİ ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması tablo 12'de gösterilmiştir:

Tablo 12: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın başlangıç ve kontrol parametrelerinin karşılaştırması

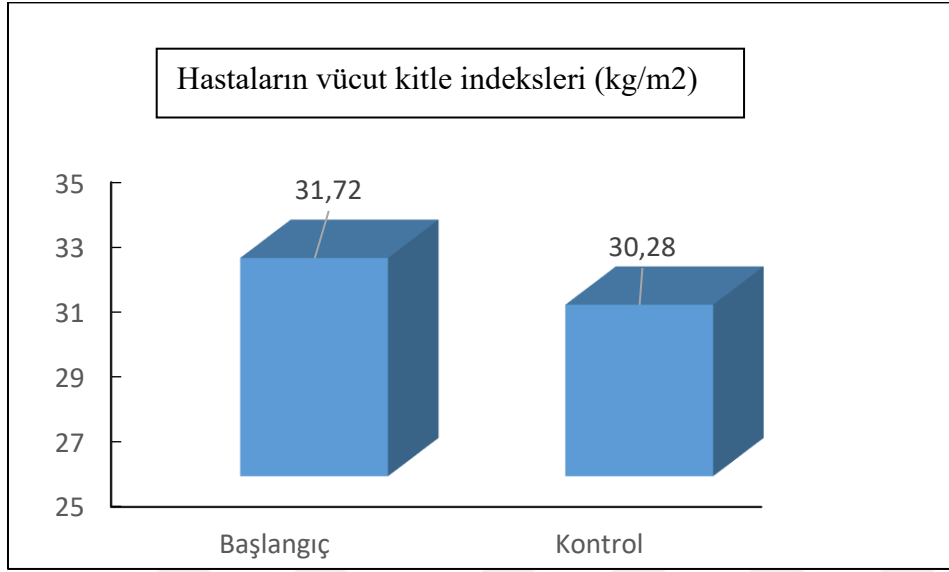
İncelenen Değişkenler	Hasta sayısı	Başlangıç	Kontrol	Test istatistiği	p
		Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
VA	123	86,29±16,93 85 (51-172)	82,33±14,82 80,7 (50-137)	Z=-7,708	0,000
VKI	123	31,72±5,92 30,55 (22,4-57,3)	30,28±5,13 29,1 (21,6-49,7)	Z=-7,578	0,000
HbA1c	123	7,40±1,88 7 (4,8-14)	6,40±1,17 6,3 (4,5-11,4)	Z=-7,345	0,000
Bel çevresi	123	105,72±12,74 104 (72-161)	101,68±10,90 100 (72-134)	Z=-8,267	0,000
HDL	123	45,30±11,39 43 (27-91)	49,19±11,15 47 (30-82)	Z=-5,787	0,000
LDL	123	132,43±40,60 127 (63-250)	117,46±32,02 113 (69-220)	Z=-4,399	0,000
Trigliserid	123	187,17±95,33 169 (53-580)	154,41±69,09 138 (52-395)	Z=-5,076	0,000
AKŞ	123	151,59±56,98 143 (82-403)	126,50±43,81 120 (63-361)	Z=-5,968	0,000
Ürik asit	123	5,53±1,35 5,4 (2,5-11,7)	4,96±1,07 4,8 (2,6-8,5)	Z=-5,160	0,000
Kreatinin	123	0,87±0,20 0,83 (0,60-1,97)	0,86±0,19 0,82 (0,64-2,30)	Z=-1,089	0,276

Hastaların başlangıç ve kontrol vizitlerindeki VA değerleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol vizitindeki VA değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. (Şekil 3)



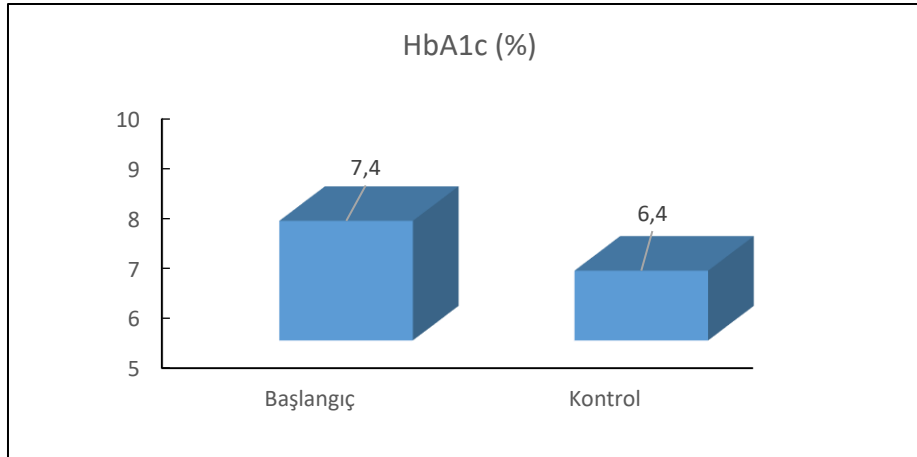
Şekil 3: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama başlangıç ve kontrol VA değerleri

Hastaların başlangıç ve kontrol vizitlerindeki VKI değerleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol vizitindeki VKI değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. (Şekil 4)



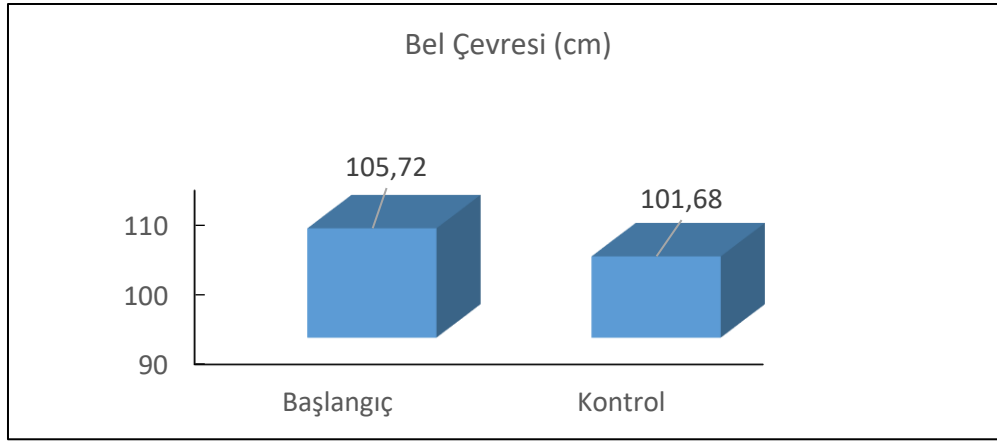
Şekil 4: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama başlangıç ve kontrol VKI değerleri

Hastaların başlangıç ve kontrol vizitlerindeki HbA1c değerleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol vizitindeki HbA1c değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. (Şekil 5)



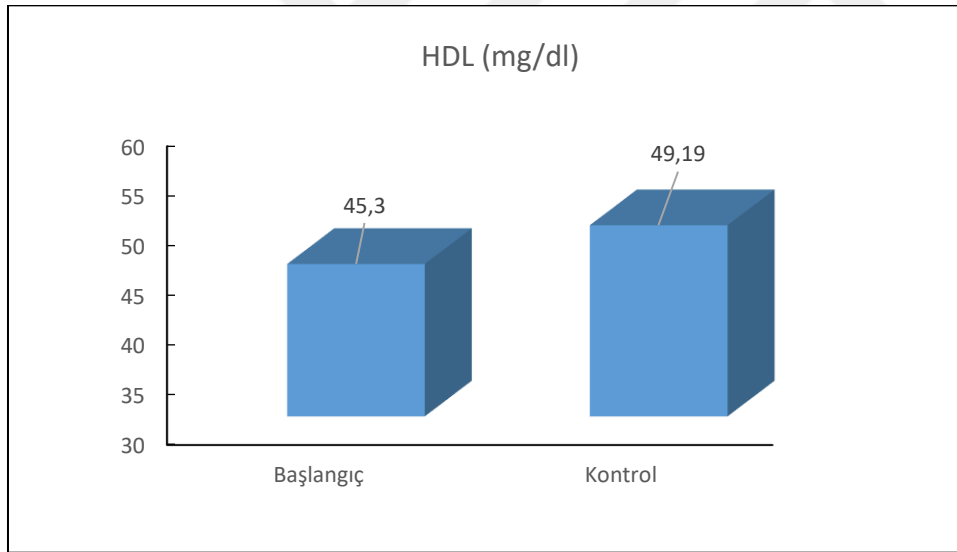
Şekil 5: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama başlangıç ve kontrol HbA1c değerleri

Hastaların başlangıç ve kontrol vizitlerindeki bel çevresi değerleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol vizitindeki bel çevresi değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. (Şekil 6)



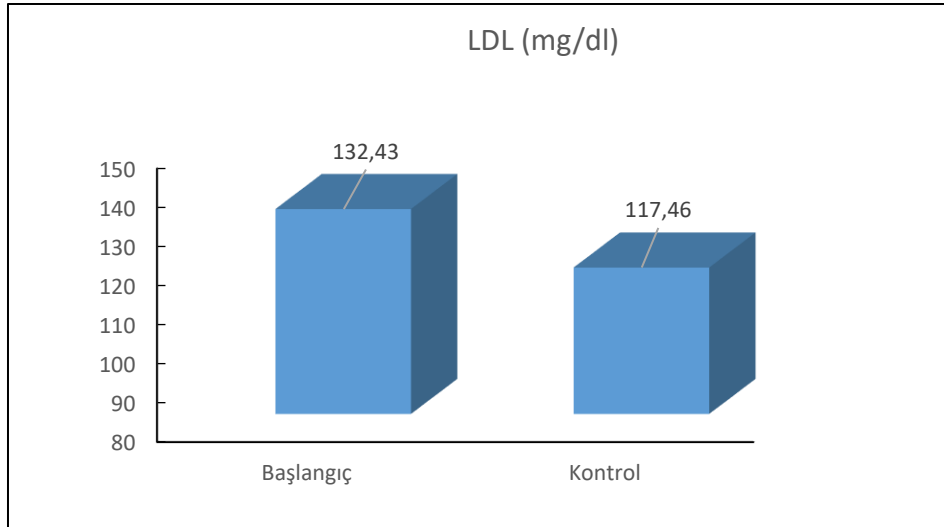
Şekil 6: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama başlangıç ve kontrol bel çevreleri

Hastaların başlangıç ve kontrol vizitlerindeki HDL değerleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol vizitindeki HDL değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı. (Şekil 7)



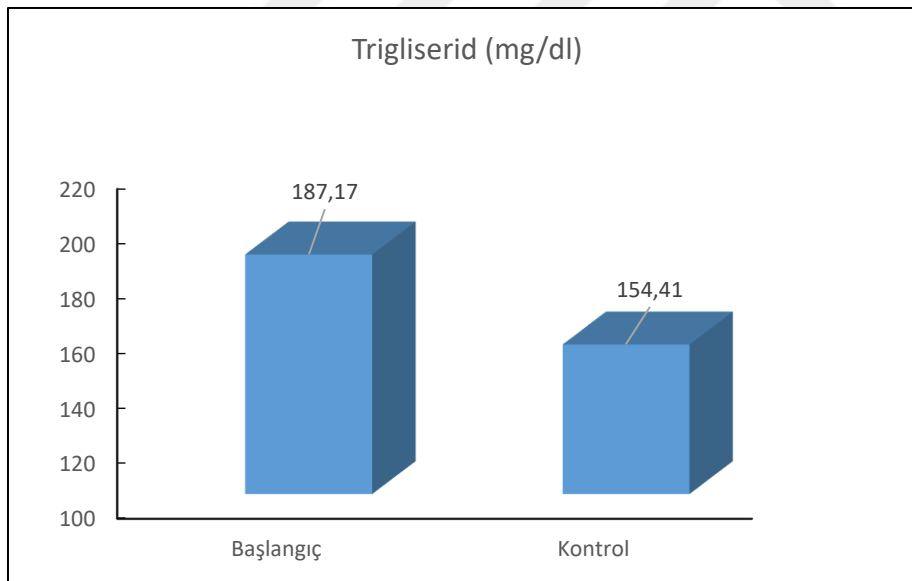
Şekil 7: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama HDL değişimi

Hastaların başlangıç ve kontrol vizitlerindeki LDL değerleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol vizitindeki LDL değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. (Şekil 8)



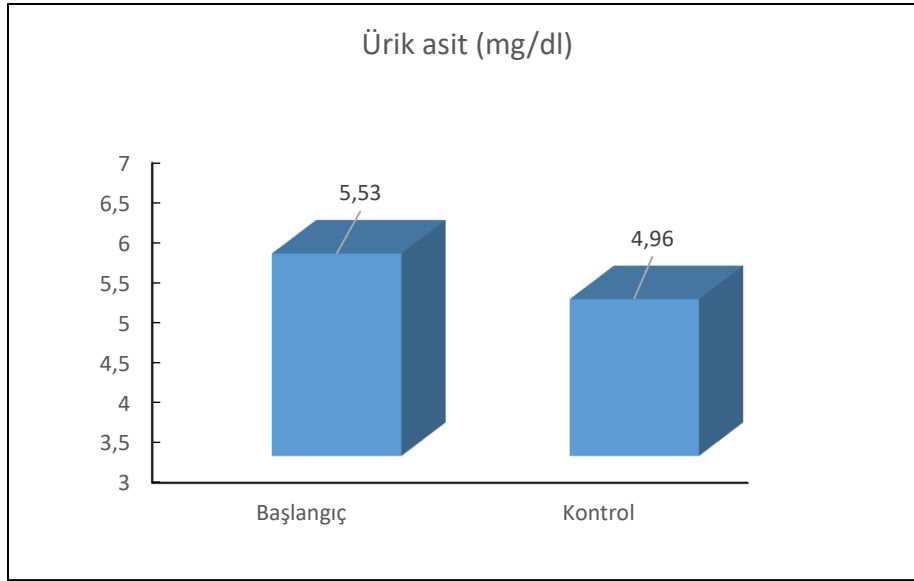
Şekil 8: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama LDL değişimi

Hastaların başlangıç ve kontrol vizitlerindeki trigliserid değerleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol vizitindeki trigliserid değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. (Şekil 9)



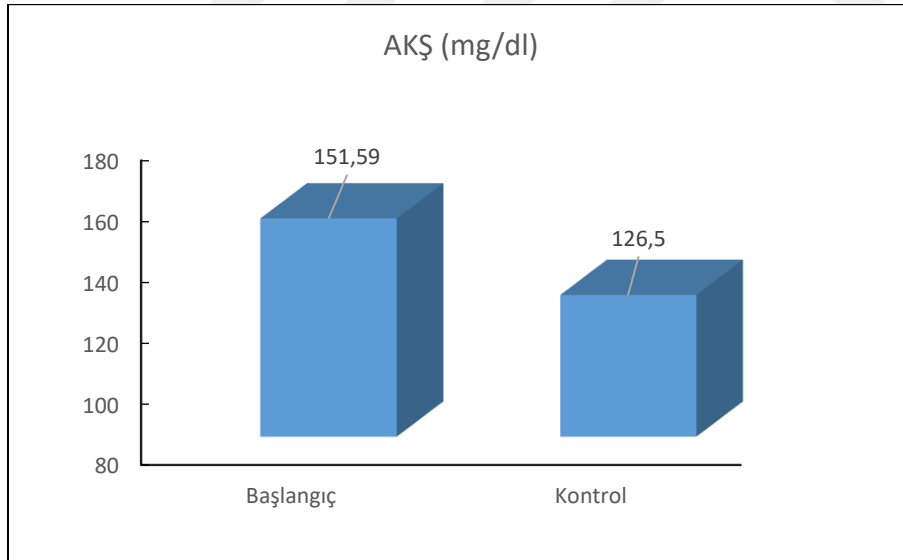
Şekil 9: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama trigliserid değişimi

Hastaların başlangıç ve kontrol vizitlerindeki ürik asit değerleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol vizitindeki ürik asit değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. (Şekil 10)



Şekil 10: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama ürik asit değişimi

Hastaların başlangıç ve kontrol vizitlerindeki AKŞ değerleri arasında fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol vizitindeki AKŞ değerleri başlangıca göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. (Şekil 11)



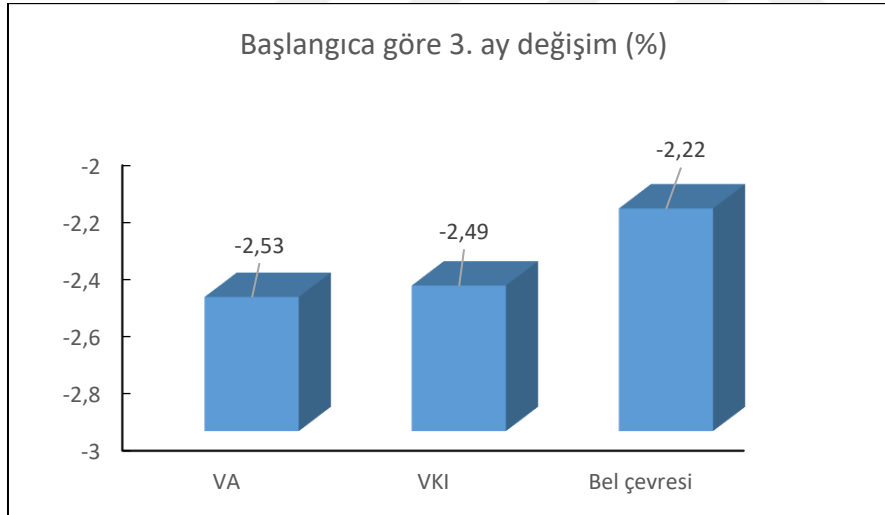
Şekil 11: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın ortalama AKŞ değişimi

Hastaların başlangıç ve kontrol vizitlerindeki kreatinin değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların 3. ayda ölçülen parametrelerinin yüzde olarak değişimi tablo 13'te gösterilmiştir:

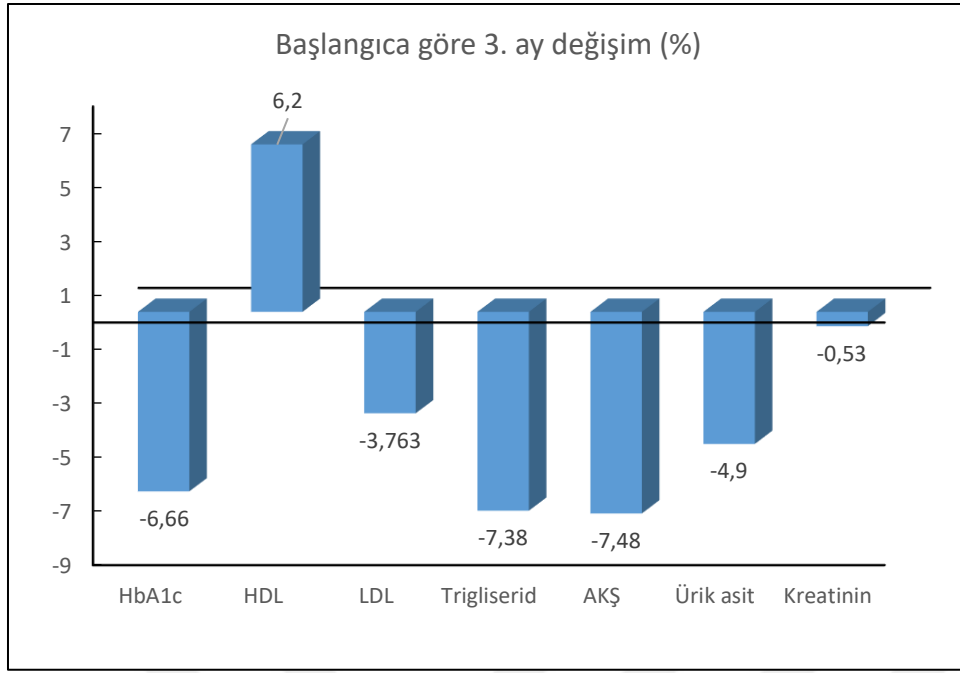
Tablo 13: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın 3. aydaki kontrol değerleri arasındaki yüzde değişimleri

3. aydaki yüzde değişim	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)
VA	-2,53±3,21	-2,02 (-20,35-7,69)
VKI	-2,49±3,24	-1,87 (-20,42-7,79)
HbA1c	-6,66±11,00	-3,95 (-45,12-35,07)
Bel çevresi	-2,22±3,59	-1,22 (-31,68-1,82)
HDL	6,20±12,69	3,41 (-15,12-92,59)
LDL	-3,73±13,37	-3,16 (-42,03-36,97)
Trigliserid	-7,38±18,73	-7,17 (-64-78,13)
AKŞ	-7,49±15,93	-6,73 (-52,38-71,96)
Ürik asit	-4,91±11,97	-4,36 (-46,03-51,61)
Kreatinin	-0,53±6,10	0 (-21,67-19,78)

Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın 3. aydaki kontrol VA değişimi -%2,53, VKI değişimi -%2,49 ve bel çevresi değişimi ise -%2,22 olarak bulunmuştur. (Şekil 12) Hastaların laboratuvar değerlerindeki değişim ise şekil 13'te gösterilmiştir.



Şekil 12: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın VA, VKI ve bel çevresinin başlangıca göre 3. aydaki kontrol değerleri arasındaki yüzde değişimleri



Şekil 13: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın laboratuvar değerlerinin başlangıca göre 3. aydaki kontrol değerleri arasındaki yüzde değişimleri

Kadınlarla erkeklerin başlangıca göre 3. aydaki kontrol değerleri arasındaki yüzde değişimlerinin karşılaştırmaları yapıldığında ise kadınlarla erkeklerin 3. aydaki trigliserit değerlerindeki yüzde değişim değerleri arasında fark saptandı ($p<0,05$). Erkeklerin 3. aydaki trigliserit değerlerinde daha fazla düşüş saptandı. Kadınlarla erkeklerin diğer ölçümlerindeki değişim değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 14)

Tablo 14: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın kadınlarla erkeklerin başlangıça göre 3. aydaki kontrol değerleri arasındaki yüzde değişimlerinin karşılaştırmaları

3. aydaki yüzde değişim	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		Test istatistiği	p
	KADIN	ERKEK		
VA	-2,44±2,95 -2,21 (-11,34-7,69)	-2,66±3,63 -1,92 (-20,35-1,42)	U=1456,5	0,627
VKI	-2,41±3,00 -2,11 (-11,69-7,79)	-2,62±3,62 -1,77 (-20,42-1,41)	U=1468,0	0,675
HbA1c	-4,55±8,60 -3,67 (-34,71-35,07)	-9,84±13,35 -4,95 (-45,12-7,25)	U=1545,5	0,167
Bel çevresi	-2,37±4,21 -1,18 (-31,68-0,55)	-1,97±2,30 -1,57 (-11,56-1,82)	U=1515,5	0,886
HDL	5,33±10,33 3,49 (-15,12-37,78)	7,51±15,61 3,41 (-7,32-92,59)	U=1728,5	0,662
LDL	-4,42±10,40 -3,20 (-38,02-26)	-2,70±16,98 -1,61 (-42,63-36,97)	U=1689,0	0,522
Trigliserid	-4,27±17,46 -5,32 (-49,81-78,13)	-12,09±19,76 -11,50 (-64,48-33,02)	U=1369,0	0,022
AKŞ	-4,51±15,23 -5,95 (-35,57-71,96)	-11,97±16,06 -7,56 (-52,83-22,43)	U=1452,0	0,062
Ürik asit	-5,73±12,07 -4,79 (-40,58-51,61)	-3,66±11,83 -2,14 (-46,03-25)	U=1498,0	0,104
Kreatinin	-0,55±5,17 0 (-16,30-9,87)	-0,49±7,34 -1,41 (-21,67-19,78)	U=1736,5	0,693

Hastaların yaşları ile araştırma parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. Hastaların 3. aydaki bel çevrelerindeki değişim değerleri arasında negatif yönlü ilişki saptandı ($r=0,205$ $p<0,05$). Hastaların yaşları arttıkça bel çevresindeki azalma miktarları azalmakta. Hastaların yaşları ile diğer parametreler arasında ilişki bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 15)

Tablo 15: Empagliflozin ve dapagliflozin kullanan ve çalışma grubuna alınan 123 hastanın yaşları ile 3. aydaki değişim değerleri arasında ilişki

3. Aydaki yüzde değişim	YAŞ	
	r	p
VA	0,129	0,171
VKI	0,109	0,247
HbA1c	0,101	0,266
Bel çevresi	0,205	0,029
HDL	0,167	0,064
LDL	0,041	0,650
Trigliserid	0,139	0,124
AKŞ	0,094	0,300
Ürik asit	-0,015	0,870
Kreatinin	0,016	0,863

V. TARTIŞMA

Glukoz geri emiliminin %90'ından proksimal tübüllerde bulunan SGLT-2 sorumludur. Bu molekülün inhibe edilmesi glukozun böbreklerden geri emilimini azaltır ve idrar ile glukoz atılmasını artırarak plazma glukoz düzeyinin azalmasını sağlar. Dapagliflozin SGLT-2 molekülünü inhibe ederek insülin salınımından bağımsız olarak kan şekerini düşürür. Bu çalışmada empagliflozin ya da dapagliflozin kullanan hastaların vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, HbA1c düzeyleri, HDL, LDL, trigliserit, açlık kan şekeri, ürik asit ve kreatinin değerlerindeki değişiminin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda ortalama yaş $58,69 \pm 10,48$ olarak bulunmuştur. Diyabet genellikle 40 yaş üzerinde prevalansı daha yüksek olan bir hastalık olduğundan, literatürdeki çalışmalar da genel olarak bizim çalışmamızın yaş aralığında gerçekleştirilmiştir [96]–[100]. Diyabet hasta grubu genellikle kilo ortalaması yüksek bir hasta grubu olduğundan literatürdeki çalışmaların çoğunda VKİ ortalaması obez olan hastaları içermekteydi [30], [96], [101], [102]. Bu durumla uyumlu olarak bizim çalışmamıza aldığımız örneklemin de ortalama VKİ değeri 31 kg/m^2 , bel çevresi ortalaması 105,6 cm olarak saptanmıştır.

İlaç kullanmaya başlayan hastaların üçüncü ayda antropometrik ölçümleri tekrarlandı. Üçüncü ayda hastalarda ortalama 4 kg kilo kaybı görülürken (%2,53) VKİ'nde $1,5 \text{ kg/m}^2$ azalma görüldü (%2,49). Yine bel çevrelerinde 4 cm azalma görüldü (%2,22). Literatürdeki çoğu çalışma genellikle 24. haftada sonuçları değerlendirirken bazı çalışmalarda üçüncü ayda görülen değişimler de incelenmiştir. List ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanan hastaların 12 hafta sonra değerlendirilmesinde ortalama %2,5-3,4 arası kilo kaybı ve bel çevresinde %1,6-3,5 azalma saptandı [103]. Yine Wilding JP ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 12 hafta sonrasında SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda ortalama 4,5 kilo kaybı olduğu saptanmıştır [104]. Bizim çalışmamızda da üçüncü ayda değerlendirilen antropometrik ölçümlerin başlangıç değerlerine göre değişimi literatür ile uyumluydu. Plasebo kontrollü yedi çalışmanın altısında 24. haftada gözlenen vücut ağırlığı değişiminin SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda plaseboya göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü [96], [97], [105]–[108]. Sadece bir çalışmada dapagliflozin kullanan hastalarda ortalama vücut ağırlığında azalma olmasına rağmen bu fark anlamlı değildi [22]. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalardaki kilo kaybı uzun dönemde yağ doku kütlesindeki kayıpla açıklanırken erken dönemdeki

kayıplarınsa ekstraselüler sıvı hacmindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir [99], [109]. Schwaiger ve arkadaşları renal transplantasyon geçirmiş diyabetik hastalarda empagliflozin kullanımı ile 4. haftaya kadar ekstraselüler sıvı hacminin azaldığını ve bu haftadan sonra başlangıç seviyesine döndüğünü saptamışlardır [110]. Benzer olarak başka bir çalışmada, SGLT-2 inhibitörü kullanımı sonrası 1. ve 3. ayda ekstraselüler sıvı hacminin sürekli azaldığı ve 6. aya kadarsa başlangıç seviyesine dönüş yaptığı bildirilmiştir [109]. Çalışmamızda kilo kaybının ekstraselüler sıvı hacminden mi yoksa yağ dokudaki azalmadan mı olduğuna dair biyoimpedans spektrometri değerlendirmesi yapılmamıştır. Bu, çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Bolinder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24. haftada plaseboya göre bel çevresinde 1,52 cm azalma saptanmıştır [30]. Çalışmamızın başlangıcında hastaların bel çevresi ortalaması 105,72 cm iken, 3. aydaki bel çevresi ortalaması 101,68 cm olarak saptanmıştır. Buna göre bel çevresinde ortalama 4,04 cm azalma (%2,22) olduğu görülmektedir. List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bel çevresinde meydana gelen azalma %1,6-%3,5 olarak bulunmuştur (103). Bel çevresindeki değişim literatürle paralel olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hem kilo kaybında artış hem de bel çevresinde azalma görülmüş olması SGLT-2 inhibitörlerinin santral obezite için de etkili bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların yaşları ile 3. aydaki bel çevresindeki değişim değerleri arasında negatif yönlü ilişki saptandı ($r=0,205$ $p<0,05$). Hastaların yaşları arttıkça bel çevresindeki azalma miktarları azalmaktaydı. Bu ilişki vücut ağırlığı, VKİ, HbA1c, HDL, LDL, trigliserit, AKŞ, ürik asit ve kreatinin gibi diğer değişkenlerde gösterilememiştir. Bel çevresine özgü olan bu farklılık ya ölçüm varyasyonları nedeniyle veya bu hasta grubunda saptayamadığımız visseral yağlanma oranlarıyla oluştuğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın başlangıcında SGLT-2 inhibitörü başlamadan önce ortalama HbA1c değeri %7,4 iken, ortalama açlık kan şekeri 151 mg/dl idi. Kontrol grubunda ortalama HbA1c değeri %6,4 olarak, ortalama açlık kan şekeri ise 125 mg/dl olarak saptanmıştır. Değerlendirmeye aldığımız ve literatürde son zamanlarda yayınlanmış olan 10 makalede hasta grubunun çalışmanın başlangıcındaki ortalama HbA1c değerleri %7,7-9,1 arasında değişmekteydi [58], [96], [97], [100], [101], [103], [106], [108], [111], [112]. Bu çalışmalardan beş tanesinde başlangıç açlık kan şekeri 148–167mg/dl arasında değişmekteydi [96], [97], [103], [106], [108]. Bu anlamda çalışmamıza alınan hasta grubunun başlangıç KŞ ve HbA1c değer ortalamalarının literatür ile

uyumlu olduğunu ve sonuçlarımızın karşılaştırılabilir olduğunu düşündürmektedir. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda HbA1c değişimini üçüncü ay sonunda değerlendiren dört çalışma incelendi. Kaku ve arkadaşları ile List ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada HbA1c değerinde üçüncü ay sonunda sırasıyla %0,11-0,44 ve %0,85 azalma görüldü [58], [103]. Lambers Heerspink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c değerinde üçüncü ay sonunda %0,7 azalma görülürken, Wilding ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c değerinde üçüncü ay sonunda %0,61 azalma saptandı. Bizim çalışmamızda ise HbA1c değerinde üçüncü ay sonunda literatüre benzer şekilde %1 azalma (%7,4-%6,4) saptandı. Bu haliyle sonuçlarımız literatürle uyumlu görünmekle birlikte A1c düzeyindeki düşüş örneklemimizde görece daha yüksektir.

Dört çalışmada da açlık plazma glukozu düzeylerinde üç ay sonunda azalma saptandı [58], [103], [106], [112]. List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üçüncü ay sonunda açlık kan şekerinde ortalama 21 mg/dl azalma saptanırken, Wilding ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama 15,4 mg/dl azalma saptandı. Bizim çalışmamızda üçüncü ay sonunda açlık kan şekerinde 25 mg/dl azalma saptandı. Sonuçlarımız literatürle benzer olarak olup, SGLT2 inhibitörlerinin 3 aylık dönemde bile AKŞ ve glisemik kontrol üzerine etkili olduklarını göstermektedir.

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü kullanımı sonrası üçüncü ayda HDL, LDL ve trigliserit değerlerindeki değişimleri de inceledik. Literatürde lipid düzeylerin değişiminin değerlendirildiği çalışmaların sonuçları çelişkiliydi. Stephan Matthaei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LDL kolesterol, trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde dapagliflozin kullanımı sonrası 24 hafta sonrasında gözlenen değişimlerde LDL kolesterol düzeyinde ve total kolesterol düzeyinde 24 hafta sonrasında artış gözlenirken trigliserit düzeyinde azalma gözlendi ama bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildi [96]. Toshiyuki Hayashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 40 hastanın dapagliflozin kullanımından üç ay sonra lipid profilinde gözlenen değişikliklerde total kolesterol düzeyinde %2,5 artış ile LDL düzeyinde %0,5 artış saptanırken trigliserit düzeyinde %12 düzeyinde azalma görüldü ama bu değişimleri istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı [113]. Hidekatsu Yanai ve arkadaşların yaptığı çalışmada trigliserit düzeyinde üçüncü ve altıncı ay sonunda artış saptanırken LDL kolesterol düzeyinde üçüncü ve altıncı ay sonunda azalma saptanmış; bu değişimler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır [114]. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin HDL ve LDL'deki artışlarla ilişkili olduğu bildirmiştir [115]. Cha ve arkadaşları ise SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile HDL kolesterol artışının yakından ilişkili olduğunu gösterirken, yirmi dört haftalık SGLT-

2 inhibitörü terapisi alan hastalarda LDL kolesterol seviyelerinde önemli bir artış saptanmamıştır [116]. Ferrannini ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda 24. haftanın sonunda serum lipid profillerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmamıştır [22]. Empagliflozinin etkilerinin değerlendirildiği EMPA-REG çalışmasında ise tedavi sonucu serum trigliserit düzeyinde azalma, HDL kolesterolde bir artış saptanmıştır [117].

Bizim çalışmamızda başlangıca göre üç ay sonra değerlendirilen LDL kolesterol ve trigliserit düzeyinde azalma saptandı ve bu azalma hem LDL hem de trigliserit değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). HDL değerleri ise 3. ayda ilk ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Bizim çalışmamızda yapılan analizlere göre SGLT-2 inhibitörlerinin lipid profilini olumlu etkilediği söylenebilir. Yukarıda ifade edildiği üzere literatüre göre daha farklı bir sonuç olan bu anlamlı değer kanımızca başka çalışmalarla da desteklenmeye değer bir bulgudur. Bu anlamda Kilo kaybı ve glisemik kontrolden bağımsız olarak SGLT-2 inhibitörlerinin lipid profiline bir etkisinin olduğuyla ilgili sağlıklı verilere ulaşabilmek amacıyla daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara gereksinim vardır.

List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıçta ortalama kreatinin değeri 0,85 mg/dl iken 12 hafta sonunda tekrar değerlendirildi ve 0,02 mg/dl azalma saptandı. Bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildi [103] ($p=0,34$). Heidi ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde SGLT-2 inhibitörlerinin kreatinin değerinde 0,6 $\mu\text{mol/L}$ artış yaptığı saptandı ($p=0,05$). Bu artış empagliflozin ve dapagliflozin için 0,3 $\mu\text{mol/L}$ idi [102]. Takahiro Tosaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama bazal kreatinin değeri 0,65 mg/dl saptanan deneklerin SGLT-2 inhibitör kullanımı sonrası üçüncü ayda kreatinin değeri 0,68 mg/dl saptanmıştır [118] ($p=0,002$). Altıncı ayda tekrar değerlendirilen deneklerin kreatinin değeri 0,68 mg/dl saptanmıştır [118] ($p<0,001$). Schwaiger ve arkadaşlarının empagliflozin verilen posttransplantasyon diabetes mellitus hastaları üzerinde yaptığı çalışmada kreatinin değerlerinin 12 aylık takiplerde 1,4 mg/dl değerinde stabil olduğu izlenmiştir [110]. Bizim çalışmamızda başlangıç kreatinin değeri 0,87 mg/dl iken ilaç kullanımı sonrası üçüncü ayda 0,86 mg/dl olarak saptandı. Üçüncü ayda gözlenen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Çalışmamızdaki kreatinin bulguları literatürle uyumluydu. Çalışmamızda yaş ve cinsiyetin kreatinin değerinde saptanan değişimlere etkisi saptanmadı.

Häring ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 haftalık takipler sonunda empagliflozinin ürik asit düzeylerinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur [119]. Kovacs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 haftalık takipler sonunda serum ürik asit düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır [120]. Bizim çalışmamızda serum ürik asit düzeyleri 3. ay takiplerinde ortalama 5,5 mg/dl'den 4,9 mg/dl'ye düşmüş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar düşük ürik asit düzeylerinin azalmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu göstermiştir [121], [122].

Glukozüri, genital ve idrar yolu enfeksiyonlarının gelişiminde rol oynayabileceği için, SGLT-2 inhibitörleri klinik çalışmalarında genital ve üriner enfeksiyon gelişimi açısından aktif olarak izlenmiştir. Dapagliflozinin 12 çift kör klinik çalışmasından elde edilen verilerde, doğrulanmış genital enfeksiyon vakaları dapagliflozin kullanan hastalarda, plaseboya göre daha sık olarak izlenmiştir [123]. Dapagliflozin 5 ve 10 mg/gün gruplarında genital enfeksiyonlar kadınlarda (sırasıyla %8 ve %7) erkeklere göre daha fazladır (%3 ve %3) [123]. Heidi ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde genital ve üriner sistem enfeksiyonlarına SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta plaseboya göre daha sık olarak rastlanmıştır [102].

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin klinik olarak anlamlı ve etkili bir şekilde glisemik kontrol sağladığı, VKİ ve vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak hastaların profillerinde düzelmeye katkısı olduğu da anlaşılmıştır. Bu sonuçlar SGLT-2 inhibitörlerinin özellikle kardiyak hastalıklar açısından risk faktörleri bulunan diyabetik hastalarda rahatlıkla kullanılabileceğini ve obez veya fazla kilolu hastalarda, kilo kaybı sağlaması açısından da tercih edilebilecek ajanlar olduğunu ortaya koymaktadır. Kardiyak ve endokrin olumlu etkileriyle ön plana çıkan SGLT-2 inhibitörleri ne yazık ki 1. basamak sağlık hizmetleri kapsamında reçete edildiğinde ödemeye tabi değildir. Toplum sağlığını bu kadar yakından ilgilendiren sonuçlarıyla koruyucu hekimlik kapsamında da değerlendirilebilecek olan SGLT-2 inhibitörlerinin 1. basamak sağlık hizmeti vermekte olan hekimler tarafından da reçete edilebilmeleri gerekmektedir.

VII. KAYNAKLAR

- [1] I. Satman *et al.*, “Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 28, no. 2, pp. 169–180, Feb. 2013, doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
- [2] *IDF Atlas 9th edition*, 9th ed. International Diabetes Federation.
- [3] I. Satman *et al.*, “Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP),” *Diabetes Care*, vol. 25, no. 9, pp. 1551–1556, Sep. 2002, doi: 10.2337/diacare.25.9.1551.
- [4] “The top 10 causes of death.” <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death#> (accessed May 29, 2021).
- [5] J. B. Marks and P. Raskin, “Cardiovascular risk in diabetes: A brief review,” *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 14, no. 2. J Diabetes Complications, pp. 108–115, Mar. 2000, doi: 10.1016/S1056-8727(00)00065-9.
- [6] K. Papatheodorou, M. Banach, E. Bekiari, M. Rizzo, and M. Edmonds, “Complications of Diabetes 2017,” *Journal of Diabetes Research*, vol. 2018. Hindawi Limited, 2018, doi: 10.1155/2018/3086167.
- [7] R. A. Gangwani, J. X. Lian, S. M. McGhee, D. Wong, and K. K. W. Li, “Diabetic retinopathy screening: Global and local perspective,” *Hong Kong Medical Journal*, vol. 22, no. 5. Hong Kong Academy of Medicine Press, pp. 486–495, Oct. 01, 2016, doi: 10.12809/hkmj164844.
- [8] J. A. Al-Lawati, “Diabetes mellitus: A local and global public health emergency!,” *Oman Medical Journal*, vol. 32, no. 3. Oman Medical Specialty Board, pp. 177–179, May 01, 2017, doi: 10.5001/omj.2017.34.

- [9] J. Beck *et al.*, “2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support,” *Diabetes Educ.*, vol. 43, no. 5, pp. 449–464, Oct. 2017, doi: 10.1177/0145721717722968.
- [10] J. R. Singleton, A. G. Smith, J. W. Russell, and E. L. Feldman, “Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance,” *Diabetes*, vol. 52, no. 12. Diabetes, pp. 2867–2873, Dec. 2003, doi: 10.2337/diabetes.52.12.2867.
- [11] A. E. Caballero, “Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease,” *Obesity Research*, vol. 11, no. 11. North American Assoc. for the Study of Obesity, pp. 1278–1289, 2003, doi: 10.1038/oby.2003.174.
- [12] A. A. Tahrani, A. H. Barnett, and C. J. Bailey, “SGLT inhibitors in management of diabetes,” *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, vol. 1, no. 2. Lancet Diabetes Endocrinol, pp. 140–151, Oct. 2013, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70050-0.
- [13] S. Rajagopalan and R. Brook, “Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 21, pp. 2098–9, Nov. 2017, doi: 10.1056/NEJMc1712572.
- [14] D. M. Nathan *et al.*, “Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 1, pp. 193–203, Jan. 2009, doi: 10.2337/dc08-9025.
- [15] E. J. Ku, D. H. Lee, H. J. Jeon, and T. K. Oh, “Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: A 52-week prospective observational study,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 151, pp. 65–73, May 2019, doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.008.
- [16] R. Rosenstein and A. Hough, “Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, no. 11, pp. 1093–4, Mar. 2016, doi: 10.1056/NEJMc1600827.

- [17] D. Vasilakou *et al.*, “Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 159, no. 4. Ann Intern Med, pp. 262–274, Aug. 20, 2013, doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
- [18] S. Grandy, M. Hashemi, A. M. Langkilde, S. Parikh, and C. D. Sjöström, “Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin,” *Diabetes, Obes. Metab.*, vol. 16, no. 7, pp. 645–650, 2014, doi: 10.1111/dom.12263.
- [19] “Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetesd2021,” *Diabetes Care*, vol. 44, no. Suppl 1, pp. S111–S124, Jan. 2021, doi: 10.2337/dc21-S009.
- [20] K. Stenlöf *et al.*, “Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise,” *Diabetes, Obes. Metab.*, vol. 15, no. 4, pp. 372–382, 2013, doi: 10.1111/dom.12054.
- [21] M. Roden *et al.*, “Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 1, no. 3, pp. 208–219, Nov. 2013, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70084-6.
- [22] E. Ferrannini, S. J. Ramos, A. Salsali, W. Tang, and J. F. List, “Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 10, pp. 2217–2224, Oct. 2010, doi: 10.2337/dc10-0612.
- [23] S. G. Terra *et al.*, “Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone,” *Diabetes, Obes. Metab.*, vol. 19, no. 5, pp. 721–728, May 2017, doi:

10.1111/dom.12888.

- [24] Z. Wang *et al.*, “Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis,” *Diabetes, Obes. Metab.*, vol. 20, no. 1, pp. 113–120, Jan. 2018, doi: 10.1111/dom.13047.
- [25] L. Pinto, D. Rados, L. Remonti, C. Kramer, C. Leitao, and J. Gross, “Efficacy of SGLT2 inhibitors in glycemic control, weight loss and blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis,” *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 7, no. Suppl 1, p. A58, 2015, doi: 10.1186/1758-5996-7-s1-a58.
- [26] J. W. M. Cheng, H. A. Badreldin, D. K. Patel, and S. H. Bhatt, “Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases,” *Current Medical Research and Opinion*, vol. 33, no. 6. Taylor and Francis Ltd, pp. 985–992, Jun. 03, 2017, doi: 10.1080/03007995.2017.1284052.
- [27] M. Abdul-Ghani, S. Del Prato, R. Chilton, and R. A. De Fronzo, “SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG Outcome study,” *Diabetes Care*, vol. 39, no. 5, pp. 717–725, May 2016, doi: 10.2337/dc16-0041.
- [28] D. Pham, N. De Albuquerque Rocha, D. K. McGuire, and I. J. Neeland, “Impact of empagliflozin in patients with diabetes and heart failure,” *Trends in Cardiovascular Medicine*, vol. 27, no. 2. Elsevier Inc., pp. 144–151, Feb. 01, 2017, doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.008.
- [29] N. Skolnik, H. Bonnes, H. Yeh, and A. Katz, “Dapagliflozin in the treatment of patients with type 2 diabetes presenting with high baseline A1C,” *Postgrad. Med.*, vol. 128, no. 4, pp. 356–363, May 2016, doi: 10.1080/00325481.2016.1173514.
- [30] J. Bolinder *et al.*, “Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional

- adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 3, pp. 1020–1031, Mar. 2012, doi: 10.1210/jc.2011-2260.
- [31] S. D. Wiviott *et al.*, “Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 4, pp. 347–357, Jan. 2019, doi: 10.1056/nejmoa1812389.
- [32] P. Zhang *et al.*, “Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 87, no. 3. *Diabetes Res Clin Pract*, pp. 293–301, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.diabres.2010.01.026.
- [33] R. H. Eckel, S. M. Grundy, and P. Z. Zimmet, “The metabolic syndrome,” in *Lancet*, Apr. 2005, vol. 365, no. 9468, pp. 1415–1428, doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7.
- [34] L. Kahanovitz, P. M. Sluss, and S. J. Russell, “Type 1 diabetes-a clinical perspective,” *Point Care*, vol. 16, no. 1, pp. 37–40, Mar. 2017, doi: 10.1097/POC.0000000000000125.
- [35] B. Saberzadeh-Ardestani *et al.*, “Type 1 diabetes mellitus: Cellular and molecular pathophysiology at a glance,” *Cell Journal*, vol. 20, no. 3. Royan Institute (ACECR), pp. 294–301, Sep. 01, 2018, doi: 10.22074/cellj.2018.5513.
- [36] M. E. Cerf, “Beta cell dysfunction and insulin resistance,” *Frontiers in Endocrinology*, vol. 4, no. MAR. Frontiers Media SA, 2013, doi: 10.3389/fendo.2013.00037.
- [37] E. Sumamo Schellenberg, D. M. Dryden, B. Vandermeer, C. Ha, and C. Korownyk, “Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 159, no. 8. Ann Intern Med, pp. 543–551, Oct. 15, 2013, doi: 10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00007.
- [38] A. A. Christensen and M. Gannon, “The Beta Cell in Type 2 Diabetes,” *Current Diabetes Reports*, vol. 19, no. 9. Current Medicine Group LLC 1, pp. 1–8, Sep. 01,

- 2019, doi: 10.1007/s11892-019-1196-4.
- [39] P. A. Halban *et al.*, “ β -Cell failure in type 2 diabetes: Postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 6, pp. 1983–1992, 2014, doi: 10.1210/jc.2014-1425.
- [40] W. R. Yamamoto *et al.*, “Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic cell,” *J. Biol. Chem.*, vol. 294, no. 1, pp. 168–181, Jan. 2019, doi: 10.1074/jbc.RA118.005683.
- [41] N. Dali-Youcef, M. Mecili, R. Ricci, and E. Andr  s, “Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance,” *Ann. Med.*, vol. 45, no. 3, pp. 242–253, May 2013, doi: 10.3109/07853890.2012.705015.
- [42] M. Cnop, F. Foufelle, and L. A. Velloso, “Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes,” *Trends in Molecular Medicine*, vol. 18, no. 1. Trends Mol Med, pp. 59–68, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.molmed.2011.07.010.
- [43] F. Giacco and M. Brownlee, “Oxidative stress and diabetic complications,” *Circulation Research*, vol. 107, no. 9. NIH Public Access, pp. 1058–1070, Oct. 29, 2010, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
- [44] M. F. Rodrigues Graciano, M. M. R. Valle, A. Kowluru, R. Curi, and A. R. Carpinelli, “Regulation of insulin secretion and production of reactive oxygen species by free fatty acids in pancreatic islets,” *Islets*, vol. 3, no. 5. Islets, pp. 213–223, Sep. 2011, doi: 10.4161/isl.3.5.15935.
- [45] N. Esser, S. Legrand-Poels, J. Piette, A. J. Scheen, and N. Paquot, “Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 105, no. 2. Elsevier Ireland Ltd, pp. 141–150, 2014, doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
- [46] P. E. Bunney, A. N. Zink, A. A. Holm, C. J. Billington, and C. M. Kotz, “Orexin

- activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, pp. 139–148, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
- [47] V. Vetrivel Venkatasamy, S. Pericherla, S. Manthuruthil, S. Mishra, and R. Hanno, “Effect of physical activity on insulin resistance, inflammation and oxidative stress in diabetes mellitus,” *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, vol. 7, no. 8. JCDR Research & Publications Private Limited, pp. 1764–1766, Aug. 01, 2013, doi: 10.7860/JCDR/2013/6518.3306.
- [48] R. C. Turner, C. A. Cull, V. Frighi, and R. R. Holman, “Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49),” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 281, no. 21, pp. 2005–2012, Jun. 1999, doi: 10.1001/jama.281.21.2005.
- [49] R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel, D. R. Matthews, and H. A. W. Neil, “10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 15, pp. 1577–1589, Oct. 2008, doi: 10.1056/nejmoa0806470.
- [50] M. A. Ihnat *et al.*, “Reactive oxygen species mediate a cellular ‘memory’ of high glucose stress signalling,” *Diabetologia*, vol. 50, no. 7, pp. 1523–1531, Jul. 2007, doi: 10.1007/s00125-007-0684-2.
- [51] A. Ceriello, M. A. Ihnat, and J. E. Thorpe, “The ‘Metabolic memory’: Is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications?,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 94, no. 2. Endocrine Society, pp. 410–415, 2009, doi: 10.1210/jc.2008-1824.
- [52] A. S. Olsen, M. P. Sarra, A. Leontovich, and R. V. Intine, “Heritable transmission of diabetic metabolic memory in zebrafish correlates with DNA hypomethylation and aberrant gene expression,” *Diabetes*, vol. 61, no. 2, pp. 485–491, Feb. 2012, doi:

10.2337/db11-0588.

- [53] J. A. Kim, Y. Wei, and J. R. Sowers, “Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance,” *Circulation Research*, vol. 102, no. 4. NIH Public Access, pp. 401–414, Feb. 2008, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.165472.
- [54] K. F. Petersen *et al.*, “Mitochondrial dysfunction in the elderly: Possible role in insulin resistance,” *Science (80-.)*, vol. 300, no. 5622, pp. 1140–1142, May 2003, doi: 10.1126/science.1082889.
- [55] M. K. Shigenaga, T. M. Hagen, and B. N. Ames, “Oxidative damage and mitochondrial decay in aging,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 91, no. 23. Proc Natl Acad Sci U S A, pp. 10771–10778, Nov. 08, 1994, doi: 10.1073/pnas.91.23.10771.
- [56] D. Sergi *et al.*, “Mitochondrial (dys)function and insulin resistance: From pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet,” *Frontiers in Physiology*, vol. 10. Frontiers Media S.A., p. 532, May 01, 2019, doi: 10.3389/fphys.2019.00532.
- [57] S. J. M. Maxine A. Papadakis, *Current Medical Diagnosis & Treatment 2021*. 2021. ISBN: 978-0071806336
- [58] K. K *et al.*, “Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *Diabetes. Obes. Metab.*, vol. 15, no. 5, pp. 432–440, 2013, doi: 10.1111/DOM.12047.
- [59] S. E. Inzucchi *et al.*, “Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach,” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 6, pp. 1364–1379, Jun. 2012, doi: 10.2337/dc12-0413.
- [60] *Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının*

Tani, Tedavi ve izlem Kilavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), 14.Baskı. ISBN: 978-605-4011-40-7.

- [61] A. D. Association, “2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021,” *Diabetes Care*, vol. 44, no. Supplement 1, pp. S15–S33, Jan. 2021, doi: 10.2337/dc21-S002.
- [62] S. Genuth *et al.*, “Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus,” *Diabetes Care*, vol. 26, no. 11. Diabetes Care, pp. 3160–3167, Nov. 2003, doi: 10.2337/diacare.26.11.3160.
- [63] B. J. Eckhardt, R. S. Holzman, C. K. Kwan, J. Baghdadi, and J. A. Aberg, “Glycated hemoglobin A 1c as screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals,” *AIDS Patient Care STDS*, vol. 26, no. 4, pp. 197–201, Apr. 2012, doi: 10.1089/apc.2011.0379.
- [64] A. Gonzalez *et al.*, “Impact of mismatches in HbA1c vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes,” *Diabet. Med.*, vol. 37, no. 4, pp. 689–696, Apr. 2020, doi: 10.1111/dme.14181.
- [65] *Perinatoloji Uzmanları Derneği (PUEDER) Gebelik ve Diyabet Klavuzu 2019.* .
- [66] B. Liu, Y. Xiang, Z. Liu, and Z. Zhou, “Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults,” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 36, no. 1. John Wiley and Sons Ltd, Jan. 01, 2020, doi: 10.1002/dmrr.3205.
- [67] N. Kietsiroje, S. Pearson, M. Campbell, R. A. S. Ariëns, and R. A. Ajjan, “Double diabetes: A distinct high-risk group?,” *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 21, no. 12. Blackwell Publishing Ltd, pp. 2609–2618, Dec. 01, 2019, doi: 10.1111/dom.13848.
- [68] M. P. Morran, A. Vonberg, A. Khadra, and M. Pietropaolo, “Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus,” *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 42. Elsevier Ltd, pp. 42–60, Apr. 01, 2015, doi: 10.1016/j.mam.2014.12.004.

- [69] “Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation - Alberti - 1998 - Diabetic Medicine - Wiley Online Library.” [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7%3C539::AID-DIA668%3E3.0.CO;2-S](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7%3C539::AID-DIA668%3E3.0.CO;2-S) (accessed Jun. 12, 2021).
- [70] Y. Li *et al.*, “Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of β -cell function,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 11, pp. 2597–2602, Nov. 2004, doi: 10.2337/diacare.27.11.2597.
- [71] U. Galicia-Garcia *et al.*, “Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 17. MDPI AG, pp. 1–34, Sep. 01, 2020, doi: 10.3390/ijms21176275.
- [72] J. F. Plows, J. L. Stanley, P. N. Baker, C. M. Reynolds, and M. H. Vickers, “The pathophysiology of gestational diabetes mellitus,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 11. MDPI AG, Nov. 01, 2018, doi: 10.3390/ijms19113342.
- [73] A. Anik, G. Çatli, A. Abaci, and E. Böber, “Maturity-onset diabetes of the young (MODY): An update,” *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 28, no. 3–4. Walter de Gruyter GmbH, pp. 251–263, Mar. 01, 2015, doi: 10.1515/jpem-2014-0384.
- [74] S. K. Bhattamisra *et al.*, “Type-3c Diabetes Mellitus, Diabetes of Exocrine Pancreas - An Update,” *Curr. Diabetes Rev.*, vol. 15, no. 5, pp. 382–394, Jan. 2019, doi: 10.2174/1573399815666190115145702.
- [75] A. Kamath, P. M. Pham, and P.-T. Pham, *Diabetes Mellitus After Solid Organ Transplantation*. MDText.com, Inc., 2000.
- [76] “Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes

- Control and Complications Trial,” *J. Pediatr.*, vol. 125, no. 2, pp. 177–188, 1994, doi: 10.1016/S0022-3476(94)70190-3.
- [77] I. M. Stratton *et al.*, “Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study,” *Br. Med. J.*, vol. 321, no. 7258, pp. 405–412, Aug. 2000, doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
- [78] T. P. Gilmer, P. J. O’Connor, W. G. Manning, and W. A. Rush, “The cost to health plans of poor glycemic control,” *Diabetes Care*, vol. 20, no. 12, pp. 1847–1853, 1997, doi: 10.2337/diacare.20.12.1847.
- [79] G. Slama, “The Search for an Optimized Treatment of Hypoglycemia,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 150, no. 3, p. 589, Mar. 1990, doi: 10.1001/archinte.1990.00390150083016.
- [80] M. Lotfy, J. Adeghate, H. Kalasz, J. Singh, and E. Adeghate, “Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review,” *Curr. Diabetes Rev.*, vol. 13, no. 1, pp. 3–10, Dec. 2016, doi: 10.2174/1573399812666151016101622.
- [81] F. Huysman and C. Mathieu, “Diabetes and peripheral vascular disease,” *Acta Chir. Belg.*, vol. 109, no. 5, pp. 587–594, 2009, doi: 10.1080/00015458.2009.11680493.
- [82] G. Wolf, S. Chen, and F. N. Ziyadeh, “From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy,” *Diabetes*, vol. 54, no. 6, pp. 1626–1634, Jun. 2005, doi: 10.2337/diabetes.54.6.1626.
- [83] K. Susztak and E. P. Böttinger, “Diabetic nephropathy: A frontier for personalized medicine,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 17, no. 2, pp. 361–367, Feb. 2006, doi: 10.1681/ASN.2005101109.
- [84] J. J. Duby, R. K. Campbell, S. M. Setter, J. R. White, and K. A. Rasmussen, “Diabetic neuropathy: An intensive review,” *American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 61, no. 2, pp. 160–176, Jan. 15, 2004, doi: 10.1891/0895-0666-61-2-160.

doi: 10.1093/ajhp/61.2.160.

- [85] A. D. Association, “Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes–2021,” *Diabetes Care*, vol. 44, no. Supplement 1, pp. S73–S84, Jan. 2021, doi: 10.2337/dc21-S006.
- [86] A. D. Association, “5. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetesd2019,” *Diabetes Care*, vol. 42, no. Supplement 1, pp. S46–S60, Jan. 2019, doi: 10.2337/dc19-S005.
- [87] C. S. Moy *et al.*, “Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 137, no. 1, pp. 74–81, Jan. 1993, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116604.
- [88] M. Hanefeld, K. P. Bouter, S. Dickinson, and C. Guitard, “Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia,” *Diabetes Care*, vol. 23, no. 2, pp. 202–207, 2000, doi: 10.2337/diacare.23.2.202.
- [89] R. B. Goldberg *et al.*, “A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 21, no. 11, pp. 1897–1903, 1998, doi: 10.2337/diacare.21.11.1897.
- [90] S. E. Inzucchi *et al.*, “Efficacy and Metabolic Effects of Metformin and Troglitazone in Type II Diabetes Mellitus,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, no. 13, pp. 867–873, Mar. 1998, doi: 10.1056/nejm199803263381303.
- [91] M. Stumvoll, N. Nurjhan, G. Perriello, G. Dailey, and J. E. Gerich, “Metabolic Effects of Metformin in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 9, pp. 550–554, Aug. 1995, doi: 10.1056/nejm199508313330903.
- [92] H. K. Yang *et al.*, “Acarbose add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with metformin and sitagliptin failure: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study,” *Diabetes Metab. J.*, vol. 43, no. 3, pp. 287–301, Jun. 2019,

doi: 10.4093/dmj.2018.0054.

- [93] R. Gadsby, “New treatments for type 2 diabetes-The DPP4 inhibitors,” *Prim. Care Diabetes*, vol. 1, no. 4, pp. 209–211, Dec. 2007, doi: 10.1016/j.pcd.2007.10.004.
- [94] S. Steiner, “Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes,” *Zeitschrift für Gefassmedizin*, vol. 13, no. 1. Krause und Pachernegg GmbH, pp. 17–18, 2016, doi: 10.1056/nejmoa1504720.
- [95] J. J. V. McMurray *et al.*, “Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 381, no. 21, 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [96] M. S, B. K, R. K, G. A, and P. S, “Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial,” *Diabetes Care*, vol. 38, no. 3, pp. 365–372, Mar. 2015, doi: 10.2337/DC14-0666.
- [97] J. SA, H. E, S. J, and P. S, “Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study,” *Diabetes Care*, vol. 37, no. 3, pp. 740–750, Mar. 2014, doi: 10.2337/DC13-0467.
- [98] “Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446170/> (accessed Aug. 18, 2021).
- [99] B. J *et al.*, “Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 3, pp. 1020–1031, Mar. 2012, doi: 10.1210/JC.2011-2260.

- [100] S. MF, R. R, P. O, M. A, and K. K, “Changes in HbA1c, body weight, and systolic blood pressure in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin therapy: a primary care database study,” *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.*, vol. 9, pp. 337–345, Oct. 2016, doi: 10.2147/DMSO.S116243.
- [101] B. KF, K. A, and S. JJ, “Quality measure attainment with dapagliflozin plus metformin extended-release as initial combination therapy in patients with type 2 diabetes: a post hoc pooled analysis of two clinical studies,” *Risk Manag. Healthc. Policy*, vol. 9, pp. 231–241, Oct. 2016, doi: 10.2147/RMHP.S108586.
- [102] S. H *et al.*, “Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *PLoS One*, vol. 11, no. 11, Nov. 2016, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0166125.
- [103] J. F. List, V. Woo, E. Morales, W. Tang, and F. T. Fiedorek, “Sodium-Glucose Cotransport Inhibition With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 4, p. 650, Apr. 2009, doi: 10.2337/DC08-1863.
- [104] W. JP, F. E, F. VA, W. W, D. P, and H. A, “Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study,” *Diabetes. Obes. Metab.*, vol. 15, no. 5, pp. 403–409, 2013, doi: 10.1111/DOM.12038.
- [105] B. CJ, G. JL, P. A, B. A, and L. JF, “Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial,” *Lancet (London, England)*, vol. 375, no. 9733, pp. 2223–2233, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2.
- [106] W. JP *et al.*, “Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 156, no. 6, pp. 405–415, Mar. 2012, doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003.

- [107] S. K, Y. KH, H. V, E. M, L. AM, and P. S, “Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial,” *Diabetes. Obes. Metab.*, vol. 13, no. 10, pp. 928–938, 2011, doi: 10.1111/J.1463-1326.2011.01434.X.
- [108] R. J, V. M, W. L, S. A, and L. JF, “Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy,” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 7, pp. 1473–1478, Jul. 2012, doi: 10.2337/DC11-1693.
- [109] S. A *et al.*, “Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 18, no. 1, Apr. 2019, doi: 10.1186/S12933-019-0852-Y.
- [110] S. E *et al.*, “Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: A prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety,” *Am. J. Transplant*, vol. 19, no. 3, pp. 907–919, Mar. 2019, doi: 10.1111/AJT.15223.
- [111] S. H *et al.*, “Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin versus glimepiride as monotherapy in a Chinese population with type 2 diabetes mellitus,” *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 33, no. 2, pp. 359–369, Feb. 2017, doi: 10.1080/03007995.2016.1257978.
- [112] L. H. HJ, de Z. D, W. L, L. B, and L. J, “Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes,” *Diabetes. Obes. Metab.*, vol. 15, no. 9, pp. 853–862, 2013, doi: 10.1111/DOM.12127.
- [113] H. T *et al.*, “Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 16, no. 1, Jan. 2017, doi: 10.1186/S12933-016-0491-5.

- [114] H. Yanai *et al.*, “Effects of Six Kinds of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters, and Summarized Effect and Its Correlations With Baseline Data,” *J. Clin. Med. Res.*, vol. 9, no. 7, p. 605, 2017, doi: 10.14740/JOCMR3046W.
- [115] L. J, S. C, D. RP, D. J, T. M, and G. SM, “Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 28, no. 8, pp. 1916–1921, Aug. 2005, doi: 10.2337/DIACARE.28.8.1916.
- [116] C. SA *et al.*, “A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes,” *Lipids Health Dis.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–8, Apr. 2017, doi: 10.1186/S12944-017-0443-4.
- [117] B. Zinman *et al.*, “Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes,” <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>, vol. 13, no. 1, pp. 17–18, Nov. 2015, doi: 10.1056/NEJMOA1504720.
- [118] T. T *et al.*, “Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors Reduce the Abdominal Visceral Fat Area and May Influence the Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes,” *Intern. Med.*, vol. 56, no. 6, pp. 597–604, 2017, doi: 10.2169/INTERNALMEDICINE.56.7196.
- [119] H.-U. Häring *et al.*, “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*, vol. 36, no. 11, p. 3396, Nov. 2013, doi: 10.2337/DC12-2673.
- [120] K. CS *et al.*, “Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial,” *Diabetes. Obes. Metab.*, vol. 16, no. 2, pp. 147–158, 2014, doi: 10.1111/DOM.12188.

- [121] F. DI, K. DH, and J. RJ, “Uric acid and cardiovascular risk,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no. 17, pp. 1811–1821, Oct. 2008, doi: 10.1056/NEJMRA0800885.
- [122] N. LK *et al.*, “Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 164, no. 14, pp. 1546–1551, Jul. 2004, doi: 10.1001/ARCHINTE.164.14.1546.
- [123] J. KM, P. A, S. B, S. J, P. SJ, and L. JF, “Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin,” *J. Diabetes Complications*, vol. 27, no. 5, pp. 479–484, Sep. 2013, doi: 10.1016/J.JDIACOMP.2013.04.012.

