



TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EMPAGLİFLOZİN KULLANAN
TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
LİPİD PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özge BÜYÜKAHISHA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Şafak ŞAHİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TOKAT

2022



TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EMPAGLİFLOZİN KULLANAN
TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
LİPİD PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge BÜYÜKAHISHA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Şafak ŞAHİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TOKAT

2022

TEŞEKKÜR

4 yıllık iç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince bizden bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyerek gelişmemizde büyük emekleri bulunan, bu zorlu süreçte yer yer yaşadığımız sorunlarla özveriyle ilgilenen, meslek sevgisi ile bizlere örnek olan tüm değerli hocalarıma,

Bu yüce sanatı bana öğreten, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda gördüğüm, tez çalışmam sırasında bilimsel açıdan destek olan ve deneyimleri ile yol gösteren, çalışma süresince beni motive eden ve eğitimi her zaman birinci önceliği olarak gören değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Şafak ŞAHİN'e,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük emeği olan, bilimsel desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Merve ÇATAK'a,

Tez aşamasında yaptığı büyük katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Osman DEMİR hocama en içten saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu iç hastalıkları eğitim süresince mesleğimin tüm zorluklarını ve de keyfini beraber paylaştığım gerek uzmanlığını alan gerekse halen eğitim süresi devam eden tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca sürekli mesaide olduğumuz hemşire arkadaşlarıma ve tüm yardımcı sağlık personellerine,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, büyük fedakârlıklarla bu konuma gelmemde büyük pay sahibi olan, her zaman varlıklarını arkamda hissettiğim canım annem Gülcan BÜYÜKAHISHA, kıymetli babam Ercan BÜYÜKAHISHA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bir kadın ve hekim olarak ülkemizin kurucusu, ulu önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge BÜYÜKAHISHA

Tokat, 2022

ÖZET

Amaç: Diyabet tedavisinde birçok tedavi seçenekleri mevcut olup SGLT2 inhibitörleri Türkiye’de yeni kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada 2015-2022 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji kliniklerinde takipli Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı olan tedavide empagliflozin kullanan 125 adet hastayı incelemeye aldık. Hastaların fizik muayene, klinik, laboratuvar bulguları ve en az 12 haftalık tedavi sonrasındaki lipid değerleri ile tedavi başlangıcındaki değerleri karşılaştırarak, SGLT2 inhibitör tedavisinin lipid profili üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirdik. Bu çalışmanın ülkemizde, diyabet tedavisinde empagliflozin kullanımının olumlu ve olumsuz etkileri hakkında fikir vermesi ve literatüre katkı sunmasını amaçladık.

Metod: Çalışmamızda en az 12 hafta süreyle Empagliflozin kullanan tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı hastanemiz İç Hastalıkları ve Endokrinoloji kliniklerinde takipli 125 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların verileri Bilgi Yönetim Sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi. Tip 1 Diyabetes Mellitus, Kronik böbrek hastalığı(GFR <60), Nefrotik Sendrom’u, Kronik karaciğer hastalığı, psikiyatrik bozukluğu, malignitesi olan hastalar, gebeler ve yeni Lipid profilini etkileyen ilaç başlanılmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olan 125 hasta dahil edildi. Hastaların 51’i erkek, 74’ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması 57.5 ± 10.9 yıl olarak tespit edildi. Ortalama Diyabet süresi 8.1 ± 7 yıl idi. Hastaların kontrol vizitinde ortalama Total Kolesterol 185 ± 57.1 mg/dl ($p=0.042$), ortalama LDL Kolesterol 113.3 ± 35.8 mg/dl ($p=0.002$), ortalama HDL Kolesterol 47.2 ± 13.7 mg/dl ($p=0.034$), ortalama Trigliserid 172.8 ± 111.8 mg/dl olarak bulundu ($p<0.001$). HbA_{1c} ilk vizitte ortalama 8.9 ± 2.2 kontrol vizitinde 7.6 ± 1.8 ($p<0.001$). Açlık plazma Glukozu ilk vizitte ortalama 202.3 ± 88 mg/dl, kontrol vizitinde 158.2 ± 71.9 mg/dl ($p<0.001$) bulundu. Hastaların Başlangıç vizitinde ortalama Ferritin 99.3 ± 137.3 ng/mL iken kontrol vizitinde ortalama Ferritin 75 ± 86.6 ng/mL olarak saptanıldı ($p=0.005$).

Sonuç: Çalışma verilerimize göre empagliflozin, diyabet tedavisinde glisemik kontrolde etkin olmasıyla birlikte lipid profiline olumlu katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda Açlık Plazma Glukozu'nda, HbA_{1c}'de, lipid profilinde ve ferritin düzeyinde literatürlerle uyumlu olarak anlamlı düşüşler saptadık. Bu sonuçlar SGLT2 inhibitörlerinin özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörleri bulunan diyabet tanılı hastalarda rahatlıkla kullanılabileceğini, kardiyoprotektif etkileri ve kilo kaybı sağlaması açısından tercih edilebilecek ajanlar olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: SGLT2 inhibitörü, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Empagliflozin, antidiyabetik tedavi

ABSTRACT

Aim: Multiple treatment options available to treat diabetes. SGLT-2 inhibitors have recently began to be used in Turkey. In this study, we included 125 patients who were diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus and used empagliflozin for the treatment, followed up in the Internal Medicine and Endocrinology clinics of Tokat Gaziosmanpaşa University Research and Practice Hospital between 2015 and 2022. We evaluated whether SGLT2 inhibitor treatment had an effect on the lipid profile by comparing the physical examination, clinical and laboratory findings of the patients, and the lipid values after at least 12 weeks of treatment with the values at the beginning of the treatment. We aimed for this study to give an idea about the positive and negative effects of the use of empagliflozin in the treatment of diabetes in our country and to contribute to the literature.

Methods: In our study, 125 patients with type 2 diabetes mellitus who were using Empagliflozin for at least 12 weeks and followed up in the Internal Medicine and Endocrinology clinics of our hospital were evaluated retrospectively. The data of the patients were obtained from the Information Management System and patient files. Patients with Type 1 Diabetes Mellitus, Chronic Kidney Disease (GFR <60), Nephrotic Syndrome, Chronic liver disease, psychiatric disorder, patients with malignancy, pregnant women and patients who were started on a new drug affecting the lipid profile were not included in the study.

Results: 125 patients with a diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus were included in the study. 51 of the patients were male and 74 were female. The mean age of the patients was 57.5 ± 10.9 years. The mean duration of Diabetes was 8.1 ± 7 years. In the control visit of the patients, mean Total Cholesterol 185 ± 57.1 mg/dl ($p=0.042$), mean LDL Cholesterol 113.3 ± 35.8 mg/dl ($p=0.002$), mean HDL Cholesterol 47.2 ± 13.7 mg/dl ($p=0.034$), mean Triglyceride It was found to be 172.8 ± 111.8 mg/dl ($p<0.001$). The mean HbA_{1c} was $8.9 \pm 2.2\%$ at the first visit, $7.6\% \pm 1.8\%$ at the control visit ($p<0.001$). Mean fasting plasma glucose was 202.3 ± 88 mg/dl at the first visit and 158.2 ± 71.9 mg/dl at the control visit ($p<0.001$).

While the mean Ferritin was 99.3 ± 137.3 ng/mL at the initial visit, the mean Ferritin was 75 ± 86.6 ng/mL at the control visit ($p=0.005$).

Conclusion: According to our study data, empagliflozin contributes positively to the lipid profile, while being effective in glycemic control in the treatment of diabetes. In our study, we found significant decreases in Fasting Plasma Glucose, HbA1c, lipid profile and ferritin levels, which is consistent with the literature. These results reveal that SGLT2 inhibitors can be used easily, especially in patients with diabetes mellitus who have risk factors for cardiovascular diseases, and they are agents that can be preferred in terms of cardioprotective effects and weight loss.

Key words: SGLT2 inhibitor, type 2 diabetes, Empagliflozin, antidiabetic therapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞVE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Sınıflama	5
2.1.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	5
2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	6
2.1.4.3. Gestasyonel Diyabet(GDM).....	10
2.2. SEMPTOMLAR VE TANI KRİTERLERİ.....	11
2.3. DİYABETİN AKUT VE KRONİK KOMPLİKASYONLARI	14
2.3.1. Diyabetin akut (metabolik) komplikasyonları	14
2.3.2. Diyabetin kronik (dejeneratif) komplikasyonları.....	17
2.4. DİYABETTE GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ.....	24
2.5. DİYABETTE MEDİKAL TEDAVİ	27
2.5.1. İnsülin salgılatıcı (sekretagog) ilaçlar	27
2.5.2. İnsülin duyarlılaştırıcı(sensitizer) ilaçlar	27
2.5.3. Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri	28

2.5.4. İnsülinomimetik ilaçlar	29
2.5.5. İnsülin Tedavisi.....	31
2.6. SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ.....	33
2.6.1. SGLT2 İnhibitörlerinin etki mekanizması	38
2.6.2. SGLT2 İnhibitörlerinin Klinik Etkinlik Parametreleri	39
2.6.2.1. Beta Hücre Fonksiyonu	39
2.6.2.2. Glukoz Düzeyini Azaltma Etkisi.....	39
2.6.2.3. Vücut Ağırlığı, Kan Basıncı ve Lipid Profili ile ilgili Parametreler	39
2.6.2.4. Hipoglisemi	39
2.6.3. SGLT2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etki mekanizmaları.....	40
2.6.3.1. Kan basıncı azalması, diürez ve natriürez etki	40
2.6.3.2. Sodyum Hidrojen değişimi ile miyokard üzerindeki etki	41
2.6.3.3. Keton metabolizması.....	42
2.6.3.4. Hematokrit ve Eritropoetin düzeyi artışı	42
2.6.4. SGLT2 İnhibitörlerinin İstenmeyen Etkileri.....	42
2.6.4.1. Volüm deplesyonu.....	43
2.6.4.2. Genital yol enfeksiyonları	43
2.6.4.3. Üriner yol enfeksiyonları	43
2.6.4.4. Hipoglisemi	44
2.6.4.5. Diyabetik Ketoasidoz	44
2.6.4.6. Kemik kırıkları	44
2.7. EMPAGLİFLOZİN	45
2.7.1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri	45
2.7.2. Antidiyabetik Etki Mekanizması	45
2.7.3. Klinik Çalışmaları.....	45

2.7.4. Tedavi Endikasyonları	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	48
3.2. ÇALIŞMANIN AMACI.....	48
3.3. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	48
3.3.1. İSTATİKSEL ANALİZ	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	69
KAYNAKÇA.....	71

KISALTMALAR

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

ADA : American Diabetes Association

AISF : Italian Association for the Study of Liver

ALT : Alanin AminoTransferaz

APG : Açlık Plazma Glukozu

AST : Aspartat AminoTransferaz

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

BMI : Body Mass İndeksi

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diyabetes Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DPP4- i : Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitör

EASD : European Association for the Study of Diabetes

EASL : The European Association for the Study of the Liver

EASO : European Association for the Study of Obesity

e-GFR : estimated Glomerular Filtration Rate

ESC : European Society of Cardiology

FDA : Food and Drug Administration

FLI : Fatty Liver Index

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GLP-1 : Glukagon Like Peptit-1

GIP : Gastrik İnhibitör Peptid

GGT : Gama Glutamil Transferaz

GLUT : Glukoz Transporter

HbA_{1c} : Hemoglobin A_{1c}

HDL-K : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

IDF : International Diabetes Federation

İYE : İdrar Yolu Enfeksiyonu

KVH : Kardiyovasküler hastalığı

KAH : Koroner Arter Hastalığı

LADA: Latent Autoimmune Diyabetes in Adults
LDL-K : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MetS : Metabolik Sendrom
MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young
OAD : Oral antidiyabetik ilaçlar
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
PPAR : Peroxisome Proliferator Activated Receptor
PURE: The Prospective Urban Rural Epidemiology
SGLT : Sodyum Glukoz co-Transporter
SGLT2-i : Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 inhibitörleri
SPSS :Statistical Package for the Social Sciences
SÜ : Sülfonilüre
TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
Tip1DM : Tip 1 Diyabetes Mellitus
Tip2DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus
TPG : Tokluk Plazma Glukozu
TURDEP : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
USG : Ultrasonografi
VKİ : Vücut kitle indeksi
WHO : World Health Organisation

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. DKA ve HHD patogenezi	15
Şekil 2. Vücutta normal glukoz homeostazı	34
Şekil 3. SGLT2'nin proksimal tubuldeki fonksiyonu	35
Şekil 4. Böbreklerdeki SGLT2 ve SGLT1'in glukoz reabsorpsiyonundaki rolü ve SGLT2 inhibisyonu	36
Şekil 5. SGLT2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etki mekanizmaları	40
Şekil 6. Empaglifozin öncesi OAD kullanımı.....	52
Şekil 7. Tüm çalışma grubundaki OAD ilaç dağılımı.....	52
Şekil 8. Tüm çalışma grubundaki insülin kullanım sıklığı	53
Şekil 9. Tüm çalışma grubundaki anti lipid tedavi kullanım sıklığı	53
Şekil 10. Empaglifozin sonrası tedavi dağılımı	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tip 1 DM ve Tip 2 DM ayırıcı tanısı	8
Tablo 2. Diyabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırması	9
Tablo 3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı	11
Tablo 4. Diyabetes Mellitus ve Glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	13
Tablo 5. Diyabetik nefropati evrelemesi	20
Tablo 6. Albumin atılım hızlarının tanımı	21
Tablo 7. Diyabetik nöropati tipleri.....	23
Tablo 8. Wagner sınıflaması	24
Tablo 9. TEMD 2020 glisemik kontrol hedefleri.....	25
Tablo 10. OAD ve insülinomimetik ilaçlar	30
Tablo 11. İnsülin tipleri ve etki profilleri	33
Tablo 12. SGLT2 inhibitörlerinin jenerik isimleri, yarılanma ömürleri ve selektivite ayrımı	38
Tablo 13. Çalışmaya alınan Tip 2 DM hastalarının demografik verileri	51
Tablo 14. Empaglifozin öncesi tedavilere göre dağılım	54
Tablo 15. Empaglifozin sonrası tedavilere göre dağılım	54
Tablo 16. Anti lipid tedavi kullanımının lipid profili üzerine etkisi	56
Tablo 17. Empagliflozin kullanan hastaların başlangıç ve kontrol laboratuvar sonuçları	58
Tablo 18. Çalışmaya katılan bireylere uygulanan ilaçların lipid profili üzerine etkisi	59
Tablo 19. Empaglifozin kullanımının cinsiyete göre laboratuvar sonuçlarına etkisi	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin salınımı ya da insülinin etkilemiş olduğu hedef organ mekanizmasındaki bozukluklar ya da her ikisini de içeren defektler nedeniyle ortaya çıkan kan şekerindeki yükselmenin eşlik ettiği tüm organları ve sistemleri etkileyen metabolik bir hastalıktır (1).

Diyabetes Mellitus, dünya genelinde hızla artış gösteren yüksek morbidite ve mortalitenin görüldüğü önemli bir sorundur. Tüm dünyada ve ülkemizde en sık Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM) görülmektedir. 1997-1998 yılları arasında ülkemizde TURDEP-I (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması) yapılmış olup, bu çalışmanın verilerine göre diyabetes mellitus prevalansı %7.2 olarak saptanılmıştır. TURDEP-II çalışmasında ise bu değerin %13.7'ye yükseldiği gözlenilmiştir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerinin 2000 yıllarında değerlendirmesinde dünya genelinde diyabet tanılı kişilerin sayısı 171 milyon iken, 2010 yılında bu değerin 285 milyona yükseldiği, 2030 yılında ise 439 milyona ulaşabileceği yönünde tahminler bulunmaktadır (3).

2017 International Diabetes Federation (IDF) tahminlerine göre ise, 20-79 yaş arasındaki bireylerin diyabet tanısı alanların sayısı yaklaşık olarak 429 milyon iken, 2045 yılında bu değerin 629 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (4).

Tip 2 diyabetes mellitus, makrovasküler (periferik arter hastalığı, iskemik hastalıklar, koroner arter hastalıkları gibi) ve mikrovasküler (nefropati, nöropati, retinopati gibi) komplikasyonlar eşlik edebilmekte; bu komplikasyonlar hastalığın seyrini daha da olumsuz etkilemektedir (5). İnsülin direnciyle beraber artmış trigliserid düzeyleri, düşük dansiteli lipoprotein düzeyindeki artış, yüksek dansiteli lipoprotein düzeyindeki azalmalar, eşlik eden komorbid diğer hastalıklar metabolik sendromun bir parçası haline gelerek kardiyovasküler hastalıklara zemin oluşturmaktadır. Tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların birlikte görülme sıklığı giderek artış göstermektedir.

Yetersiz glisemik kontrol, komplikasyonların ortaya çıkışında önemli faktörlerden biridir (6). Başlangıç tedavisinde diyabetin, hastaların diyetle uyumu,

kilo kaybı ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerini içeren yöntemler bulunmaktadır. Tüm bu yaşam tarzı değişikliklerine rağmen diyabetin tedavisinde tek başına yeterli başarı sağlanamayan durumlarda tedavi sürecine farmakoterapinin de dahil edilmesi gerekmektedir (7).

İnsüliniden bağımsız olarak diyabetin her aşamasında kullanımına uygun ajanlarından biri olan glisemik kontrolün sağlanılmasında kullanılan antidiyabetik ilaçlardan biri sodyum glukoz transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri olup ‘glukoretikler’ ya da ‘gliflozinler’ olarak gruplandırılmıştır (8). SGLT2-i, renal proksimal tübüllerde SGLT2 yoluyla glukoz emilimini azaltmak ve idrar ile atılan glukoz miktarını arttırmak şeklinde etki mekanizmasına sahip olan son zamanlarda sık kullanılan oral antidiyabetik ajanlardandır (9).

Hiperglisemi üzerindeki olumlu etkilerine ek olarak, yapılan çalışmalarda SGLT2-i ile ilgili olarak hastalarda kilo kaybı üzerinde de olumlu etkileri gözlenilmiştir. Başlangıçta ifade edilen kilo kaybının diüreze sekonder olmasına rağmen sonrasında yaklaşık kilo kaybının 2/3’ü yağ dokusu üzerinden olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (10).

Bu çalışmada, SGLT2-i grubundan bir ilaç olan empagliflozin kullanan bireylerin glisemik kontrol değerleri ve lipid profilindeki değişimleri retrospektif olarak değerlendirildi. Gerçek yaşam çalışması verileri olarak elektronik dosyalar taranarak veriler elde edilmiştir. Hastaların ilk viziti ve ilaç kullanımı sonrası kontrol üçüncü ayındaki veriler değerlendirilmiştir. Literatür incelendiğinde, empagliflozin kullanımına ait çok az sayıda çalışma mevcut olduğu fark edildi. Bu çalışmayla, diyabet tedavi sürecinde empagliflozinin olumlu ve olumsuz etkileri hakkında bilgi vermesi, literatüre katkıda bulunması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

2.1.1.Tanım

Diyabet, pankreasın beta hücrelerinden salınan insülinin tamamen veya kısmi eksikliği ya da hedef dokudaki etkisizliği sonucu ortaya çıkan hiperglisemi tablosuyla beraber, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasına ait bozuklukları içeren; tüm bu sistemik etkilenim sonucunda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyredabilen kronik seyir gösteren endokrin ve metabolik bir hastalıktır (11).

Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM) etiyolojisinde bazen adacık hücrelerine karşı oluşmuş olan antikor varlığı sorumlu tutulmaktadır. Zamanla bu hastalarda kliniğin daha da belirginleştiği görülmüştür (12).

Gençlerde ve ergenlikte görülen diyabetten sorumlu olan glukokinaz ve hepatik nükleer faktör genlerindeki mutasyonların aracılık ettiği formlarla yakın ilişkisi saptanılmıştır (13).

2.1.2.Tarihçe

Diyabet ile ilgili ilk veriler, MÖ. 1500’lü yıllara dayanmakta olup Mısır el yazmasında Doktor Hesy-Ra idrar yoluyla şeker kaybı ile ilişkili bir hastalık olarak ifade etmiştir.

İlk klinik çalışma ise;‘De Medicana’nın Aulus Cornelius Celsus tarafından MS 30-50 yıllarında ortaya çıkarılmıştır. Antik Hint hekimlerinden Sushruta ve cerrah Charaka diyabetin iki türü olduğunu MS 400-500 yıllarında söylemişlerdir. Avicenna diyabet tedavisinde acı bakla, çemen otu ve zerdeçal içeren bir karışım ilacı hazırlamıştır (14).

‘Langerhans adacık hücreleri’ ilk kez 1869 yılında Paul Langerhans tarafından tanımlanmış. Kanada Toronto Üniversitesi’nde 1921 yılında insülinin ilk

kez izole ediliŖi sonrasında 1922 yılında hasta üzerindeki denemeler alınan olumlu sonuçlar, diyabet tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır.

Oral antidiyabetiklerin tedavi sürecine dahil olması yaklaşık olarak 1970 yıllarına denk gelmektedir. Graham Bell, 1980 yılında ilk kez insan insülinini üretmiş, 1982 yılında ise biyosentetik insülin (humulin) üretimi sağlanılmıştır (15).

1966 yılında ilk pankreatik transplantasyon denemesi yapılmış olup, diyabet tedavisine yönelik cerrahi/gen terapisi gibi çalışmalar halen devam etmektedir (14).

2.1.3.Epidemiyoloji

Her geçen gün dünya nüfusundaki artışla birlikte, diyabet tanılı bireylerin sayısı da hızla artış göstermektedir. Bu artış ülkemizde ve tüm dünyada beklenen düzeyin üzerinde seyretmektedir.

Ülkemizde TURDEP-I çalışmasına göre 1997-1998 yılları arasında Tip 2 diyabet prevalansı %7.2 olarak saptanılmışken, 2010 yılında yapılmış olan TURDEP-II verilerine göre 12 yıllık süreçte yaklaşık %90 oranında artış gözlenmiş olup diyabet prevalansının %13.7'ye yükseldiğı görülmüştür. Bu çalışmada, kadınlarda ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda oranın daha yüksek bulunmuş (16). Diyabet prevalansına katkıda bulunan bireylerin %85-90'ının Tip 2 diyabet tanılı olgular olduğı gözlenmiştir.

TURDEP-II verilerine göre, prediyabet prevalansının önceki TURDEP-I çalışması ile kıyaslandığında hızla arttığı tespit edilmiştir. İzole BAG prevalansı %14.7 iken, izole BGT prevalansı %7.9 ve her ikisinin bir arada bulunduğı olguların prevalansı %8.2 olarak bulunmuş. Veriler değerlendirildiğinde %30.8 oranında prediyabet aşamasında olduğı ifade edilmiştir.

2017 yılında IDF verilerinde ülkemizde diyabet prevalansı %12.8 olarak saptanılmıştır (4). IDF son verilerine göre DM tanılı hasta sayısı 2045 yılına kadar tüm dünyada 629 milyona ulaşabileceğı tahmin edilmektedir (17). Yaşam tarzındaki değışiklikler, fiziksel inaktivite ve çevresel etmenler diyabet prevalansındaki artış sorumlu temel faktörlerden kabul edilmektedir (18).

2.1.4.Sınıflama

Diyabet, bilinen patolojik ve etiyolojik mekanizmalara göre beş ana grupta sınıflanır:

- *Tip 1 diyabetes mellitus*
- *Tip 2 diyabetes mellitus*
- *Monojenik diyabet*
- *Sekonder diyabet*
- *Gestasyonel diyabet*

Tip 1 diyabet önceden juvenil başlangıçlı ya da insüline bağımlı diyabet olarak da tanımlanmaktaydı. Çoğunlukla otoimmün mekanizmalarla ortaya çıkan pankreatik adacık beta hücresi destrüksiyonu sonucu ortaya çıkar. Bu hastalar keto-asidoza eğilimlidir ve insülin replasmanına gereksinim duyarlar.

Tip 2 diyabet ise erişkin başlangıçlı diyabet veya insülin bağımlı olmayan diyabet olarak tanımlanmaktaydı. Diyabetin en yaygın şekli olup heterojen bir bozukluktur; olguların büyük çoğunluğunda insülin direncine eşlik eden insülin kompensatuvar sekresyon yetersizliği mevcuttur.

2.1.4.1.Tip 1 Diyabetes Mellitus

%90 otoimmün, %10 non-otoimmün mekanizmaların hakim olduğu beta hücre defekti sonucu insülin düzeyindeki azalma ile ortaya çıkan tablodur. Her yaş grubunda görülmekle birlikte çocuk yaş dekatta daha sık görülmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel etmenlerin de eklenmesiyle otoimmünite tetiklenir ve beta hücre yıkımı başlar. Hücre rezervinin yaklaşık olarak %80-90 oranında azalmasıyla semptomatik hale gelmeye başlar (19, 20).

Hiperglisemiye ilişkin ağız kuruluğu, polidipsi, kilo kaybı ve yorgunluk gibi semptomlar genellikle aniden ortaya çıkar. Tip 1 DM tanılı bireyler ketoasidoza yatkın hastalardır. Tanı yaşı genelde 30 yaşından önce olup, son 20 yıldır ileri yaşlarda ortaya çıkabilen ‘Latent otoimmün diyabet’ (LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults) formunun da sık görüldüğü farkedilmiştir.

Hasta profili genellikle, zayıf ya da normal kiloda bireylerden oluşmakta olup son yıllarda insülin direncinin hakim olduğu Tip 2 diyabet formuna benzeyen kilolu ya da obez kişilerde görülen ‘Duble diyabet’, ‘Hibrid diyabet’ veya ‘Tip 3 diyabet’ olarak adlandırılan Tip 1 diyabet formu da tanımlanmaya başlanmıştır (21).

Tedavide; insülin, diyet, egzersiz ve eğitim önemli basamakları oluşturur.

2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 Diyabetes Mellitus tüm dünyada giderek prevalansı artan ve diyabet tanılı hastaların yaklaşık %80-90’ını oluşturan diyabet formudur. Hasta profili genellikle insülin direncine sekonder obez ya da aşırı kilolu kişilerden oluşmaktadır. Çoğu zaman ilk evrelerinde herhangi bir belirti oluşturmaz iken, bazı hastalarda komplikasyonlara ilişkin semptomatik bulgular (tekrarlayan mantar enfeksiyonları, yara iyileşme sürecinde gecikme, alt ve üst ekstremitelerde paralizi, nöropatik ağrılar, görmede bulanıklık) ile başvurabilmektedir (22).

Tip 2 Diyabetes Mellitus, poligenik ve multifaktöriyel sebeplerle insülin sekresyonundaki azalma, etkilediği hedef dokulardaki defektler ve hepatik glukoneogenezdeki bozulmalar, anormal yağ metabolizmasıyla karakterize bir hastalıktır (23). Cinsiyet, etnik köken, yaş, beden kitle indeksi, kan basıncı, aile öyküsü, sigara, fiziksel aktivite, kardiyovasküler hastalık öyküsü birçok faktör insülin duyarlılığını etkilemektedir (24).

Başlangıçta ketoasidoza yatkın olmamakla birlikte hiperglisemik sürecin uzadığı ve beta hücre rezervinin giderek azaldığı durumlarda diyabetik ketoasidozun görüldüğü Tip 2 DM tanılı bireyler bulunmaktadır.

Diyabet seyri; kompanzasyon, adaptasyon, nonstabil erken dekompanzasyon, stabil dekompanzasyon ve şiddetli dekompanzasyon gibi evrelerden oluşmaktadır.

Kompanzasyon evresi, artan insülin direncine karşı kan şekerindeki normoregülasyonu sağlamak için insülin salgısındaki artışla karakterize olup bu aşamada beta hücre kütlesi normal ya da artmıştır.

Adaptasyon evresine geçtikçe, normoregülasyon sağlanamadığı için beta hücresi artık bu durumu karşılayamaz. Artan glukoz düzeyi ve beta hücrelerindeki kalıcı değişikliklerle beraber insülin sekresyonunda azalma gözlenir. Bu aşamadaki bireylerde henüz diyabet gelişmeden uzun bir süre devam edebilir.

Non-stabil dekompanzasyonda ise durum prediyabet aralığında olamayacak kadar kontrolsüz bir hal alır. Beta hücrelerindeki azalma ve insülin direncindeki belirgin artış ile süreç non-stabil bir durumda seyreder.

Stabil dekompanzasyon evresi diyabetik ketoasidozu önleyecek kadar beta hücresi rezervinin varlığını ifade eder.

Son evre olan şiddetli dekompanzasyon evresinde, beta hücre kaybında aşırı kayıpla ilişkilidir. Hastaların çoğu ketoasidoza eğilimlidir ve insülin bağımlı hale gelmişlerdir. Her ne kadar bu durum Tip 1 DM tanılı hastalarda görülse nadir olmakla birlikte Tip 2 DM tanılı hastalarda da rastlanmaktadır (25).

Tablo 1. **Tip 1 DM ve Tip 2 DM ayırıcı tanısı (26)**

Klinik özellikler	Tip 1 DM	Tip 2 DM
Görülme Yaşı	Çoğunlukla çocuklar, gençler ve genç yetişkinler	Çoğunlukla orta ve yaşlı
Başlangıç şekli	Genellikle akut, subakut	Genellikle kademeli
Semptom	Sıklıkla poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik	Belirti yok
Vücut ağırlığı	Genellikle normal	Genellikle kilolu/obez
Ketozis yatkınlık	Belirgin	Yok ya da hafif
İnsülin sekresyonu	Azalmış veya hiç	Normalden yüksek/bozulmuş
İnsülin direnci	Yok/düşük	Var
Ailede diyabet öyküsü	Genellikle negatif	Pozitif
Tek yumurta ikizleri ile uyum	%30-50	%50
C-peptid	Düşük	Normal/Yüksek/Düşük
İnsan lökosit antijen sistemi ile ilişki	Var	Yok
Otoantikör (ICA, AntiGAD, ICSA, IAA)	Genellikle pozitif	Negatif
Metabolizma	Stabil değil	Stabil
İnsülin sekresyonuna uyarıcı antidiyabetlere cevap	Genellikle yok	Genellikle ilk başta iyi
İnsülin tedavisi	Gerekli	İnsülin sekresyonu azalıncaya kadar gerekli değildir.

Tablo 2. Diyabetes Mellitusun etiyolojik sınıflandırması (27)

<u>Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması</u> 1.Tip 1 Diyabet -İmmun kaynaklı -İdiyopatik 2.Tip 2 Diyabet 3.Monojenik Diyabet A.Pankreatik beta hücresinin otozomal dominant genetik defektleri -Gençlerin erken başlangıçlı diyabeti(MODY) -İnsülin geni(INS) -ATP duyarlı potasyum kanalı (KCNJ11 ve ABBC8) B.Pankreatik beta hücresinin diğer genetik defektleri -Otozomal resesif genetik defektler -Mitokondriyal DNA -Ketozis meyilli diyabet C.İnsülin etkisinde genetik defektler -İnsülin reseptör mutasyonları -Lipoatrofik diyabet D.Neonatal diyabet -Geçici -Kalıcı E.Monojenik otoimmün sendromlar -IPEX -Otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1 -Diğer otozomal resesif otomimmün poliendokrinopatiler -Diğer otozomal dominant otoimmün poliendokrinopatiler F.Bazen diyabetle ilişkili olan diğer genetik sendromlar -Kroozomal defektler: Down, Klinefelter ve Turner Sendromları -Nöromusküler sendromlar: Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Myotonik distrofi -Obezite sendromları: Laurence-Moon-Biedl, Bardet-Biedl, Prader-Willi sendromları -Wolfram sendromu 4.Sekonder Diyabet -Ekzokrin pankreas hastalıkları (Fibrokalkülöz pankreatopati, Hemakromatozis, Kistik fibrozis, Neoplazi, Pankreatit, Travma/Pankreatektomi) -Endokrinopatiler (Akromegali, Aldosteronoma, Cushing sendromu, Feokromositoma, Glukagonoma, Hipertiroidi, Somatostatinoma) -İlaç veya kimyasal maddelere bağlı diyabet (Atipik antipsikotikler, Antiviral ilaçlar, Beta adrenerjik agonistler, Diazoksid, Fenitoin, Statinler, Nikotinik Asit, Glukokortikoidler) -İnsülin direnci -İnfeksiyonlar (Konjenital rubella, Sitomegalovirüs, Koksaki B, Adenovirüs, Kabakulak) -İmmün aracılı diyabetin nadir formları(Anti insülin reseptör antikorları, Stiff-man Sendromu) 5.Gestasyonel diyabet
--

2.1.4.3.Gestasyonel Diyabet(GDM)

Dünya Sağlık Örgütü ve 2011 Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tanımlamasına göre; gebeye 24-28. haftada yapılan 75 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonucunda herhangi bir sonucun referans aralığının üzerinde gelmesi ile tanı koyulur (28, 29). Gestasyonel diyabet diyebilmek için gebelik öncesinde diyabet tanısının olmaması gerekir, genellikle de gebeliğin 2. ve 3. trimesterda ortaya çıkan gebelikten sonra kaybolan anormal glukoz intoleransıdır (30).

Tip 2 DM riski, daha önce gestasyonel diyabet tanısı almış kişilerde son 10 yıl içinde artan risk %60'lara ulaşmaktadır. Doğumdan sonraki ilk aylarda bu oran daha fazla iken, ilerleyen süreçte de diyabet gelişme riski hızla artış göstermektedir (31).

Gestasyonel Diabetes Mellitus için Risk Faktörleri; (32)

- Maternal obezite
- Daha önceki gebelikte GDM öyküsü olması
- Anne yaşının 40 yaş üzeri olması
- Glukozüri
- Prediyabet öyküsü olması
- Birinci derece yakınlarında diyabet tanısının varlığı
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurma öyküsü
- PCOS
- Kortikosteroid ya da antipsikotik grubu ilaç kullanımı
- Sebebi belirlenememiş yenidoğan ölümleri ve kötü obstetrik öykü

Tablo 3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı (33)

TANI YÖNTEMİ	DEĞER
Tek Aşamalı Test	
75 gr OGTT sonrası	
• Açlık plazma glukozu	≥ 92 mg/ dL (5.1 mmol/L)
• 1. saat plazma glukozu	≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
• 2. saat plazma glukozu	≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L)
İki Aşamalı Test	
50 gr OGTT sonrası 1.saat	≥ 140 mg/dL (7.8mmol/L)
açlık plazma glukozu	
100 gr OGTT sonrası	
• Açlık plazma glukozu	≥ 95 mg/dL (5.3 mmol/L)
• 1.saat plazma glukozu	≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
• 2.saat plazma glukozu	≥ 155 mg/dL (8.6 mmol/L)
• 3.saat plazma glukozu	≥ 140 mg/dL (7.8mmol/L)

2.2.SEMPTOMLAR VE TANI KRİTERLERİ

Diyabette sık görülen semptomlar;

- ✓ Poliüri
- ✓ Polidipsi
- ✓ Polifaji veya iştahsızlık
- ✓ Noktüri
- ✓ Halsizlik
- ✓ Ağız kuruluğu
- ✓ Açıklanamayan kilo kaybı
- ✓ Sık tekrarlayan fungal enfeksiyonlar
- ✓ Kaşıntı
- ✓ Bulanık görme şeklinde sıralanabilir (34)

Diyabet riski yüksek olarak değerlendirilen bireyler

- Ülkemizde 40 yaş üzeri bireylerin %10'dan fazlasında diyabeti tanısının varlığı nedeniyle kilosu farketmeksizin, 40 yaşını doldurmuş her bireyin 3 yılda bir APG ile taranması önerilir.
- $BKI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan ve herhangi bir semptomu olmayan bireylerin;
 - Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet tanısı olması,
 - Diyabet indeksinin fazla olduğu etnik gruplarda bulunması,
 - Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmuş olmak veya daha öncesinde GDM tanısı almış olması,
 - Hipertansif değerlere sahip olması ($KB \geq 140/90 \text{ mmHg}$),
 - Dislipidemik olması ($HDL\text{-Kolesterol} < 35 \text{ mg/dl}$ ya da $trigliserid \geq 250 \text{ mg/dl}$),
 - Bireyin PCOS tanısına sahip olması,
 - İnsülin rezistansı ile ilişkili klinik hastalığı ve bulguları bulunması (akantozis nigrikans gibi),
 - Koroner, periferik ya da serebrovasküler hastalığı bulunması,
 - Düşük doğum tartılı doğmuş olması,
 - Sedanter yaşamı olan veya fiziksel aktivitesinin kısıtlı olması,
 - Doymuş yağ asitlerinden zengin ve posalı gıdalardan düşük oranda beslenme alışkanlıkları olması,
 - Şizofreni tanılı bireyler ve atipik antipsikotik grubu ilaç kullanması,
 - Solid organ (özellikle renal) transplantasyon öyküsü olması,
 - Uzun süreli kortikosteroid veya antiretroviral ilaç kullanım öyküsü, halinde daha genç yaşlardan başlamak üzere ve yakın aralıklarla diyabet açısından değerlendirilmesi önerilir.
- Prediyabet (BAG, BGT veya YRG) açısından daha öncesinde tanı almış bireylerde yılda bir kez diyabet için tarama yapılması gerekmektedir.
- GDM açısından daha öncesinde tanı almış kadınlarda ise üç yılda bir diyabet için tarama yapılması gerekmektedir. Tip 2 diyabet açısından riskli bireylerde (özellikle obez ya da kilolu ve ek risk faktörleri olan)

çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren iki yılda bir diyabet açısından taranması gerekmektedir (35).

Tablo 4. Diyabetes Mellitus ve Glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (36)

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
APG(≥8st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT2.st PG(75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele Pg	≥200 mg/dl + diyabet semptomları	-	-	-	-
A1c**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz kandan alınan plazmada glukoz oksidaz veya hekzokinaz metoduyla ‘ mg/dl ’ olarak ölçülmektedir. Aşkar DM diyebilmek için dört tanı kriterinden herhangi birini karşılaması tanıda yeterli olurken ‘İzole BAG’, ‘İzole BGT’ ve ‘BAG+BGT’ için iki kriteri birden karşılaması gereklidir. **Standart yöntemlerle değerlendirilmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. Saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu

Diyabetes mellitus tanısında; açlık plazma glukozu, glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, oral glukoz tolerans testinin 2.saat plazma glukoz değeri ya da rastgele bakılan plazma glukozu değeri gibi dört tanı kriterinden herhangi birisi kullanılabilir. Belirgin diyabet semptomlarının bulunmadığı hallerde, diyabet tanısının sonraki gün de aynı yöntem uygulanarak doğrulanması gerekir.

Rasetgele PG ölçümü günün herhangi bir zaman diliminde yapılmış olan kan şekeri ölçümüdür. Rastgele yapılan ölçümlerde kan şekeri ölçümünün ≥200 mg/dl olması ve eşlik eden diyabet semptomları diyabetes mellitus tanısına yönlendirir.

Mevcut yöntemlere rağmen aşikar diyabet tanısı konulamamış fakat şüphesi devam eden bireylerde tanı için oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması gerekir. 75 g glukoz ile minimum 8 saat açlık sağlandıktan sonra ölçülen açlık plazma glukozu (APG) düzeyine göre dayanan tanı yöntemi daha sensitif ve daha spesifiktir. Fakat yoğun emek ve maliyetli oluşu rutin kullanımı zorlaştırmaktadır. OGTT'nin gerek diyabet tanısında gerek diyabet ve prediyabet taramasında katkısı büyüktür.

Tip 1 Diabetes mellitus varlığında bazı nadir haller haricinde hastalığın belirgin klinik başlangıcı olması nedeniyle OGTT yapılmasına pek ihtiyaç duyulmaz.

Dünya Sağlık Örgütü, 2011 yılında yayınlanan Konsültasyon Raporu'nda, uluslararası referans değerleri kullanılarak standardize edilmiş HbA_{1c} ölçümünün tanı testi olarak kullanılması öneriler arasında yer almaktadır. Bazen HbA_{1c} ölçümlerinde hemoglobinopati varlığında PG sonuçlarıyla arasında uyumsuzluklar saptanabilir. Böyle durumlarda APG daha ön plana çıkmaktadır ya da interferens yapmayan HbA_{1c} ölçüm yöntemleri kullanılması önerilmektedir. Eritrosit yaşam döngüsünün daha hızlı olduğu orak hücreli anemi varlığı, gebelik durumu, hemodiyaliz, son dönemlerde kanama öyküsü olması veya kan transfüzyonu yapılmış olması ya da eritropoetin tedavisi almış olma şeklindeki durumlarda PG sonuçları dikkate alınarak diyabet tanımlanmalıdır (37).

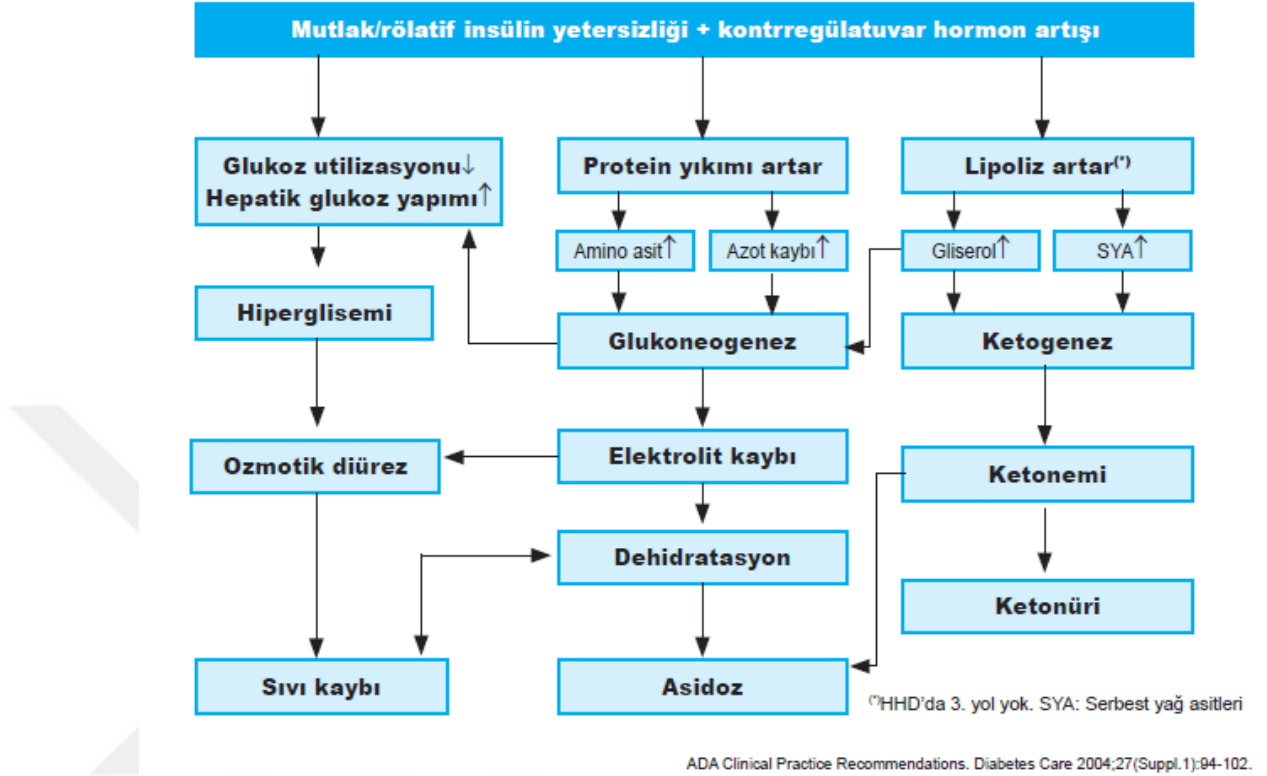
2.3.DİYABETİN AKUT VE KRONİK KOMPLİKASYONLARI

2.3.1.Diyabetin akut (metabolik) süreçteki komplikasyonları

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Laktik asidoz (LA)
- Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz ile hiperozmolar hiperglisemik durumda; patogenezi ve tedavisinin büyük oranda benzediği, altta yatan problemin insülin eksikliğinden kaynaklı olması sonucunda da ağır hiperglisemik tabloların eşlik ettiği metabolik bozukluklardır. Genellikle DKA'da insülin eksikliği asıl sorun insülin ekliği iken, HHD'de dehidratasyondur. DKA tablosunda insülin eksikliği yüzünden lipoliz baskılanamaz ve bunun sonucunda ketonemi ve ketonüri tablosu ortaya çıkar.

HHD'de ise az da olsa insülin varlığı lipolizi baskılamak için yeterli gelir ve DKA tablosundaki gibi keton cisimcikleri üretimi görülmez.



Şekil 1. DKA ve HHD patogenezi (8)

DKA, daha çok Tip 1 DM ile ilişkili olsa da diyabet tanılı hastalarda insülin uygunsuz doz atlanması ya da azaltılması beraberinde eşlik eden enfeksiyonlar gibi kolaylaştırıcı durumların bulunması halinde ortaya çıkabilir (37-38). DKA tanımlanırken; plazma glukoz değerinin 250-300 mg/dl üzerinde olması, ketonemi ≥ 3 mmol/l ya da idrarda keton düzeyi $\geq 2+$, kan pH düzeyi 7.30 altında ve serum bikarbonat düzeyi ≤ 15 mEq/L altında olması belirleyicidir. HHD ise; plazma ve idrarda keton bileşiklerinin olmaması ve plazma glukoz düzeyinin çok yüksek olması (genellikle plazma glukoz düzeyi ≥ 600 mg/dl ve osmolarite değeri ≥ 320 mOsm/kg) ile DKA'dan ayırt edici özellikler olarak tanımlanabilir (39-41).

DKA ve HHD tedavisinde en önemlisi altta yatan nedeni belirlemek uygun sıvı ve elektrolit replasmanını sağlamaktır. Tedavi aşamasında hiperglisemiye kontrollü ve yavaş olarak düzeltmek esastır. Bu süreçte hasta yakın olarak takip edilmelidir (37,42-43).

Laktik asidoz daha nadir görülen ciddi etkilenimlere neden olması nedeniyle mortalitesi yüksek olan bir durumdur. Laktik asidoz tablosunda, daha sıklıkla altta var olan metabolik ya da solunumsal patolojik durumlar nedeniyle kanda laktat artışı söz konusudur. Plazma laktat düzeyi $>5\text{mmol/L}$, $\text{pH}<7.35$ ve plazma bikarbonat konsantrasyonu $<20\text{ mmol/L}$ olması olarak bilinir. Plazmada anyon açığı mevcuttur. Yatan hastalarda gözlenen metabolik asidozun en sık nedenidir. Diyabet hastalarında biguanid (metformin) kullanımı da laktik asidoz sebeplerinden biri olarak karşımıza çıkar (44).

Diyabet tanılı bireylerde metformin kullanımına bağlı olarak gelişen laktik asidoz görülme sıklığı yaklaşık olarak bir yıl içinde $3-10 / 100.000$ 'dir. Bu bireylerin çoğu da metformin kullanımının kontrendike olduğu, konjestif kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı gibi doku hipoksisini arttığı durumlar, ciddi karaciğer yetmezliği ve ciddi renal yetmezliği ($\text{GFR} < 30\text{ml/dk/1.73 m}^2$) olan vakalarla ilişkilendirilmiştir (45).

LA vakaları yoğun bakım şartlarında tedavi sağlanması gereken ciddi seyirli bir tablodur. Tedavide altta yatan hazırlayıcı etmenin ortadan kaldırılması ve hemodinamik durumun stabil hâle getirilmesi gerekmektedir. Hedef olarak 48 saat içinde laktat düzeyi $<3\text{ mmol/L}$ 'ye düşürülmelidir. Olması gereken yaklaşım ise riskli diyabet tanılı bireylerde laktik asidoza eğilim oluşturabilecek riskli tedavilerden kaçınmaktır (46).

Hipoglisemi tablosu acil müdahale gerektiren bir komplikasyon olup, genellikle antidiyabetik tedavinin göreceli fazlalığı nedeniyle ortaya çıkabilmektedir (47-55) . Hipoglisemide görülen semptomlarla birlikte, düşük plazma glukozu ($<50\text{mg/dL}$) ve glukoz replasmanı sonrası plazma glukoz konsantrasyonunun normale gelmesiyle semptomların düzelmesi olarak adlandırılan tablo ‘‘Whipple triadı’’olarak adlandırılır. Tip 1 diyabet tanısı olan bireylerde ölümlerin $\%2-4$ 'ü hipoglisemiye bağlanırken, ciddi hipoglisemi oranları Tip 2 diyabeti olan bireylerde bu oran daha düşüktür (56). Amerikan Diyabet Derneği ise diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırını, plazma glukozu $<70\text{ mg/dL}$ olarak belirlemiştir (57).

Hipoglisemi semptomlarını; terleme, titreme, halsizlik, çarpıntı baş dönmesi, anksiyete, uyuşukluk, açlık, bulantı, konsantrasyon zorluğu, konuşma zorluğu, kafa karışıklığı, karıncalanma gibi otonomik ve nörojenik semptomlar olarak tanımlayabiliriz. Tip 2 diyabet tanılı bireylerde sosyo-kültürel seviye düşüklüğü, bilişsel bozukluklar, HbA_{1c} düzeyinin yüksekliği, insülin tedavi süresi, böbrek yetmezliği, beslenme bozukluğunun varlığı, hipoglisemi farkındalığı hipoglisemi için risk faktörleri olarak sayılabilir (58).

Tedavide hafif veya orta seviyeli hipoglisemide, bilinci açık hastada 15-20 g glukozun oral yol ile verilmesi çoğu hastada semptomları düzelttiği gösterilmiştir. 15 dakika sonra PG <80 mg/dL ise tekrarlanması önerilir. Bilinci kapalı olan ciddi hipoglisemisi olan hastada ise ev ortamında 1 mg glukagon subkutan ya da intramuskuler olarak yapılmalıdır. Glukagona rağmen geçmez ise hastane şartlarında intravenöz yoldan 10-25 g glukoz (20-50ml %50 dekstroz veya %20 dekstroz 50-150ml) verilmelidir (46,58).

2.3.2.Diyabetin kronik (dejeneratif) süreçteki komplikasyonları

Gelişmiş ülkelerin kohort çalışmalarına göre diyabetes mellitusu olan bireylerde diyabet tanısı olmayanlara göre mikrovasküler bozukluklar 10-20 kat, makrovasküler bozukluklar ise 2-4 kat daha yüksek bulunmaktadır (18). Makrovasküler komplikasyonların patofizyolojisinde hiperglisemi sonucu ortaya çıkan endotelyal bozukluklar, lipidler, reaktif oksijen türleri, inflamatuvar süreç ve nihayetinde ateroskleroz rol alır. Mikrovasküler komplikasyonlarda ise böbrek, retina ve sinirler başta olmak üzere doku ve organlarda vasküler geçirgenliğin artışına bağlı olarak ödem gözlenmektedir (59).

Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Makrovasküler komplikasyonlar

- Koroner arter hastalığı (KAH)

- Periferik damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

Diğer kronik komplikasyonlar

- Gastrointestinal komplikasyonlar(gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner komplikasyonlar (üropati, cinsel işlev bozukluğu)
- Dermatolojik
- Enfeksiyöz
- Katarakt
- Glokom

Makrovasküler komplikasyonlar :

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabeti olan bireyler için mortalite ve morbidite açısından büyük öneme sahiptir (55,60,61). Koroner arter hastalığı (KAH) riski Tip 2 DM olan bireylerde yaklaşık olarak 2-4 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (62). Bu hastalarda ateroskleroz daha erken yaşlarda görülür, multisegmenter tutulum daha sıktır. Diyabete bağlı olarak gelişen otonom ve duysal nöropatiye sekonder sessiz miyokard infarktüsü sık görülmektedir (63). Diyabet, KAH açısından bağımsız risk faktörlerinden biridir. Diyabetes mellitus tanılı tüm bireyler kardiyovasküler hastalıklar yönünden yılda en az bir kez taranması gerekmektedir ve gerek halinde tedavi açısından da değerlendirilmelidir.

Diyabetik hastalarda serebrovasküler hastalıklar da yaygın mortalite nedenlerinden olup, erkek cinsiyet, ileri yaş, kötü glisemik kontrol, sigara, dislipidemi, obezite, hipertansiyon, mikroanjiopati ve makroanjiopatiler gibi durumlar görülme sıklığını artırır (64).

Periferik arter hastalığı çoğunlukla alt ekstremitelerde gözlenir; ülserasyon, gangren hatta amputasyon ile sonuçlanabilir. Görülme riski normal sağlıklı insanlara göre 2-5 kat daha yüksektir ve periferik arter hastalığı önemli mortalite sebeplerinden biridir (65). Periferik arterlerdeki ateroskleroz daha sıklıkla distal, bilateral ve multisegmental olmakla birlikte popliteal, peroneal ve tibial arterlerde daha fazla görülmektedir (66)

Mikrovasküler komplikasyonlar :

Mikrovasküler komplikasyonlar hipergliseminin süresi ve şiddeti ile ilişki göstermektedir. Diyabeti olan bireylerde ileri dönemlerde genetik yatkınlık da söz konusu ise bazal membran kalınlaşması ve buna bağlı olarak kapiller permeabilite artışı görülür. Ayrıca kan vizkositesinde artış ve beraberinde trombosit disfonksiyonun eşlik etmesi bu zincir reaksiyonun bir parçası olarak tabloya katılır. Bu değişimler sonucu kapiller membrandan protein sızıntısı ve buna bağlı mikroalbüminüri, mikrotrombüs oluşumu sonucu iskemik hasarlar oluşur. Mikrovasküler komplikasyonlar olarak retinopati, böbrekleri etkileyen nefropati ve nörolojik sistemi etkileyen nöropati gözlenir (67).

Diyabetik retinopati (DR), tüm dünyada 20–65 arası yaş grubunda görülen önlenebilir ve/veya tedavi edilebilir görme kaybının en sık nedenlerinden biridir. 2015'te 415 milyonu etkilediği düşünülen retinopatinin, 2040 yılına kadar 642 milyona artış göstermesi öngörülmüyor. Diyabet yaşı olmak üzere kötü glisemik kontrol, puberte, gebelik, hipertansiyon, lipid profilinin kötü olması ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran faktörler olarak değerlendirilebilir. Klinik olarak non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere iki aşamaya ayrılır. NPDR, DR'nin erken evresini temsil ederken artmış vasküler geçirgenlik ile retinal kılcal damarlarda oklüzyon bulunmaktadır. PDR ise DR'nin daha ileri bir aşaması söz konusudur ve neovaskülarizasyon mevcuttur. Yeni oluşan damarlar kanamaya daha yatkın olabilirken, bu durum ciddi bir görme bozukluğunun da sebebi olabilir (68).

Tarama, puberte sonrası tanı alan Tip 1 DM tanılı bireyler için diyabet tanısını takiben 5 yıl sonra, puberte öncesi tanı alan bireyler içinse pubertede başlanılmalıdır. Tip 2 DM tanılı bireyler tanı aldıkları anda taranmalıdır. Retinopati lehine bulgu yok ise yıllık tarama yapılabilir. NPDR tespit edildiğinde hafif NPDR için yılda bir kez, orta ve ciddi NPDR için 3 veya 6 ay aralıklarla tarama yapılmalıdır. Şiddetli NPDR'de anlamlı bir makula ödemi saptandığında 2 ile 4 ayda bir tarama yapılması önerilmektedir (69).

Glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü, lipid düzeyi kontrolü sağlanması DR'den korunmak için temel unsurlardandır. Tedavide lazer fotokoagülasyon, vitrektomi, anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ve intravitreal steroid gibi diğer farmakolojik tedaviler seçenekler arasında bulunmaktadır (70).

Diyabetik nefropati; böbrek glomerüllerindeki yapısal ve fonksiyonlarındaki bozukluklara bağlı gelişen proteinüri ve nadiren hematürinin de eşlik ettiği klinik tablodur (71). Dünya genelinde son dönem böbrek yetmezliğinin sebepleri arasında ilk sırada bulunmaktadır (72). Diyabet tanısı olan bireylerin yaklaşık olarak %50'sinde görülür ve artık güncel kılavuzlarda 'diyabetik böbrek hastalığı' olarak tanımlanmaktadır (73). Başlıca intraglomerüler arteriollerin hasarı sonucu ortaya çıkar. Tanıda altın standart yöntem böbrek biyopsisi olmakla birlikte günlük pratikte diyabetik nefropatinin en iyi göstergesi olan albüminüri kullanılmaktadır (74).

Tip 1 DM tanılı bireylerde taramaya tanı konulmasından 5 yıl sonra, Tip 2 DM tanılı bireylerde ise tanı anında başlanmalıdır. Mikroalbüminüri saptanılmazsa taramalar yıllık olarak devam edilebilir. Nefropati taramalarında; glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve idrarda albümin atılımına bakılır. Albuminüri tespitinde; spot idrarda albümin/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda albümin atılımı (altın standart), 4 saat veya gece boyu toplanan idrarda albümin miktarı olmak üzere farklı şekillerde değerlendirilebilir (75).

Tablo 5. Diyabetik nefropati evrelemesi (76)

EVRE	TANIMLAMA	eGFR (ml/dk/1.73 m ²)
1	Normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı mevcut.	90
2	Hafif dereceli azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı mevcut.	60-89
3	Orta dereceli azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı mevcut.	30-59
4	İleri dereceli azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı mevcut.	15-29
5	Diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.	< 15

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Diyabetik nefropati açısından taraması Tip 1 DM tanısı olan bireylerde tanı aldıktan 5 yıl sonra başlanacak şekilde yılda bir, Tip 2 DM tanılı bireylerde ise tanı aldıkları andan başlamak üzere yılda bir tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve idrar albümin/kreatin oranı bakılması önerilir (76). Albümin/kreatinin oranı ≥ 300 mg/g saptanan hastalara ACE-İ veya ARB ilaçlarından biri seçilerek başlanılmalıdır. Albümin/kreatinin oranı persistan olarak yüksek (≥ 30 -299 mg/g) ise, hipertansiyon tanısı olmasa bile, kronik böbrek hastalığını geciktirmek amacıyla ACE-İ veya ARB tedavisi başlanması düşünülebilir (77-82).

UKPDS çalışmasına göre; kan basıncı kontrolünün sağlanması nefropati gelişimini azalttığını göstermektedir (83). ACE-İ ayrıca diyabet tanılı bireylerde major KVH riskini de azalttığı bildirilmiştir (84). ARB'nin Tip 2 diyabet tanılı bireylerde mikroalbuminüriden makroalbuminüriye ilerlemesini önleyici etkileri gösterilmiştir (85-87). Optimal kan şekeri regülasyonu, kan basıncı kontrolü ve RAS blokajına rağmen ilerleyici nefropatide proteinden kısıtlı diyet ile albuminüri progresyonu, GFR'deki azalmanın ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyişi azalttığı çalışmalarda belirtilmiştir (88-91).

Tablo 6. Albumin atılım hızlarının tanımı (92)

	24 saatlik idrar (Mg/24 saat)	Sürelî Ölçüm (Mg/dk)	Spot idrar (Mg/g kreatinin)
Normal	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri	30-299	30-299	20-199
Makroalbuminüri	≥ 300	≥ 300	0

Diyabetik nöropati, %1-4 görülme sıklığına sahip olup nöropati vakalarının yaklaşık olarak %40-55'inin diyabete sekonder olduğu düşünülmektedir. Diyabetik nöropati prevalansı diyabet süresi ile de yakın ilişki göstermektedir. 10 yıl boyunca takip edilen hastalarda %8'den %42'ye artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (93).

Vücudun bütün sistemini etkileyebilmekle birlikte özellikle alt ekstremitelerin distal simetrik duyuşal polinöropati tutulumu, iskemi ve infeksiyonun eşlik ettiğı durumlarda en önemli amputasyon nedenini oluşturmaktadır. Bu nedenle taramanın önemi büyük olmakla birlikte Tip 2 diyabeti olan bireylerde tanı anından başlamak üzere her yıl nöropati taramasının yapılaması önerilmektedir (94).

Semptomlar ve bulgular, çoğunlukla ayak parmaklarında, ayaklarda ve bacaklarda his azalması, karıncalanma, bıçak saplanır tarzda ağrı varlığı, yanma, simetrik distal duyu kaybı, derin tendon reflekslerinde azalma olarak tanımlanabilir. Ayırıcı tanıda diğer nöropati yapan nedenler değerlendirilerek, kronik enflamatuvar hastalıklar, demiyelinizan polinöropati, B12 eksikliği, hipotiroidizm ve üremi gibi durumlar da düşünölmelidir (95).

Birinci basamak tedavide antidepresan ve antiepileptiklerin nöropatik ağrıda kullanılabilir. Trisiklik antidepresanlar ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) olan duloksetin sıklıkla kullanılabilir. Antiepileptik ilaç grubundan olan pregabalin ve gabapentin de en sık verilen tedaviler arasında olarak değerlendirilebilir (96). 27 çalışmanın değerlendirildiğı bir meta-analizde, diyabetik nöropati tedavisinde α -lipoik asit, opioidler, botulinium toksin A, mexidol, refleksoloji ve Thaiayak masajının faydalı olduğuna dair veriler mevcuttur (97).

Diyabetik nöropati; periferik polinöropati ve otonom nöropati olarak başlıca iki gruba ayrılabilir:

Periferik polinöropatide etkilenen sinir grubuna göre çeşitlilik göstermekle beraber klinikte en yaygın görölen formu distal polinöropatide ağrı ısı proprioepsiyon duyularında azalma, dengesiz ve ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük olarak söylenebilir. ‘Eldiven-çorap’ tarzı tutulum tipik olup, özellikle geceleri artan yüzeysel yanma, zonklayıcı tarzda ağrılar, hafif temas ile aşırı hipersensitivite durumu, uygun ayak bakımı yapılmadığında ayak ülserlerinden nöro-osteo-artropatiye (charcot ayağı) kadar değışkenlik gösterebilen klinik çeşitlilik ile ortaya çıkabilir (94).

Tablo 7. Diyabetik nöropati tipleri (94)

<u>Periferik polinöropati</u>
✓ Distal polinöropati
✓ Fokal nöropatiler
<u>Otonom nöropati</u>
✓ Ortostatik hipotansiyon
✓ Kardiyak denervasyon sendromu
✓ Gastrointestinal nöropati
✓ Genitoüriner nöropati
✓ Hipogliseminin farkına varamama
✓ Otonom sudomotor disfonksiyon
✓ Gustator terleme

Otonom nöropati ise ciddi ve yaygın bir komplikasyon olup; kardiyak, gastrointestinal, genitoüriner otonom nöropati, hipogliseminin farkına varamama (hypoglycemia unawareness), otonom sudomotor disfonksiyon, pupiller disfonksiyon ile karşımıza çıkabilir. Kardiyak olarak istirahat taşikardisi ve ortostatik hipotansiyon görülebilir ve bu durum mortalite ile ilişkilidir (98). Gastrointestinal otonom nöropatisi olan hastalar özofagus dismotilitesi, gastroparezi, konstipasyon, diare, fekal inkontinans gibi bulgularla, genitoüriner nöropatisi olan hastalar ise erektile disfonksiyon, retrograd ejakülasyon, mesane disfonksiyonu gibi bulgular ile gelebilir (99).

Tedavinin ana basamağı, optimal glisemik regülasyonu sağlamaktır. Sıkı glisemik kontrolü sağlamak ile nöropati başlangıcını %70, erken nöropatinin progresyonunu ise %57 yavaşlattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (100). Bunun yanında kan basıncı kontrolü, lipid profili kontrolü, yaşam tarzı değişiklikleri ve uygun ayak bakımı tedavinin diğer komponentlerini oluşturmaktadır (101).

Diyabet komplikasyonları arasında nöropatiye sekonder gelişen diyabetik ayak ülser ve buna bağlı alt ekstremitte amputasyonu potansiyel olarak önlenabilir bir komplikasyon olması nedeniyle diyabetik ayağın tedavisi önemlidir (102). Tedavide, enfekte olan hastalara antibiyotik tedavisi, yara bakımı, revaskülarizasyon, basının

kaldırılması ve hiperbarik oksijen tedavisi verilebilir (103, 104). Hastaların uygunsuz ayakkabı kullanımının engellenmesi, ayak hijyeninin sağlanması ve yara geliştiğinde hastaneye başvurması konusunda bilgilendirilmesi diyabetik ayak gelişimini azaltabilir (105).

Tablo 8. Wagner sınıflaması (106)

Evre 0	Sağlam deri ile kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için riskli)
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Abse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsları tutan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak evrede, amputasyon gerektiren, ayağın tümünün gangreni

2.4.DİYABETTE GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

Glisemi düzeyi hedefleri hastalara göre bireysel olarak belirlenmelidir. Yaşam beklentisi düşük, uzun diabet süresi ve tekrarlayan hipoglisemik atakları olanlarda glisemik değerler normal popülasyona göre daha yüksek seviyelerde hedeflenmelidir (107).

HbA_{1c}, üç aylık kan glukozu ortalamasını yansıtmaktadır. HbA_{1c} ölçümü için hastanın aç olmasına gerek yoktur ve günün herhangi bir saatinde ölçüm yapılabilir. HbA_{1c}'nin %5'lik değeri kan glukozunda ortalama 100 mg/dl'ye denk gelmektedir. HbA_{1c} seviyesindeki her %1'lik artış ise plazma glukozunda 35 mg/dl'lik artışa denk gelmektedir (108).

Tablo 9. TEMD 2020 glisemik kontrol hedefleri (109)

	HEDEF	GEBELİKTE
HbA_{1c}	$\leq 7\%$ (53mmol/mol)	$6-6.5\%$ (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130mg/dl	70-100mg/dl
Öğün sonrası	-	<140mg/dl
1.st PPG		(tercihen<120mg/dl)
Öğün sonrası	<160mg/dl	<120mg/dl
2.st PPG		

Okul öncesi çocuklarda (0-6 yaş) açlık ve öğün öncesi PG 100-180 mg/dl, gece PG 110-200 mg/dl ve HbA_{1c} $7.5-8.5\%$ (58-69 mmol/mol), ilkokul çağındaki çocuklarda (8-12 yaş) açlık ve öğün öncesi PG 90-180 mg/dl, gece PG 100-180 mg/dl ve HbA_{1c} $<8.0\%$ (<64 mmol/mol), adolesanlarda (13-18 yaş) erişkinlerdekine yakın glisemik hedeflere ulaşılmalıdır (açlık ve öğün öncesi PG 80-120 mg/dl, gece 90-130 mg/dl, öğün sonrası 2.st PG <150 mg/dl ve HbA_{1c} $6.5-7.0\%$; 48-53 mmol/mol).

Yaşlı diyabeti olan hastalarda kısa yaşam beklentisi haricinde, komplikasyonlar ve komorbid hastalıklar diğer riskler de dikkate alındığında, hipoglisemi riski düşük diyet hastalarda HbA_{1c} hedefinin gençlerdeki gibi 7% (53 mmol/mol) olması; buna karşılık özellikle hipoglisemi ve diğer riskleri yüksek, bakıma ihtiyaç duyan hastalarda HbA_{1c}'nin $7.1-8.5\%$ (54-69 mmol/mol) aralığında hedeflenmesi önerilmektedir.

Pre-konsepsiyon döneminde non-diyabetik normal üst sınırın maksimum 2 standart sapma üstünü aşmamalı $6.0-6.5\%$ (42-48 mmol/mol) olmalıdır (110-118).

Diyet: Beslenme Tip 1 ve Tip 2 DM tanılı bireylerde tedavi ve bakımın önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Her hastaya göre ayrı beslenme değişiklikleri belirlenmelidir. Dislipidemik hastadaki diyet önerileri ile hipertansiyonu olan bireydeki diyet yaklaşımları farklılık göstermektedir. Bu yüzden diyabetli hastaların

diyet listesi düzenlenirken uzman diyetisyenler tarafından yardım alınması önerilir. Beslenmenin tedavi üzerindeki etkisi Tip 1 DM tanılı hastalarda HbA_{1c} değerine %1'lik bir azalma olarak yansırken, Tip 2 DM tanılı hastalarda HbA_{1c} %0.5-2 arasında azalma olduğu görülmektedir. HbA_{1c} değerinin her %1'lik düşüşü ile diyabete sekonder gelişen ölüm oranında %21, MI için %14 ve mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında %37 oranında bir düşüş elde edildiği belirtilmiştir (119).

Kişinin besin alımı, beslenme alışkanlıkları da göz önünde bulundurularak ana ve ara öğünlerden oluşan beslenme planı şeklinde ayarlanmalıdır. Günlük sodyum miktarı; <2300 mg/gün (ortalama olarak 5 gr tuz) önerilmektedir. Günlük doymuş yağ oranı %7-8 düzeyini aşmaması önerilir (120).

Yaşam tarzı değişikliği, glisemik regülasyonun sağlanması, kan basıncı kontrolünün istenilen hedeflerde olması, lipid değerlerinin uygun hedef değerlerde olması, antiagregan tedavi kullanımı ve sigara kullanımının bırakılması hedeflenmelidir. Yaşam tarzı değişikliğine uyularak ile tip 2 diyabet görülme sıklığının ortalama %40 oranında azaldığına ilişkin çalışmalar belirtilmiştir (121). Kilo kaybının sağlanması (tüm vücut ağırlığının en az %7'si olacak şekilde), total ve doymuş yağ oranlarının azaltılması, lifli gıda alımının artırılması ile daha çok fiziksel egzersizin çalışmalarda önemi belirtilmiştir (122).

Egzersiz: Hastaların mevcut komplikasyonlarına göre belirlenmiş fiziksel aktivite tüm diyabet tanılı bireylerde önerilmektedir. Düzenli yapılan fiziksel egzersiz ile insülin rezistansında azalmaya, kilo kontrolünün sağlanmasına, kan basıncı kontrolünde ve lipid profilinde daha olumlu etkiye neden olmaktadır. Hastaların egzersiz planı öncesinde mutlaka kardiyak açıdan değerlendirilip, risklerinin analiz edilmesi ve de nörolojik muayenelerinin yapılması gerekmektedir. Diyabet tanılı bireylerde genellikle tempolu yürüyüş, koşma ve yüzme tarzında aerobik egzersizler ile birlikte, kas gücünün de kullanıldığı olan direnç egzersizleri öneriler arasında bulunmaktadır. Egzersiz programının hafiften düzeyden başlayıp daha ağıra doğru ilerleyecek şekilde haftanın 3 günü olacak ve en az 150 dk sürecek şekilde yapılması önerilmektedir (123).

2.5. DİYABETTE MEDİKAL TEDAVİ

Tip 1 DM tedavisinde sadece insülin tedavisi kullanılırken, Tip 2 DM tedavisinde insülin tedavisine ek olarak oral anti diyabetik (OAD) ajanlar da kullanılmaktadır.

Ülkemizde başlıca, insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ve insülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar, AGİ ve SGLT2-i olarak beş grup antidiyabetik ilaç bulunmaktadır (124).

2.5.1. İnsülin salgılatıcı (sekretagog) ilaçlar

İnsülin salgılatıcı ajanlar, insülin sekresyonunu β -hücresinin plazma membranında adenozin trifosfat (ATP)-bağımlı potasyum kanallarını (K-ATP) kapatarak uyarmaktadır. K-ATP kapandığında, K^+ plazma membranında toplanır ve kapanmış olan kanallara yakın membranın depolarizasyonuna neden olur. Membran depolarizasyonu çevredeki voltaj-bağımlı L-tipi Ca^{2+} kanallarının açılmasına ve Ca^{2+} 'un ekstrasellüler kompartmandan intrasellüler kompartmana geçişine ve β -hücresinin içindeki sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonunun artışıyla sonuçlanır. Böylece Ca^{2+} 'daki artış insülin granülünün göçünü ve egzozitozunu uyarır. Bu grupta pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artıran sülfonilüreler ve etki mekanizmasının benzer etkinlikte olup kısa etkili olan glinidler (nateglinid, repaglinid) bulunmaktadır. Sülfonilüreler metforminden sonra en yaygın kullanılan oral antidiyabetik ajanlardandır. Genel olarak en sık gözlenen yan etkisi hipoglisemidir. Ek olarak kilo artışı, alerji, hematolojik toksisite gibi yan etkileri de bulunmaktadır. İkinci kuşak sülfonilüre grubunda ise gliklazid, glipizid, glimepirid, glibenklamid gibi ajanlar vardır ve bu grupta daha az hipoglisemi yan etkisi gözlenir (125-136).

2.5.2. İnsülin duyarlılaştırıcı(sensitizer) ilaçlar

Tip 2 diyabet tanılı hastaların birçoğunda insülin direnci ve metabolik hastalık sendromu bulunmaktadır. İnsülin direncine verilecek normal kompensatuvar yanıt insülin direncini aşabilecek ve normal glukoz metabolizmasını

düzenleyebilecek insülin salınımında yeterli artışı elde etmektedir. Glukoz intoleransı bireyin β -hücresinin insülin direncini aşabilecek uygun miktarda insülin sekresyonunun gerçekleşmediğinin göstergesidir. Bu gibi bireylerde glukoz intoleransının gelişimi insülin direnci ile birlikte normal glukoz toleransı ve kompensatuvar hiperinsülinemi ile birlikte BGT'na, insülin direnci ve açıkça yetersiz insülin sekresyonu ile birlikte sonuç olarak Tip 2 diyabete doğru ilerler. Bu gibi bireylerde Tip 2 diyabet gelişiminin her evresinde insülin direncinde azalma endojen insülinlerinin daha etkin olmasına izin vererek glukoz metabolizmalarını düzeltecektir.

Bu grupta Biguanidler (Metformin) ve Tiyazolidinedionlar olmak üzere iki grup ilaç bulunmaktadır. Her iki ilaç grubunda insülin duyarlılığını artırma mekanizması üzerinden insülin direncini kırmayı hedef almaktadır. Metformin bağırsaktan glukoz emilimine engel olur, karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder. İnsülinin reseptöre olan afinitesini artırmaktadır. Metformin herhangi bir kontrendikasyonu olmayan hastalarda ilk tercih edilen oral antidiyabetik ajandır. Genellikle gastrointestinal irritasyona ve buna bağlı yan etkiler gözlenebilir. Diyare, şişkinlik, vitamin B12 eksikliği, laktik asidoz gibi yan etkileri mevcuttur.

Tiyazolidinedionlar (Pioglitazon, Rosiglitazon) PPAR-gama reseptörü üzerine etki eder. Kas ve yağ doku üzerinde insülin duyarlılığını artırmaktadırlar. Ödem ve buna sekonder KKY, anemi, LDL kolesterol artışı, osteoporoz, transaminazlarda artış gibi yan etkiler gözlenebilir. Rosiglitazon kardiovasküler mortalite artışı açısından şüpheli bulunmuş olup ülkemizde ve pek çok ülkede kullanımdan kaldırılmıştır. Pioglitazonun yüksek dozda ve uzun sürelerde kullanımı ile mesane kanseri ilişkisinden bahsedilmekte olup bu iddianın prospektif çalışmalara dayanmaması nedeniyle kullanımına devam edilmektedir (137-142).

2.5.3. Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ), intestinal α -glukozidazı kompetitif olarak inhibe ederek polisakkaridlerin enzimatik ayrışmasını azaltır ve karbonhidratların sindirimini yavaşlatarak absorpsiyonunu gecikmesine neden olur. Esas olarak postprandiyal kan şekerini hedef alan ajanlardır. Hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin bulunmaması avantajları olarak

söylenir. AGİ grubunda yer alan ilaçlardan, ülkemizde sadece akarboz mevcuttur. Akarboz'un KV olay riskini azalttığı gösterilmiştir Yan etki olarak şişkinlik ve gaz şikayeti yapması nedeniyle doz kademeli olarak artırılmalıdır. İnflamatuvar barsak hastalığı, malabsorbsiyon, kronik ülser varlığı bu grubun kontraendikasyonları arasındadır (143-145).

2.5.4. İnsülinomimetik ilaçlar

Tip 2 DM'de söz konusu olan defektlerden birisi de inkretin hormon (GLP -1 ve GIP) düzeylerinin azalması ve glukagon salımının inhibe edilememesidir. İncretin hormonlar gastrointestinal sistemden salınmaktadır. Bu grup ilaçlar GLP-1 (glukagon like peptit -1) agonistleri ve bu molekülün yıkımına neden olan DPP-4 (dipeptidil peptidaz 4) enzimini inhibe eden DPP-4 inhibitörleridir.

GLP-1 agonistleri Eksenatid ve Liraglutid endojen GLP-1 benzeri etki göstermektedir. GLP-1 reseptör aktivasyonu ile pankreas beta hücrelerinde glukoz duyarlılığını artırır. Ayrıca alfa-hücrelerinden glukagon salınım inhibisyonuna ve gastrik boşalma hızını azaltıcı etki sağlarlar. Glukoz duyarlı etkileri nedeniyle hipoglisemi riski oldukça düşüktür. Bir miktar kilo kaybına neden olurlar. Subkutan kullanımı mevcuttur. HbA_{1C}'de %0.5-1.0 azalmaya neden olur (146). Gastrointestinal yan etkileri daha çok ön planda olup pankreatit riski açısından dikkatli olunmalıdır (147).

Dipeptidil peptidaz-IV inhibitörleri, endojen inkretinlerin postprandial yıkımını, DPP-4'ü inhibe ederek geciktirirler ve endojen GLP-1 ve GIP düzeyleri artış gösterir. İnsülin salınımını glukoz seviyesi ile orantılı artırarak, tokluk kan şekeri düzeyi azalır. Bu sebeple hipoglisemi yan etkisi oldukça düşüktür. Kilo açısından etkileri nötrdür. HbA_{1C} düzeylerini %0.6-0.9 oranında düşürürler, oral formları mevcuttur ve çoğunlukla iyi tolere edilirler. Bu grupta, sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin bulunmaktadır. Yan etki olarak üst solunum yolu enfeksiyonu, eklem-baş ağrısı, nadiren pankreatit gibi etkiler söylenebilir (148, 149).

Tablo 10. OAD ve insülinomimetik ilaçlar (125)

İnsülin Salgılatıcı İlaçlar
<u>A. Sülfonilüre grubu ilaçlar (2. kuşak sülfonilüre grubu ilaçlar)</u>
✓ Glipizid
✓ Glibenklamid (gliburid)
✓ Glimepirid
✓ Gilklazid
✓ Meglitinidler (Glinidler)
<u>B.Glinid grubu (Meglitinidler, kısa etkili sekretogoglar)</u>
✓ Repaglinid
✓ Nateglinid
İnsülin Duyarlılaştırıcı ve insülin direncini azaltmaya yönelik ilaçlar
<u>A.Biguanidler</u>
✓ Metformin
<u>B.Tiyazolidinedionlar</u>
✓ Rosiglitazon
✓ Pioglitazon
<u>Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri</u>
✓ Akarboz
✓ Miglitol
İnsülinomimetik ilaçlar
<u>A.İnkretinmimetikler (GLP-1A)</u>
✓ Eksenatid
✓ Liksisenatid
✓ Albiglutid
✓ Dulaglutid
✓ Semaglutid
<u>B. Amilinmimetikler</u>
✓ Pramlintid
<u>C.İnkretin arttırıcı (DPP4-i)</u>
✓ Sitagliptin
✓ Vildagliptin
✓ Saksagliptin
✓ Linagliptin
✓ Alogliptin
<u>Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-i)</u>
✓ Canagliflozin
✓ Dapagliflozin
✓ Empagliflozin

2.5.5.İnsülin Tedavisi

İnsülin sekresyonu fizyolojik olarak, plazma glukozuna göre pankreastan portal dolaşıma katılmaktadır. Bu mekanizma diyabet hastalarında çalışmaması nedeniyle subkutan olarak periferden insülin tedavisi verilmekte fakat aynı etki sağlanamamaktadır. Amaç metabolizmanın gerekli olan insülin ihtiyacını sağlamaktır. İnsülin yerine koyma tedavisi özellikle Tip 1 diyabet tanılı bireylerde ve insülin rezervi azalmış olan Tip 2 diyabet tanılı bireylerde kullanılmakla birlikte daha çok bazal-bolus tedavisi tercih edilir. İnsülin desteği ise, insülin direnci ve diğer sorunlar nedeniyle insülin rezervi normal olmasına rağmen insülin desteğine ihtiyaç duyanlardır. Tip 2 diyabet tanılı bireylerde insülin tedavisi, yaşam tarzı değişikliği ve oral antidiyabetik ajanlara rağmen optimal regülasyonun sağlanmadığı, diyabetik komplikasyonların ortaya çıktığı, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi durumlarında tercih edilmektedir. Çoğunlukla başlangıç tedavisi olarak öncelikle bazal insülin tercih edilir. Amaç glukolipotoksisitenin düzeltilmesi ve kan şekeri regülasyonunun sağlanmasıdır. Subkutan insülin emilimini, insülin uygulama yeri, derinliği, emilim hızı (masaj, ısı değişikliği) ve insülin formu, kaynağı, konsantrasyonu, miktarı, uygulama yerinde yıkılması, insülin antikorları gibi birçok faktörden etkilenmektedir.

İnsülinler etki mekanizmalarına göre kısa/hızlı/çok hızlı etkili veya inhaler, orta etkili ve uzun/çok uzun etkili olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Kısa/hızlı/çok hızlı etkili veya inhaler insülinler prandial, orta/uzun/çok uzun etkili insülinler ise bazal ihtiyacı gidermektedir. Yalnızca bazal insülin ile kontrol edilemeyen fakat bazal-bolus insülin tedavisini kullanımında günlük çeken özellikle Tip 2 diyabet tanılı bireylerde, insülin ihtiyacını sağlamak için kısa/hızlı etkili insülinler ile orta/uzun etkili insülinlerin farklı kombinasyonları geliştirilmiştir (150).

İnsülin endikasyonları: (151)

- Klasik tip 1 diyabetes mellitus ve LADA olguları
- Aşağıdaki bazı durumlarda tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan hastalarda insülin tedavisine geçilmesi önerilir:
 - İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlar ile metabolik kontrol sağlanamaması
 - Aşırı kilo kaybı
 - Ağır hiperglisemik semptomlar
 - Hiperglisemik aciller (DKA, HHD)
 - Akut miyokard infarktüsü
 - Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar
 - Major cerrahi operasyonlar
 - Gebelik ve laktasyon
 - Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
 - İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
 - Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
 - Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı
 - Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM

İnsülin kullanımının etkinliği yanı sıra önemli bazı yan etkileri de bulunmaktadır. Hipoglisemi ve kilo artışı en sık ortaya çıkan yan etkilerindendir. Ayrıca alerjik reaksiyonlar (analog insülinlerde daha nadir) ve lipohipertrofi –atrofi gibi insülin kullanımına sekonder yan etkiler de bildirilmiştir. İnsülin tedavisi sonrası IGF-1 reseptörlerinin aktivasyonu sonucu malignite ve ateroskleroz gelişme riskinde artış olduğu şüphesi olsa da henüz bu konuyla ilgili aydınlatılmış kanıta dayanan yeterince veri bulunmamaktadır (152, 153).

Tablo 11. İnsülin tipleri ve etki profilleri (150)

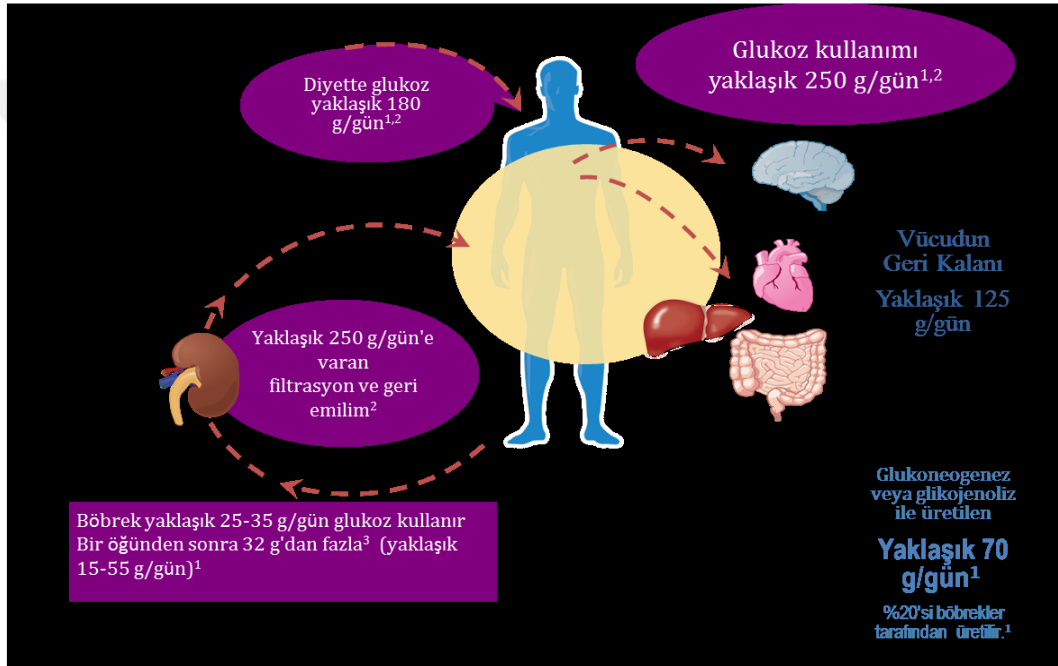
İnsülin Tipi	Etki Başlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi
Kısa/Hızlı Etkili			
Regüler U100	30 – 60 dk	2 – 4 st	5 – 8 st
Lispro U100	< 15 dk	30 – 90 dk	3 – 5 st
Aspart	< 15 dk	1 – 3 st	3 – 5 st
Glulisin	15-30 dk	30 – 60 dk	4 st
Orta Etkili			
Regüler U500	30 dk	2 – 4 st	<24 st
NPH	1 – 2 st	4 – 10 st	>14 st
Uzun Etkili			
Detemir	3 – 4 st	6-8 st(piksiz)	20 – 24 st
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st
Glargin U300	90 dk	Piksiz	26 st
Degludec U100 & U200	30 – 60 dk	Piksiz	>30 st
Karışım			
NPA/Asp 70/30	6 – 12 dk	1 – 4 st	18 – 24 st
NPL/Lis 75/25	15 – 30 dk	30 – 150 dk	14 – 24 st
NPH/Reg 70/30	30 dk	2-4 st	14-24 st
NPA/Asp 30/70	10 – 20 dk	1,6 – 3,2 st	14 – 24 st
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15-30 dk	30-180 dk	14-24 st
Deg/Asp 70/30	14 – 72 dk	2 – 3 st	>24 st

2.6. SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ

Sodyum glukoz kotransport 2 inhibitörleri, diyabet tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak benimsenmiş olsa da; aslında SGLT2 inhibitörleri, 130 yıl öncesinde Belçikalı ve Fransız bilim adamları tarafından keşfedilmiştir (154). 1835 yılında

Laurent-Guillaume de Koninck ve Jean Servais Stas isimli Fransız kimyagerler tarafından elma ağaçlarının kabuğundan phlorizin isimli bir glikozid izole edilmiştir (155). Bundan 50 yıl sonra, Prof. Freiherr von Mering, phlorizin'in köpeklerde glisemiye azalttığını ve “böbrekte bir şeyi değiştirerek glukozüriye sebep olabileceğini” varsaydığını bildirmiştir. Yaklaşık bir yıl sonra da diyabet tanılı bireylerde phlorizin'in (15-20 g) glukozüriye %6-8 arttırdığını ifade etmiştir (154).

Sodyum glukoz kotransportların (SGLT) karakterizasyonu ve hipergliseminin azaltılması için potansiyel yeni bir mekanizmanın gerçekleştirilmesi ile eşzamanlı



Şekil 2. Vücutta normal glukoz homeostazı

olarak 1980'lerin sonlarından 1990'ların başına kadar phlorizin'e ilgi tekrardan gündeme gelmiştir (156).

Normal glukoz dengesinde, böbrekler gün içinde ~180 g glukozu filtreleme ve geri emilim özelliğine sahiptir. Diyet ile günlük glukozun 180 g kadarı emilim yoluyla, yaklaşık 70 g kadarı karaciğerden glukoneogenez ve glikojenoliz yolu ile üretimi gerçekleştirilir.

Günlük glukoz miktarının 125 g kadarı beyin tarafından tüketimi olurken, geri kalan ise diğer dokular tarafından kullanılmaktadır. Böbrekler tarafından günlük 180 g filtre edilirken tamama yakını yeniden böbrek tubülleri yoluyla geri emilim

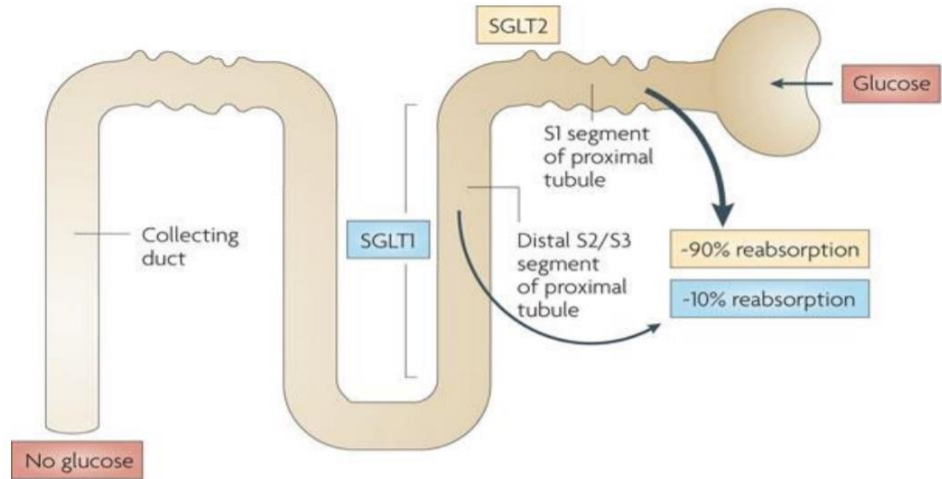
sağlanarak tekrardan dolaşıma verilmektedir (Şekil-2). Diyabette ise günlük glukoz girişi 280 g'ı aşar ve glukoz düzeyleri glukoz geri emilim eşik değerini aşması nedeniyle glukozüri tablosu ortaya çıkar (157, 158).

1930 yıllarında böbreğin glukoz dengesinde önemli görevleri olduğu ve fonksiyonları açıklanmıştır. Böbreğin glukoz dengesinde 3 adet başlıca görevi bulunmaktadır:

1. Glukoz üretimi
2. Glukoz tüketimi
3. Glukoz filtrasyonu ve geri emilimi

Glukoz üretimi; renal kortekste glukoneogenez yoluyla sağlanır. Glukoz 6-fosfataz enzimi insan vücudunda sadece karaciğer ve böbreklerde bulunur. Bu sebeple yalnızca bu organlardan kan dolaşımına glukoz salınımı gerçekleşir. Açlık durumunda salgılanan vücut glukozunun yaklaşık %20'si buradan sağlanır. Glukoneogenez ile tüm glukozun yaklaşık %40'ına katkıda bulunur (159).

Sodium-Glucose coTransporter 2



Int J Clin Pract.2015. 69: 1071-87

Şekil 3. SGLT2'nin proksimal tubuldeki fonksiyonu (160)

Glukoz tüketimi; kendi enerji ihtiyacı için gerekli olan glukozu renal medullada kullanır. Beyin kandaki glukozun %50'sini, böbrekler ise %10'unu kullanır. Glukoz filtrasyon ve geri emilimi; glomerülden plazma glukozunu

filtreledikten sonra filtre sıvıdan tübüller aracılığıyla yaklaşık 180-250 g/gün kadarı geri emilir. Plazma glukozu için eşik değer (~180-198 mg/dl) tübüler maksimum geri emilim kapasitesini aşana kadardır (glukozun atılma noktası).

Normal renal glukoz kullanımında, glukozun %90'ı SGLT2 tarafından geri emilmektedir (Şekil-3). Böbrek proksimal tübül S1 segmentinde Na ile birlikte glukozun geri emilimi hipergliseminin kalıcı hale gelmesine katkı sağlamaktadır (161).

Vücutta toplam 6 adet sodyum glukoz yardımcı taşıyıcısı rol almaktadır:

SGLT 1: Sodyum, glukoz ve galaktozun böbreğin proksimal tübülünden ve bağırsağın fırçamsı kenarından eş zamanlı olarak taşınmasını sağlar.

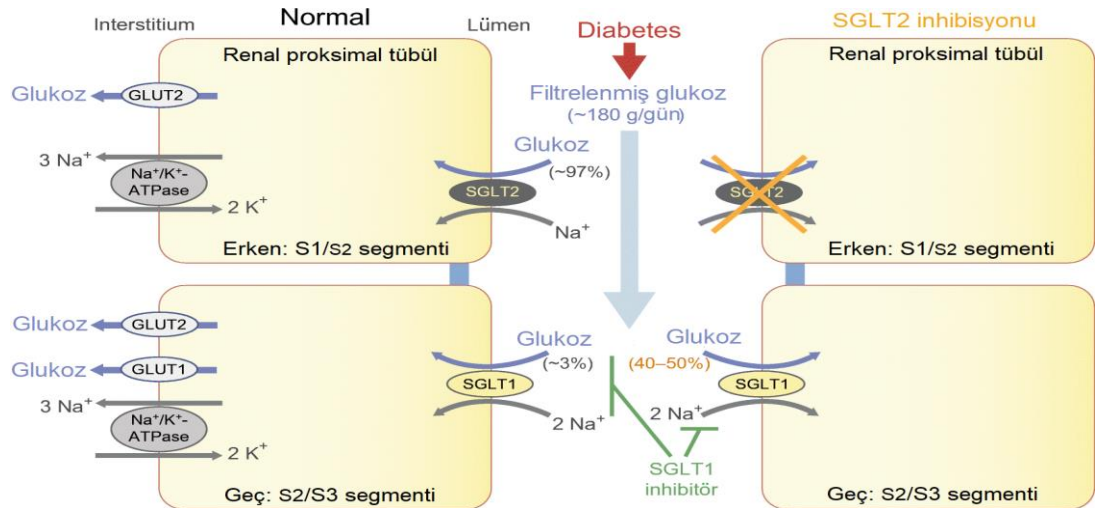
SGLT 2: Böbreğin proksimal tübülünün S1 segmentinde, sodyum ve glukozu eş zamanlı olarak taşır.

SGLT 3: İnce barsak, uterus ve testislerde glukozu taşır iken sodyum taşımaz.

SGLT 4: İnce barsak, mide ve karaciğerde glukoz ve mannoz taşır.

SGLT 5: Böbrekte rol alır fakat fonksiyonu bilinmiyor.

SGLT 6: Omurilik, böbrek ve beyin de myoinositol ve glukoz taşır.



Şekil 4. Böbreklerdeki SGLT2 ve SGLT1'in glukoz reabsorpsiyonundaki rolü ve SGLT2 inhibisyonu (162)

Glomerülden filtrelenen glukozun reabsorbsiyon süreci, lümen tübül yüzeyindeki SGLT'ler tarafından aktif taşıma ve bazolateral membrandaki sodyum-bağımsız glukoz taşıyıcı 2 (GLUT2)'ler tarafından kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla gerçekleşmektedir. Konsantrasyon gradyanına karşı glukoz transferinin konsantrasyon gradyanından Na^+ transferi ile birleştirilmesi, işlemi enerjik olarak uygun duruma getirmektedir. Bu transfer için gerekli enerji kapasitesi endotel hücrelerinde (interstitium) düşük Na^+ konsantrasyon önkoşulu, Na^+/K^+ ATPaz pompaları sayesinde gerçekleşmektedir (163) (Şekil-4).

Böbreklerden glukoz reabsorbsiyonu büyük ölçüde (yaklaşık %90'ı) SGLT2 tarafından sağlanırken, kalan %10 reabsorbsiyona SGLT1'ler aracılık etmektedir (164, 165).

1835 yıllarında Phlorizin'in renal glukoz transportunun inhibisyonu ile glukozüri etkisi olduğu bulunmuştur. Fakat bileşiğin hem SGLT1 hem de SGLT2'yi aynı anda inhibe etmesi, bağırsaklarda beta-glukozidaz enzimi ile hidrolizi sonucu ortaya çıkan phloretin bileşiğinin oral biyoyararlanımının az olması ve bir yandan da phloretinin özellikle beyin gibi dokularda glukoz alımından sorumlu glukoz transporterları (GLUT) da inhibe etmesi gibi istenilmeyen etkileri saptanılmış. Bu nedenle diyabet tedavisinde yer alamamıştır.

Glukozidazlara karşı düşük metabolik stabilitesinin olması ve selektivitesinin olmaması sebebiyle klinik kullanıma giremeyen phlorizin yerine son 20 yılda birçok ajan bulunmuştur. Bu sınıftaki üç ilaç (Dapagliflozin, Empagliflozin ve Canagliflozin) ilk olarak ABD'de FDA onayı almıştır. SGLT2-i luseogliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin, ve tofogliflozin Tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde kullanılmaktadır (Tablo-12) (166). Yapısal olarak benzerlik göstermelerine rağmen selektiviteleri farklıdır.

Tablo 12. SGLT2 inhibitörlerinin jenerik isimleri, yarılanma ömürleri ve selektivite ayrımı (166)

Jenerik İsim	Günlük Doz	SGLT 1/2 selektivitesi	Yarılanma ömrü
Ipragliflozin	50–100 mg	254:1	15 saat
Kanagliflozin	100 mg	155:1	12 h
Empagliflozin	10–25 mg	2680:1	14–18 h
Dapagliflozin	5–10 mg	1242:1	8–12 saat
Tofogliflozin	20 mg	2912:1	5 h
Luseogliflozin	2.5–5.0 mg	1770:1	9 h

2.6.1.SGLT2 İnhibitörlerinin etki mekanizması

Diyabet tanılı bireylerde SGLT2 ekspresyonunun artmış olup olmadığı belirsizliğini koruyor olsa da, hiperglisemi ortamında SGLT2 ile glukoz emilimi %30 oranında artış göstermektedir. SGLT2 inhibitörleri, SGLT2'nin inhibisyonu ile glukozun yeniden emilimine engel olur ve böylece idrarda şeker atılımını günde yaklaşık 60-80 g olarak arttırmaktadır ve bu etkisiyle hiperglisemiye iyileştirici yönde katkı sağlar (167, 168). Glukoz atılımı, vücuttan 240-320 kcal düzeyinde enerji kaybına denk gelmektedir, bu da bireylerde kilo kaybına yol açar. Özellikle karın yağ birikiminin ve insülin direncinin düzelmesi yönünde olumlu yönde katkıda bulunur. Bu nedenle kan basıncı, lipid profili ve serum ürik asit seviyesi gibi metabolik parametrelerin iyileşmesini olumlu yönde etkilemektedir.

Etki mekanizması değerlendirildiğinde renal disfonksiyonu olan ve glomeruler filtrasyon hızı düşük bireylerde SGLT2 inhibitörlerinin etkisinin azalması beklenen bir sonuç olarak ortaya çıkar. Bu nedenle GFR<45ml/dk olan hastalarda SGLT2 inhibitörü kullanımının etkinliği azalma göstermektedir. Fakat bazı çalışmalara göre SGLT2 inhibitörlerinin renal disfonksiyonu bulunan bireylerde GFR>30 ml/dk olduğu sürece renoprotektif etkisi olduğu bildirilmiştir (169, 170).

2.6.2.SGLT2 İnhibitörlerinin Klinik Etkinlik Parametreleri

2.6.2.1.Beta Hücre Fonksiyonu

SGLT2 inhibitörleri, insülin bağımsız olarak plazma glukoz düzeyini düşürücü etki gösterirler. Bu sebeple de insülin sekresyonu üzerine etkileri yoktur, hatta glukoz toksisitenin iyileştirilmesi yönünde ve muhtemelen beta hücre iş yükünün azaltılmasına katkıda bulunarak beta hücre fonksiyonuna olumlu katkıda bulunurlar (171, 172). Artan plazma glukagon düzeyi ile lipolizin uyarılmasına ve karaciğer yağının ve visceral adipozitenin azaltılmasına olumlu yönde etki sağlar (173, 174).

2.6.2.2.Glukoz Düzeyini Azaltma Etkisi

SGLT2 inhibitörleri ile tedavi, Tip 2 DM tanılı bireylerde, tekli tedavide seçiminde %0.79 oranında HbA_{1c} azalması, diğer glukoz düşürücü ajanlara ilave tedavide ise, %0.61 oranında HbA_{1c} azalması ile sonuçlanır. SGLT2 inhibitörleri hem açlık hem de postprandiyal hiperglisemiye tedavi etmede başarılıdır ve hedef glukoz aralığındaki zamanı arttırma yönünde katkı sağlar (175, 176).

2.6.2.3.Vücut Ağırlığı, Kan Basıncı ve Lipid Profili ile ilgili Parametreler

Tip 2 DM tanılı bireylerde, SGLT2 inhibitörlerinin tedavide kullanımı ile vücut ağırlığında 1.7 kg (%2.4) ve kalp atım hızını arttırmadan sistolik ve diyastolik kan basıncını 4 ve 2 mmHg düzeyinde azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Yine hastalarda tedavideki kullanımı ile serum ürik asit seviyesinde 0.3-0.9 mg/dL azalma ve serum HDL-kolesterolde %6-9 oranında artış olduğu ifade edilmiştir (175). Bazı çalışmalara göre ise, SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda LDL-kolesterolde %2-6 artış olduğu bildirilmiştir. Fakat LDL kolesterolün daha aterojenik bir alt türü olan küçük yoğun LDL-kolesterolün azaltıcı etki, daha az aterojenik büyük yüzer LDL-kolesterol düzeyinde dapagliflozin ile 12 haftalık tedavi ile arttığını bildirmişlerdir (176).

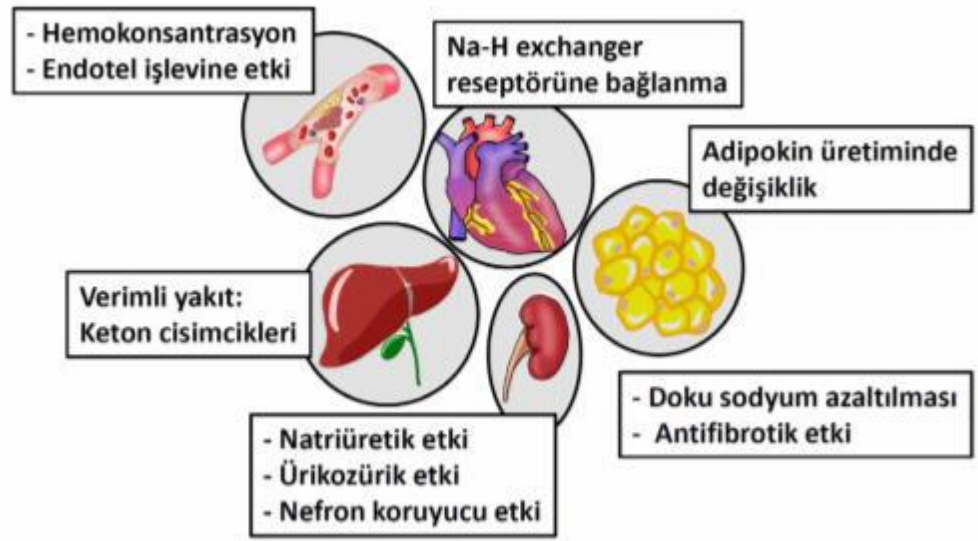
2.6.2.4.Hipoglisemi

SGLT2 inhibitörleri monoterapi olarak kullanıldığında hipoglisemi sık görülen bir etki olmayıp, riski plaseboya benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte,

SGLT2 inhibitörleri insülin veya insülin salgılatıcıları ile kombine tedavi olarak kullanımında hipoglisemi riski artabilir. Bu yüzden, hipoglisemi durumundan kaçınmak için bir SGLT2 inhibitörü ile diğer kombine tedavi seçimlerinde insülin veya insülin salgılatıcılarının dozunun azaltılması gerekebilir (177).

2.6.3.SGLT2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etki mekanizmaları

DAPA-HF çalışması incelendiğinde, kardiyovasküler ölüm oranında düşüş ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış Tip 2 diyabetes mellitus tanısına sahip olan veya olmayan bireyler için değerlendirmeye alınmış. Kalp yetmezliği (KY) olan hastalarda, SGLT2 inhibitörlerinin yararlı etkilerinin kan şekeri kontrolünün sağlanması haricindeki mekanizmaların da eşlik ettiği fikrini ortaya çıkarmıştır. Kardiyoprotektif açıdan SGLT2 inhibitörlerinin mekanizmaları şunlardır:



©Payzin 2020

Şekil 5. SGLT2 inhibitörlerinin kardiyoprotektif etki mekanizmaları (178)

2.6.3.1.Kan basıncı azalması, diürez ve natriürez etki

SGLT2 inhibitörleri, kardiyoprotektif etkisini ön planda kan basıncında azalmaya yol açması ile diürez ve natriürez sağlaması üzerinden göstermektedir. SGLT2 inhibisyonu, proksimal tübüldeki glukoz ve Na⁺ tekrardan emilimindeki azalma sonucunda Na⁺ atılımı ve glukozurinin osmotik etkisi plasma

konsantrasyonunda artışa ve artmış hematokrit düzeylerine neden olmaktadır. SGLT2 inhibitörleri ile ortaya çıkan natriurezin geçici olduğu düşünülse de sistolik (5-6 mmHg) ve diyastolik (1-2 mmHg) kan basıncındaki düşürücü etkinin devamlı olduğu düşünülmektedir (179).

Kan basıncı düzeyleri de, kalp yetmezliğinin başlangıcı ile yakından ilişkili olduğu da bilinmektedir. SGLT2 inhibitörlerinin kan basıncını üzerindeki azaltıcı etkisi ve diüretik olarak katkı sunması da kalp yetmezliğinin önlenmesine etkili olmaktadır. Ancak bu etkilerin ortaya çıkması için en az altı aylık bir tedavi sürecinin gerekli olduğu bildirilmektedir (180).

SGLT2 inhibitörlerinin diüretik etkisi, loop-diüretiklerinin etkisinden bir farklı olduğu görüşü ileri sürülmüştür. SGLT2 inhibitörlerinden dapagliflozinin; interstisyel sıvıda, intravasküler sıvıdan 2 kat fazla kayıp sağlarken, bir loop diüretik olan bumetanipin interstisyel sıvı intravasküler sıvı oranı %78 olarak değerlendirilmiştir (181, 182). Dapagliflozinin, natriürez ve glukozüri etkisi haricinde Tip 2 DM tanılı bireylerde tedavide kullanımı ile doku sodyumu üzerinde azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (183).

SGLT2 inhibitörleri, nefron düzeyinde de glomeruler basınç azaltan etkisi mevcuttur. Buna afferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon ve tubülden glomerullere olan geri dönüş mekanizması üzerinden gerçekleştirmektedir. Bu etki ile nefron düzeyinde renoprotektif katkı sağlamaktadır (184).

2.6.3.2.Sodyum Hidrojen değişimi ile miyokard üzerindeki etki

SGLT2 inhibitörlerinin miyokardda bulunan Na-H exchanger-1 (NHE) reseptörüne inhibitör olarak bağlandığı düşünülmektedir. NHE, kalp yetmezliği olan hastalarda miyokard sitozolündeki hücre içi Na düzeyini arttırmaktadır. Empagliflozinin, NHE aktivitesini inhibe ederek tavşanlardan ve sıçanlardan izole edilen ventrikül miyokardlarında sitoplazmik Na^+ ve Ca^{2+} konsantrasyonları ve mitokondriyal Ca^{2+} konsantrasyonları doğrudan etki ile modifiye ettiği ortaya çıkmıştır (185). NHE inhibisyonu yapan SGLT2 inhibitörleri hücre içi Na düzeyini azaltıcı etki ile doğrudan miyokard üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. Bu etki ile

SGLT2 inhibisyonundan bağımsız bir şekilde kardiyoprotektif etkisi olduğu belirtilmiştir.

2.6.3.3.Keton metabolizması

SGLT2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM tanılı bireylerde keton cisimlerinde artış olduğu fark edilmiştir. KY’de keton cisimlerinin miyokard hücrelerine alımı da artmıştır (186, 187). SGLT2 inhibitörleri miyokardda enerji kaynağı olarak keton cisimlerini artırması nedeniyle yağ asitleri ve glukoz ile kıyaslandığında daha verimli bir mekanizma kullanılmış olur. Çünkü keton cisimleri ile tüketilen oksijen molekülü başına glukoz veya serbest yağ asitlerinden daha fazla miktarda ATP üretilmektedir ve bu etki kalp verimliliği üzerine olumlu katkı sağlar (188).

2.6.3.4.Hematokrit ve Eritropoetin düzeyi artışı

Dapagliflozin ve hidroklorotiyazidin tedavisinin 12 haftalık kullanımı ile hematokrit üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışmaya göre hematokritin dapagliflozin grubunda %2.2 oranında artışa, hidroklorotiyazid grubunda %0.6 artışa neden olduğu gözlenmiştir (189). Bu etkinin SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı ile ortaya çıkan hematokritteki artışın sadece diürez etkisi nedeniyle oluşan hemokonsantrasyonla açıklanmadığını göstermektedir. Çalışmalara göre, SGLT2 inhibitörleri tedavisinden sonra eritropoetin düzeylerinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (189, 190).

Eritropoetin böbrekteki proksimal tübüllerin yakınında bulunan “nöral krest türevi” fibroblastlar tarafından üretilmekte olup, proksimal tübüllerde SGLT2 inhibisyonu hücre içi rölatif hipoksiye neden olmasıyla eritropoetin sentezini arttırdığı düşünülmektedir.

2.6.4.SGLT2 İnhibitörlerinin İstenmeyen Etkileri

SGLT2 inhibitörü ilaçların kullanımı ile bazı istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Bazı etkiler daha sık ortaya çıkmakla birlikte bazı etkiler daha nadir gözlenmektedir (Tablo-13).

Tablo 13. SGLT2 inhibitörlerinin istenmeyen etkileri (178)

<u>Daha yaygın yan etkiler</u>
Volüm depleasyonu
Genital yol enfeksiyonlar
Üriner yol enfeksiyonları
<u>Daha nadir yan etkiler</u>
Diyabetik ketoasidoz
Kemik kırıkları
Distal alt ekstremitte amputasyonları
Akut böbrek yetersizliği
Fournier gangreni
Mesane kanseri
Hipoglisemi

2.6.4.1. Volüm depleasyonu

SGLT2 inhibitörleri ile volüm depleasyonuna sekonder advers olayların oranında artış gözlenmektedir. Hipotansiyon, senkop ve dehidratasyon ile ilişkilidir. ACE-İ/ARB ve diüretik kullanımı olan bireylerin tedavisine SGLT2 inhibitörü eklendiğinde volüm depleasyonu daha fazla olmaktadır. Bu nedenle tedaviye eklenildiğinde gelişen semptomlara göre diüretik doz revizyonu gerektiği unutulmamalıdır (191).

2.6.4.2. Genital yol enfeksiyonları

SGLT2 inhibitörleri kullanan bireylerde genital yol enfeksiyonları plaseboya göre daha çok görülmüştür. Kadınlarda daha sıklıkla vajinit, erkeklerde balanit görülen enfeksiyonlardır. Daha önce genital yol enfeksiyonu geçirmiş kadın hastalar ve sünnetsiz erkek hastalar daha fazla risk altındadır (192). Kadın hastalarda erkeklere göre daha sık gözlenmekle birlikte genellikle bu enfeksiyonlar hafif veya orta ciddiyette görülmektedir.

2.6.4.3. Üriner yol enfeksiyonları

SGLT2 inhibitörleri ile ilişkili idrar yolu enfeksiyonu (İYE) hakkında veriler ve yayınlanan çalışmalar çelişkili sonuçlar içermektedir. Ancak gerçek yaşam

verilerinde akut vakalar da dahil olmak üzere SGLT2 inhibitörleri alan hastalarda komplike İYE (ürosepsis) ve hastaneye yatmayı gerektiren piyelonefrit vakaları da bildirilmiştir (191).

2.6.4.4.Hipoglisemi

SGLT2 inhibitörlerinde hipoglisemi yaşanması monoterapide rastlanılması oldukça düşük ihtimallidir. İnsülin veya bir insülin sekretagog ajanlarla birlikte kullanımında hipoglisemi gözlenebilir. Bu SGLT1'in böbrek glukozunun proksimal tübülden tekrardan emilme kapasitesinin insülin salınımını ve artmış hepatik glukoneogeneze yol açan glukagon salımının SGLT2 inhibisyonundan etkilenmemesinin bir neticesidir (192).

2.6.4.5.Diyabetik Ketoasidoz

SGLT2 inhibitörü ilişkili diyabetik ketoasidoz vakaları bildirilmiştir ve önemli bir kısmında öglisemik ketoasidoz (yani, kan şekeri <250 mg / dL [13.9 mmol / L]) görülmektedir. Bu da vakaların tanı almasını ve tedavisini geciktirmektedir. Bu durum çoğunlukla Tip 1 DM tanısı olan bireylerde bildirilmiştir ve bu yüzden FDA tarafından SGLT2 inhibitörlerinin bu hastaların tedavisinde kullanımı onaylanmamıştır. SGLT2 inhibitörü kullanımı olan bireylerde diyabetik ketoasidoz görülme oranının GLP-1 agonisti kullananlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir (193). Empagliflozinde çok düşük oranda ve plasebo ile benzer oranda iken kanagliflozinde biraz daha fazla oranda olduğu saptanılmış ve en son yayınlanan DECLARE TIMI-58 çalışmasında ise dapagliflozin kullanan bireylerde plaseboya göre daha fazla oranda olduğu fark edilmiştir (194).

2.6.4.6.Kemik kırıkları

SGLT2 inhibitörleri, risk grubunda bulunan Tip 2 DM tanılı bireylerde kemik kırığı riskini artırabilir (195). Özellikle kanagliflozin kullananlarda bu risk mevcuttur (157). Fakat büyük randomize kontrollü çalışmaların verileri değerlendirildiğinde empagliflozin ve dapagliflozin ile kemik kırıkları görülme oranının plasebodan farklı olmadığı anlaşılmıştır. SGLT2 inhibitörlerinin sekonder hiperparatiroidinin neden olduğu fosfat geri emiliminden dolayı kalsiyum ve fosfat dengesini etkileyebileceği

ve dolayısıyla potansiyel olarak kemik kütlesini değiştirebileceği ve kırık riskine neden olabileceği düşünülmektedir.

2.7.EMPAGLİFLOZİN

2.7.1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Empagliflozin, biyoyararlanımı %78 olan aktif metaboliti olmayan bir ajandır. Barsaklardan emiliminden 1.5 saat sonra maksimum etki seviyesine ulaşmaktadır (tmax=1.5saat). Emilimi yüksek kalorili ve yağ içerikli besinler ile alınmasıyla azalma göstermektedir. %86.2'si plazma proteinlerine bağlı olarak taşınırken, %36'sı alyuvarlar aracılığı ile taşınmaktadır. Temel olarak glukuronidasyon ve konjugasyon ile metabolize edilir. %54.4'ü idrar ile %41'i feçes ile atılırken, yarılanma ömrü 12.4 saattir (196).

2.7.2. Antidiyabetik Etki Mekanizması

Empagliflozin (EMPA), Tip 2 DM tedavisinde kullanılan SGLT2'nin en selektif inhibitörüdür (197). Proksimal tübülde SGLT2 inhibisyonu ile glukoz emilimini inhibe ederek antidiyabetik etki mekanizmasına sahiptir (198).

2.7.3. Klinik Çalışmaları

EMPA' nın antidiyabetik etkilerinin incelenmeye alındığı ilk faz 3 çalışma 'Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial' (EMPA REG MONO) isimli çalışmadır. Bu çalışmaya dahil edilen katılımcılar plasebo, EMPA 10 mg, EMPA 25 mg ve sitagliptin şeklinde gruplandırılmıştır. Verilere göre EMPA; 24 haftalık tedavi süresinde plasebo ile karşılaştırıldığında; HbA_{1c}'yi 10 mg dozunda %0.74 oranında, 25mg dozunda ise %0.85 oranında azalttığı gösterilmiştir (199). Antidiyabetik etkileri daha öncesinde kanıtlanmış ve piyasada var olan sitagliptin ile karşılaştırıldığında ise her iki EMPA dozunun da benzer etkinlikte olduğu gözlenilmiştir.

Antidiyabetik tedavi seçeneklerinden olan insülin ve metforminin kalp yetersizliği üzerine büyük etkileri olmamasına rağmen, tiyazolidinedionların ödem ve kalp yetersizliği riskini arttırıcı özellikleri olduğu belirtilmiştir (200). Bu yüzden yeni antidiyabetik ajanların kardiyovasküler açıdan güvenli olması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

EMPA'nın kardiyovasküler güvenliğini araştırmak için yapılan 'Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes' (EMPA-REG OUTCOME) isimli çalışmada kardiyovasküler hastalığa olan 7020 Tip 2 DM tanılı hasta, plasebo ve EMPA grupları olarak ayrılarak ortalama 3.2 yıl süresince takip altına alınmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan myokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme kombinasyonu seçilmiştir. Birincil sonlanım noktasında EMPA grubunda %14 oranında daha az gözlenirken, kardiyovasküler ölümden %38, tüm nedenlere bağlı ölümden %32 ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda %35 rölatif risk azalması elde edilmiştir (201). Ölümcül olmayan myokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme açısından kıyaslandığında ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu kardiyovasküler yararlarının patofizyolojik mekanizması henüz tam olarak açıklanamamış olsa da EMPA'nın; arteriyel sertliği, kardiyak oksijen ihtiyacını ve albuminüriyi azaltarak ve hastaları kardiyorenal sendromdan koruyarak bu olumlu etkileri sağladığı düşünülmektedir (202-205). Ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve inme açısından EMPA'nın plaseboya üstün olmaması EMPA'nın bu etkilerinin antidiyabetik ve dolayısıyla da antiaterojenik etkilerinden bağımsız şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Diyabet tedavisinde kullanılan birçok ajanın aterogenezi azalttığı halde kardiyovasküler mortaliteyi önleyemediği bilinen bir durumdur. Ayrıca bu çalışmanın çalışma grubu göz önüne alındığında, popülasyonunun kardiyovasküler hastalığı olan Tip 2 DM hastalarından oluştuğu ve kalp yetersizliği hastalarının popülasyonun ancak %10'unu temsil ettiği görülmektedir. EMPA'nın özellikle kalp yetersizliği nedeniyle yatış ve ölümün önüne geçtiği dikkate alınırsa yüksek riskli bireylerde EMPA'nın kalp yetersizliğine gidişatı engelleyerek klinik yarar sağladığı sonucuna ulaşılmaktadır (200).

EMPA'nın özellikle kalp yetersizliği hastaları üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure EMPEROR- Reduced çalışması yapılmıştır (206). Tip 2 DM tanısı olan veya olmayan kalp yetersizliği hastalarının dahil edildiği bu çalışmada plasebo ile kıyaslandığında EMPA'nın kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği sebebiyle hastaneye yatışları içeren birincil sonlanım noktasında %25 risk azalması sağladığı ifade edilmiştir.

Bu faz 3 çalışmalarının yanında gerçek yaşam verileri de EMPA başta olmak üzere SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetersizliğine bağlı yatışları ve tüm nedenlere bağlı ölümleri önlediğini göstermektedir (207).

Tüm bu klinik çalışmalar başta EMPA olmak üzere SGLT2 inhibitörlerinin antihiperglisemik ve antiaterojenik etkilerinin ötesinde kardiyoprotektif etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

2.7.4. Tedavi Endikasyonları

EMPA, Tip 2 diyabet tedavisinde Amerikan Diyabet Derneği tarafından standart metformin tedavisine ek olarak önerilmektedir (208). Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları ise, olumlu kardiyovasküler etkileri sebebiyle, EMPA'yı kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda Tip2 diyabet tedavisinde ilk tedavi seçeneği olarak önermektedir (209). Ayrıca EMPA, güncel kılavuzlarında antidiyabetik etkiden bağımsız olarak diyabeti olan veya olmayan tüm kalp yetersizliği hastalarına ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir (210).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI, EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji kliniklerinde gerçekleştirilmiş olup, 2015 yılı Ocak ayı ile 2022 yılı Ocak ayları arasında takip edilmiş olan toplam 125 hastayı içermektedir.

3.2. ÇALIŞMANIN AMACI

Bu çalışmada 2015-2022 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji kliniklerinde takipli Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı olan tedavide empagliflozin kullanan vakaları incelemeye aldık. Hastaların fizik muayene, klinik, laboratuvar bulguları ve en az 12 haftalık tedavi sonrasındaki lipid değerleri ile tedavi başlangıcındaki değerleri karşılaştırarak, SGLT2 inhibitör tedavisinin lipid profili üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirdik. Bu çalışmanın ülkemizde, diyabet tedavisinde empagliflozin kullanımının olumlu ve olumsuz etkileri hakkında fikir vermesi ve literatüre katkı sunmasını amaçladık.

3.3. VERİ TOPLAMA ARACI, ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamız tek merkezli kohort çalışması olarak gerçekleştirilmiş olup İç Hastalıkları ve Endokrinoloji kliniklerinde ilk başvuru ve sonrası 12 haftalık tedavi sonrasındaki 125 Tip 2 DM tanılı hasta kayıt altına alındı. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı (Etik kurul numarası 21-KAEK-113). Çalışma için toplamda 250 Tip 2 DM tanılı hasta alınan hastaların adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, ilaç kullanım bilgileri, diyabet süresi ve metabolik verileri hastanemizde olan hasta veri tabanı üzerinden (Enlil version:v2.20.14 20200406) retrospektif olarak tarandı. Daha sonra kontrol vizit ve çalışmaya dahil edilme kriterleri göz önüne alınarak 125 hasta verisi ile çalışma tamamlandı.

Empagliflozin tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere glukoz, HbA_{1c}, ALT, AST, HDL-K, LDL-K, total kolesterol, trigliserit, BUN, kreatinin, elektrolitler, hemogram parametreleri, spot idrar tetkiki kayıt altına alındı.

Hasta verileri hastanemiz Bilgi Yönetim Sisteminde kayıtlı laboratuvar sonuçları kullanılarak elde edildi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmış kan sonuçları veri olarak değerlendirmeye alındı Hastalardan periferik venöz kan örneği en az 8 saatlik açlık sonrası alınmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Tip 2 Diyabetes mellitus tanısı olan bireyler,
- En az 12 hafta süreyle tedavide 10 mg Empagliflozin kullanımı olan bireyler,
- 18 yaşın üzerinde olanlar,
- eGFR>60 ml/dak/1.73 m² olan hastalar (6 değişkenli MDRD eGFR)
- Hematolojik hastalığı bulunmayan,
- Kronik karaciğer hastalığı olmayan bireyler,
- Kemik iliğini etkileyen herhangi bir ilaç kullanımı olmayan bireyler,
- Hipersplenizm öyküsü olmayan ve dalak ile ilgili herhangi bir hastalığı olmayan bireyler,
- Antihiperlipidemi tedavisi son 1 ay içinde başlanmamış olanlar,
- Antihiperlipidemi tedavisi kullananlarda mevcut alınan tedaviye devam edenler,
- Gebeliği olmayanlar,

- Emzirmeyenler,
- Akut enfeksiyon tablosu olmayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for Social Scienses) for Windows 22.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Değişkenlerin normallik testi için Shapiro Wilk ve Kolmogrov Smirnov normallik testleri kullanıldı. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken parametrik varsayımlar sağlanıyor ise, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testi ve Tek Yönlü Varyans Analizinden, varsayımlar sağlanmıyor ise Mann Whitney U testi ya da Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır. Tekrarlı ölçümler için parametrik varsayımlar sağlanıyor ise iki eş arasındaki farkın önemlilik testinden, sağlanmıyor ise Wilcoxon testinden yararlanılmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanılmaktadır. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA).

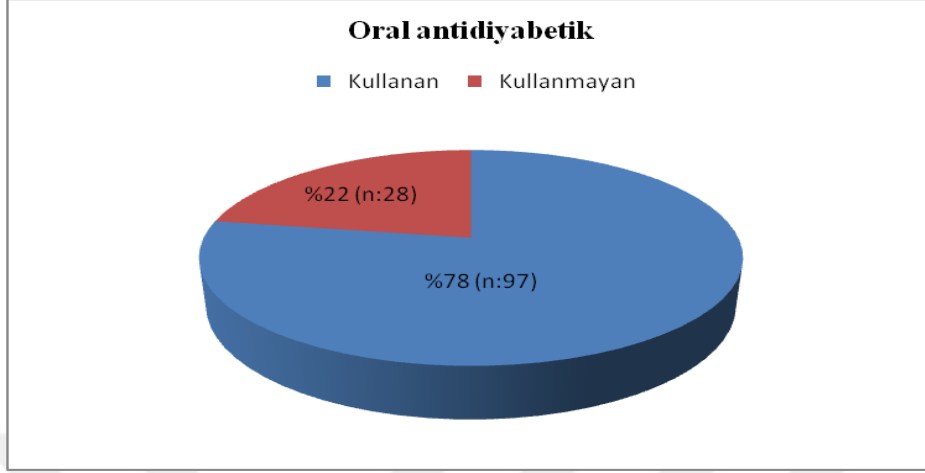
4. BULGULAR

Çalışmamıza diyabeti olan toplam 125 kişi dahil edilmiş olup, bunların %40.8'i (n:51) erkek ve %59.2'si (n:74) kadındı. Yaş ortalaması 57.5 ± 10.9 olup en küçük yaş 18 iken, en büyük yaş 80 idi. Vücut kitle indekslerine bakıldığında %1.6'sı 15-24 kg/m², %35.2'si 25-29.9kg/m², %52.8'i 30-39.9 kg/m², %10.4'ü 40 kg/m² ve üzeri aralıkta bulunmaktaydı. Çalışma grubunun diyabet süresi ortalaması 8.19 ± 7 yıldır. Ek hastalık açısından baktığımızda %52'sinde (n:65) HT, %34.4'ünde (n:43) HL ve %28'inde (n:35) KAH bulunmaktaydı (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışmaya alınan Tip 2 DM hastalarının demografik verileri

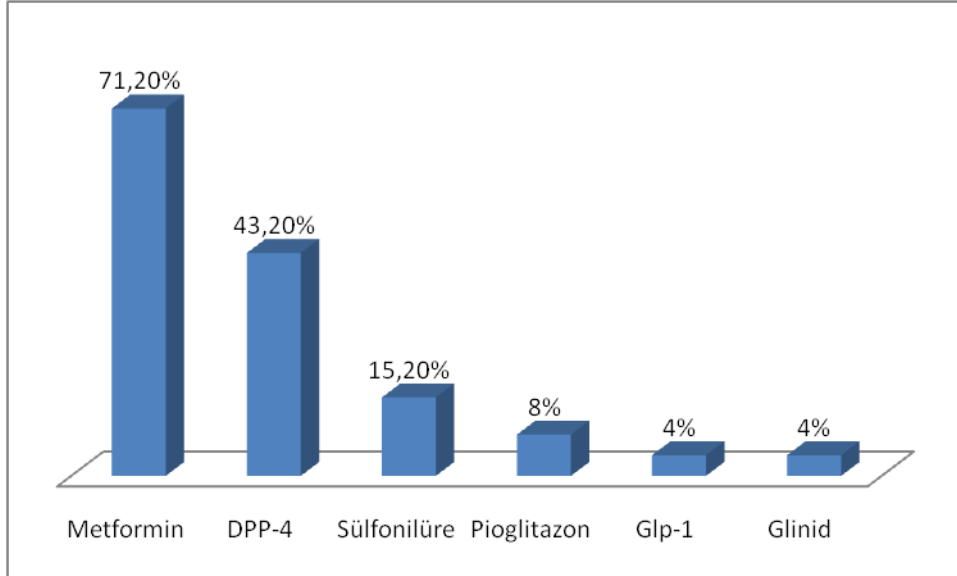
Cinsiyet (%.n)	
Erkek	40.8 (51)
Kadın	59.2 (74)
Yaş (ort±ss)	57.53±10.93
BMI (%.n)	
15-24.9	1.6 (2)
25-29.9	35.2 (44)
30-39.9	52.8 (66)
≥40	10.4 (13)
DM süresi (ort±ss)(yıl)	8.19±7
HT (%.n)	52.0 (65)
HL (%.n)	34.4 (43)
KAH (%.n)	28.0 (35)

Empagliflozin öncesinde çalışmamıza katılan diyabet hastalarının %77.6'sı (n=97) OAD kullanırken, %22.4'ü (n=28) OAD kullanmamaktaydı (Şekil-6).



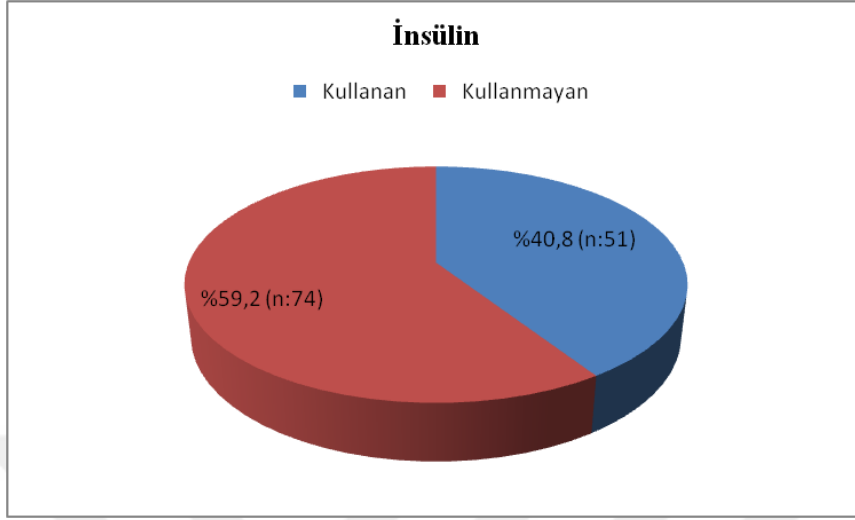
Şekil 6. Empagliflozin öncesi OAD kullanımı

Tüm çalışma grubundaki hastaların %71.2'si (n=89) metformin, %43.2'si (n=54) DPP4 inhibitörleri, %15.2'si (n=19) sülfonilüre, %8'i (n=10) pioglitazon, %4'ü (n=5) GLP1 analogları ve %4'ü (n=5) glinid kullanmaktaydı (Şekil-7).

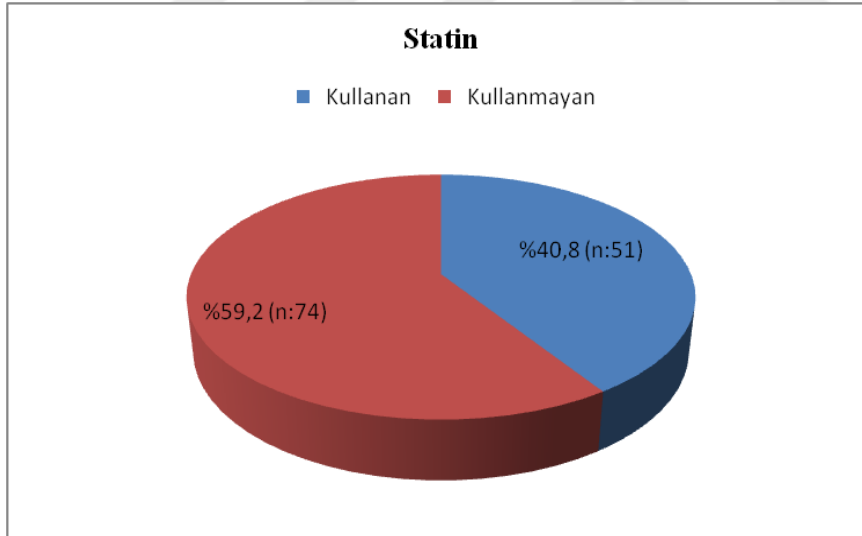


Şekil 7. Tüm çalışma grubundaki OAD ilaç dağılımı

Ayrıca hastaların %40.8'i (n=51) insülin, yine %40.8'i de (n=51) anti lipid tedavi kullanmaktaydı (Şekil-8 ve 9).



Şekil 8. Tüm çalışma grubundaki insülin kullanım sıklığı



Şekil 9. Tüm çalışma grubundaki anti lipid tedavi kullanım sıklığı

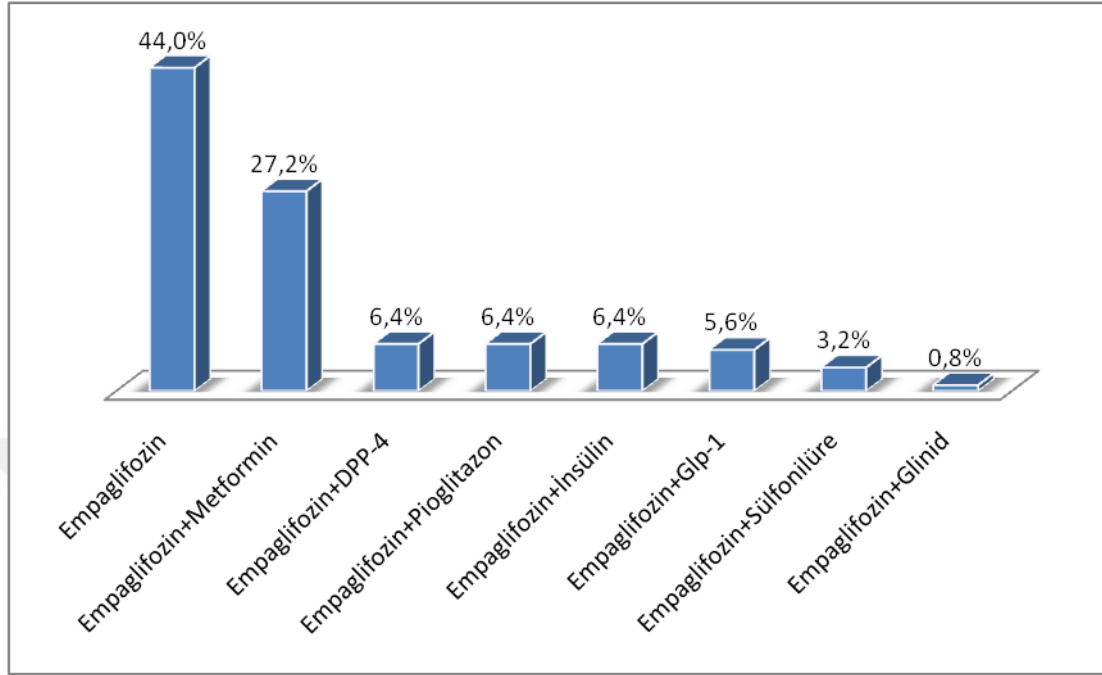
Tablo 14. Empagliflozin öncesi tedavilere göre dağılım (% , n)

Kullanılan ilaçlar	% (n)
Oral antidiyabetik	
Kullanıyor	%77.6 (97)
Kullanmıyor	%22.4 (28)
Metformin	%71.2 (89)
Pioglitazon	%8 (10)
Dpp-4	%43.2 (54)
Glp-1	%4 (5)
Glinid	%4 (5)
Sülfonilüre	%15.2 (19)
İnsülin Tedavisi Alıyor	%40.8 (51)
Anti lipid tedavi kullanan	%40.8 (51)

Çalışmamıza katılan hastaların %44'üne (n=55) sadece empagliflozin verilirken, %27.2'sine (n=34) empagliflozin+metformin, %6.4'üne (n=8) empagliflozin+pioglitazon, %6.4'üne (n=8) empaglitazon+DPP-4 inhibitörleri, %6.4'üne (n=8) empagliflozin+ insülin, %5.6'sına (n=7) empagliflozin+GLP-1 analogları, %3.2'sine (n=4) empagliflozin+sülfonilüre ve %0.8'ine (n=1) empagliflozin+glinid verilmiştir (Tablo 15 ve Şekil-10).

Tablo 15. Empagliflozin sonrası tedavilere göre dağılım (% , n)

Empagliflozin sonrası tedavilere göre dağılım	% (n)
Empagliflozin kullanan	%44 (55)
Empagliflozin+Metformin kullanan	%27.2 (34)
Empagliflozin+Pioglitazon	%6.4 (8)
Empagliflozin+Dpp-4	%6.4 (8)
Empagliflozin+Glp-1	%5.6 (7)
Empagliflozin+Glinid	%0.8 (1)
Empagliflozin+Sülfonilüre	%3.2 (4)



Şekil 10. Empagliflozin sonrası tedavi dağılımı (%)

Çalışmaya alınan hastalarımızın Empagliflozin tedavisi öncesinde ve sonrasında kanda ölçülen parametrelerin ortalamalarını karşılaştırdığımızda; açlık glukozu tedavi öncesi 202.3 ± 88 mg/dl, tedavi sonrası 158.2 ± 71.9 mg/dl olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). HbA_{1c} tedavi öncesinde 8.9 ± 2.2 , tedavi sonrasında 7.6 ± 1.8 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Total kolesterol tedavi öncesinde 195.8 ± 52.7 mg/dl iken, tedavi sonrasında 185.0 ± 57.1 mg/dl ölçülmüş olup tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p = 0.042$). LDL kolesterol tedavi öncesinde 123.6 ± 52.7 mg/dl iken, tedavi sonrasında 113.1 ± 35.8 mg/dl olup tedavi öncesine göre anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0.002$). HDL kolesterol tedavi öncesinde 44.9 ± 1.4 mg/dl iken, tedavi sonrasında 47.2 ± 13.7 mg/dl olup tedavi öncesine göre anlamlı bir fark vardır ($p = 0.034$). BUN tedavi öncesinde 22.4 ± 15.4 mg/dl iken, tedavi sonrasında 27.9 ± 19.0 mg/dl olup istatistiksel olarak tedavi öncesine göre anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0.002$). Trigliserid tedavi öncesinde 210.7 ± 127 mg/dl iken, tedavi sonrasında 172.8 ± 111.8 mg/dl olup tedavi öncesine göre anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Ferritin tedavi öncesinde 99.3 ± 137.3 iken, tedavi sonrasında

75.0±86.6 olup tedavi öncesine göre anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.005). Kreatinin tedavi öncesinde 0.8±0.2mg/dl iken, tedavi sonrasında 0.8±0.2mg/dl olup tedavi öncesine göre anlamlı bir fark yoktur (p=0.125). CRP tedavi öncesinde 8.2±11.0, tedavi sonrasında 6.0±9.3 (p=0.531), spot idrar proteini tedavi öncesinde 204.19±232.06 mg, tedavi sonrasında 178.3±231.06 mg (p=0.626), spot idrar kreatinin tedavi öncesinde 115.6±69.2 mg, tedavi sonrasında 96.3±70.7 mg (p=0.199), spot idrarda mikroalbümin tedavi öncesinde 88.7±182.5 mg, tedavi sonrasında 71.7±186.1 mg (p=0.083) bulunmuştur ve bu parametreler açısından istatistiksel olarak tedavi öncesi ve sonrasında fark yoktur.

Tablo 16. Anti lipid tedavi kullanımının lipid profili üzerine etkisi

Anti lipid tedavi kullanımının lipid profili üzerine etkisi				
	Başlangıç viziti	p	Kontrol viziti	p
HDL-K profiline etkisi				
Anti lipid tedavi kullananlar	42.9±9.1	0.105	45.8±12.6	0.333
Anti lipid tedavi kullanmayanlar	46.4±12.7		48.2±14.5	
LDL-K profiline etkisi				
Anti lipid tedavi kullananlar	120.1±44.7	0.455	102.5±31.0	0.006
Anti lipid tedavi kullanmayanlar	126.2±43.5		120.5±37.3	
Total kolesterol profiline etkisi				
Anti lipid tedavi kullananlar	194.3±56.3	0.791	179.6±74.7	0.376
Anti lipid tedavi kullanmayanlar	196.9±50.4		188.9±40.6	
Trigliserid profiline etkisi				
Anti lipid tedavi kullananlar	247.4±163.5	0.007	197.2±158.9	0.081
Anti lipid tedavi kullanmayanlar	185.5±86.8		185.5±86.8	

Anti lipid tedavi kullanan hastalarda Total kolesterol tedavi öncesinde 194.3 ± 56.3 mg/dl iken, tedavi sonrasında 179.6 ± 74.7 mg/dl ölçülmüş olup tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.376$).

Anti lipid tedavi kullanmayan hastalarda Total kolesterol tedavi öncesinde 196.9 ± 50.4 mg/dl iken, tedavi sonrasında 188.9 ± 40.6 mg/dl ölçülmüş olup tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Anti lipid tedavi kullanan hastalarda LDL kolesterol tedavi öncesinde 120.1 ± 44.7 mg/dl iken, tedavi sonrasında 102.5 ± 31.0 mg/dl olup tedavi öncesine göre anlamlı fark bulunmuştur (**$p=0.006$**).

Anti lipid tedavi kullanmayan LDL kolesterol tedavi öncesinde 126.2 ± 43.5 mg/dl iken, tedavi sonrasında 120.5 ± 37.3 mg/dl olup tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Anti lipid tedavi kullanan hastalarda HDL kolesterol tedavi öncesinde 42.9 ± 9.1 mg/dl iken, tedavi sonrasında 45.8 ± 12.6 mg/dl olup tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.333$).

Anti lipid tedavi kullanmayan HDL kolesterol tedavi öncesinde 46.4 ± 12.7 mg/dl iken, tedavi sonrasında 48.2 ± 14.5 mg/dl olup tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Anti lipid tedavi kullanan hastalarda Trigliserid tedavi öncesinde 247.4 ± 163.5 mg/dl iken, tedavi sonrasında 197.2 ± 158.9 mg/dl tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.081$).

Anti lipid tedavi kullanmayan Trigliserid tedavi öncesinde 185.5 ± 86.8 mg/dl iken, tedavi sonrasında 185.5 ± 86.8 mg/dl tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 17. Empagliflozin kullanan hastaların başlangıç ve kontrol laboratuvar sonuçları

Empagliflozin kullanan hastaların başlangıç ve kontrol laboratuvar sonuçları							
	Başlangıç viziti			Kontrol viziti			p
	ort±ss	Min.	Max.	ort±ss	Min.	Max.	
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	202.3±88.0	69.0	535.0	158.2±71.9	75.0	491.0	<0.001
HbA_{1c} (%)	8.9±2.2	4.6	15.6	7.6±1.8	5.1	15.5	<0.001
Bun (mg/dl)	22.4±15.4	6.0	94.0	27.9±19.0	7.0	102.0	0.002
Kreatinin(mg/dl)	0.8±0.2	0.4	1.7	0.8±0.2	0.2	2.7	0.125
Na	138.5±2.7	133.0	146.0	139.0±2.5	132.0	144.0	0.086
K	4.5±0.4	3.4	5.5	4.5±0.4	3.3	5.8	0.837
Ca	9.6±0.4	8.1	11.0	9.7±0.4	8.2	11.2	0.690
Ürik asit	4.9±1.7	1.9	9.8	4.9±1.6	1.4	11.4	0.878
Hb (g/dl)	13.8±1.9	8.5	17.8	14.1±2.2	9.3	30.0	0.104
Htc (%)	41.5±5.1	25.9	54.7	42.0±5.4	13.4	54.0	0.238
Ferritin	99.3±137.3	5.7	816.0	75.0±86.6	6.8	420.0	0.005*
Total kolesterol (mg/dl)	195.8±52.7	74.0	384.0	185.0±57.1	86.0	623.0	0.042
LDL (mg/dl)	123.6±43.9	41.0	309.0	113.3±35.8	31.0	216.0	0.002
HDL (mg/dl)	44.9±11.4	17.0	95.0	47.0±13.7	21.0	110.0	0.034
Trigliserit(mg/dl)	210.7±127.0	48.0	1042.0	172.8±111.8	50.0	1103.0	<0.001*
ALT (U/L)	23.6±17.1	8.0	141.0	21.7±11.2	9.0	80.0	0.205
AST (U/L)	21.8±14.0	9.3	122.0	20.5±9.2	9.7	62.0	0.186
CRP	8.2±11.0	0.2	44.0	6.0±9.3	0.1	52.0	0.531*
Spot İdrar proteini (mg)	204.4±232.0	2.7	1264.0	178.3±231.0	26.0	1063.0	0.626*
Spot İdrar kreatinin (mg)	115.6±69.2	18.5	324.0	96.3±70.7	17.9	385.0	0.199
Spot İdrar mikroalbümin (mg)	88.7±182.5	0.1	1100.0	71.7±186.1	0.1	851.0	0.083*

*: Wilcoxon testi diğerleri için iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı

Tablo 18. Çalışmaya katılan bireylere uygulanan ilaçların lipid profili üzerine etkisi

Çalışmaya katılan bireylere uygulanan ilaçların lipid profili üzerine etkisi			
Kullanılan ilaç	Başlangıç viziti	Kontrol viziti	p
Sadece Empagliflozin			
HDL	47.1±12.0	47.8±14.1	0.654
LDL	122.5±40.5	105.9±32.8	0.001
Total Kolesterol	199.1±49.9	185.4±74.5	0.122
Trigliserid	218.2±121.1	182.3±153.5	0.014
Empagliflozin+Metformin			
HDL	42.1±10.1	46.8±15.1	0.080
LDL	124.6±50.4	117.9±35.4	0.299
Total Kolesterol	191.1±60.6	183.5±37.8	0.301
Trigliserid	224.1±163.6	163.6±63.7	0.036
Empagliflozin+Pioglitazon			
HDL	47.0±16.8	49.2±14.1	0.280
LDL	136.6±52.5	110.6±25.9	0.233
Total Kolesterol	205.8±60.6	180.8±33.7	0.244
Trigliserid	219.1±97.8	152.1±110.2	0.146
Empagliflozin+Dpp-4			
HDL	39.4±5.3	43.3±7.8	0.078
LDL	139.4±33.4	112.4±39.3	0.127
Total Kolesterol	206.1±47.4	169.1±48.6	0.094
Trigliserid	249.4±100.1	190.0±60.4	0.053
Empagliflozin+Glp-1			
HDL	45.1±10.2	41.9±6.8	0.503
LDL	119.9±43.3	118.6±48.9	0.900
Total Kolesterol	193.9±44.1	202.1±34.8	0.643
Trigliserid	197.6±82.9	192.7±57.9	0.911
Empagliflozin+Sülfonilüre			
HDL	41.0±6.1	44.5±6.5	0.069
LDL	134.8±29.2	138.3±24.7	0.552
Total Kolesterol	196.5±40.0	190.8±47.2	0.502
Trigliserid	233.3±93.5	175.0±34.7	0.307
Empagliflozin+İnsülin			
HDL	45.1±10.1	44.9±10.4	0.940
LDL	137.0±31.8	108.3±41.8	0.125
Total Kolesterol	211.3±31.9	176.1±47.7	0.098
Trigliserid	201.3±96.6	169.9±64.5	0.218

Empagliflozin tedavisi öncesinde açlık plazma glukozu ortalaması çalışmamıza katılan erkeklerde 199.1 ± 80.7 mg/dl iken, kadınlarda 204.5 ± 93.1 mg/dl olup kadınlarda erkeklere göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan cinsiyete göre anlamlı bir fark yoktur ($p=0.735$) .

Empagliflozin tedavisi sonrasında total kolesterol ortalaması çalışmamıza katılan erkeklerde 170.3 ± 38.8 mg/dl iken, kadınlarda 195.1 ± 65.2 mg/dl bulunmuştur ve cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır (**$p=0.01$**).

Empagliflozin tedavisi sonrasında LDL ortalaması çalışmamıza katılan erkeklerde 103.4 ± 36.3 mg/dl iken, kadınlarda 120.1 ± 34.1 mg/dl bulunmuştur ve cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır (**$p=0.01$**).

Empagliflozin tedavisi sonrasında HDL ortalaması çalışmamıza katılan erkeklerde 43.1 ± 9.9 mg/dl iken, kadınlarda 49.9 ± 15.3 mg/dl bulunmuştur ve cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardır (**$p=0.006$**).

Empagliflozin tedavisi sonrasında trigliserid ortalaması çalışmamıza katılan erkeklerde 168.3 ± 80.5 mg/dl iken, kadınlarda 175.9 ± 129.5 mg/dl bulunmuştur ve cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0.98$).

Tablo 19. Empagliflozin kullanımının cinsiyete göre labarotuvuar sonuçlarına etkisi

Empagliflozin kullanımının cinsiyete göre laboratuvar sonuçlarına etkisi						
Değişkenler	Başlangıç viziti			Kontrol viziti		
	Cinsiyet		p	Cinsiyet		p
	Erkek Ort±ss	Kadın Ort±ss		Erkek Ort±ss	Kadın Ort±ss	
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	199.1±80.7	204.5±93.1	0.735	150.4±61.3	163.7±78.6	0.316
HbA_{1c} (%)	8.8±2.2	9.0±2.2	0.662	7.3±1.4	7.8±2.0	0.179
Bun (mg/dl)	20.1±11.6	24.1±17.6	0.178	25.6±13.0	29.5±22.3	0.327
Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.1	0.7±0.2	0.002	0.9±0.1	0.8±0.3	0.016
Na (mEq/L)	138.5±2.7	138.5±2.8	0.984	139.0±2.1	139.1±2.8	0.910
K (mEq/L)	4.5±0.4	4.58±0.4	0.431	4.4±0.3	4.5±0.4	0.353
Ca (mEq/L)	9.7±0.4	9.6±0.5	0.065	9.7±0.3	9.6±0.5	0.931
Ürik asit (mg/dl)	4.1±1.1	5.7±1.9	0.052	4.9±1.1	4.9±2.0	0.910
Hb (g/dl)	14.8±1.7	13.1±1.7	<0.001	15.1±1.2	13.4±2.5	<0.001
Htc (%)	43.9±4.8	39.8±4.6	<0.001	45.2±4.0	39.8±5.2	<0.001
Ferritin	146.1±193.1	67.8±66.7	0.022*	91.9±103.5	61.8±69.3	0.173*
Total kolesterol (mg/dl)	189.6±55.4	200.1±50.7	0.281	170.3±38.8	195.1±65.2	0.018
LDL (mg/dl)	119.3±44.9	126.6±43.2	0.370	103.4±36.3	120.1±34.1	0.011
HDL (mg/dl)	43.1±8.4	46.2±13.0	0.135	43.1±9.9	49.9±15.3	0.006
Trigliserit (mg/dl)	214.1±150.2	208.3±109.2	0.738*	168.3±80.5	175.9±129.5	0.986*
ALT (U/L)	28.3±23.0	20.3±10.3	0.010	23.9±12.5	20.2±10.0	0.066
AST (U/L)	23.3±17.4	20.7±11.0	0.322	19.7±6.6	21.0±10.7	0.466
CRP	3.5±3.1	11.7±13.4	0.014*	6.9±13.8	5.5±5.5	0.084*
Spot İdrar proteini (mg)	201.9±275.0	206.4±197.9	0.257*	235.5±347.7	143.5±112.1	0.638*
Spot İdrar kreatinin (mg)	126.3±69.2	107.7±68.9	0.239	108.4±58.3	88.4±77.8	0.370
Spot İdrar mikroalbümin (mg)	86.2±215.6	90.2±159.9	0.588*	136.9±293.8	34.5±56.9	0.176*

*: Mann Whitney U testi diğerleri için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, sıklığı giderek artan, mortalite ve morbiteye neden olan, komplikasyonlarla seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (18).

Son otuz yılda, Tip 2 diyabet prevalansı, tüm gelir seviyelerindeki ülkelerde çarpıcı biçimde arttığı görülmüştür. Çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere dünya genelinde yaklaşık olarak 536 milyon kişi diyabet tanısı ile takip edilmektedir. Her yıl yaklaşık 1.5 milyon ölümün doğrudan diyabetle ilgili olduğu düşünüyor. Son yıllarda diyabet prevalansı (%10.5/2021) istikrarlı bir şekilde artmaktadır. 2045 için de diyabet prevelansının %12.2 olacağı öngörülmektedir (211, 212).

Tip 2 DM sıklıkla orta ve ileri yaşlarda görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı 57.5 ± 10.9 yıl olarak saptandı. IDF'nin 2021'deki çalışmasına göre diyabet sıklığı kadınlarda daha fazladır (211). Yine TURDEP II verilerine göre kadınlarda diyabet sıklığı erkeklerden fazladır (16). Bizim yaptığımız çalışmada da literatüre benzer şekilde kadınlarda erkeklere göre (%59.2 kadın, %40.8 erkek) diyabet prevalansı daha yüksekti.

Huang ve ark. çalışmasında diyabet yaşı ortalaması 7.4 ± 6.4 yıl bulunmuştur (213). İmaniva ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların ortalama diyabet yaşını 10.46 ± 7.55 yıl olarak saptanmıştır (214). Bizim çalışmamızda hastaların diyabet yaşı 8.19 ± 7 yıl bulunmuştur.

Tip 2 DM tanılı bireyler tedavisinde insülin ve oral antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki hastalar değerlendirildiğinde diyabet hastalarının %77.6'sı (n=97) OAD kullanırken, %22.4'ü (n=28) OAD kullanmamaktaydı. Hastaların %44'üne (n=55) sadece empagliflozin verilirken, %27.2'sine (n=34) empagliflozin+metformin, %6.4'üne (n=8) empagliflozin+pioglitazon, %6.4'üne (n=8) empaglitazon+DPP-4 inhibitörleri, %6.4'üne (n=8) empagliflozin+ insülin, %5.6'sına (n=7) empagliflozin+GLP-1 analogları, %3.2'sine (n=4) empagliflozin+sülfanilüre ve %0.8'ine (n=1) empagliflozin+glinid verilmiştir. Ayrıca hastaların %40.8'i (n=51) insülin, yine %40.8'i de (n=51) anti lipid tedavi

kullanmaktaydı. TURDEP-II çalışmasında Türkiye'deki diyabet hastalarının %83.3'ünün oral antidiyabetik ilaç, %14.7'sinin insülin tedavisi aldığı saptanmış (16).

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) dislipidemi kılavuzuna göre diyabetli hastaların çoğu (Tip 1 DM'li bazı gençler orta-düşük riskli olarak değerlendirilebilir) yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir. Başka risk faktörü ve komorbid durum olmaksızın <40 yaş diyabetik hastalarda LDL-K değeri <100 mg/dL olmalıdır (215). Ancak bizim çalışmamızdaki Tip 2 DM hastaların LDL-K ortalaması 113.3 ± 35.8 mg/dl idi. Çalışmadaki hastaların %40.8'i de (n=51) anti lipid tedavi kullanmaktaydı. Anti lipid tedavi kullanan hastaların ortalama LDL-K değeri 102.5 ± 31.0 mg/dl kullanmayan hastaların ise LDL-K ortalaması 120.5 ± 37.3 71mg/dl saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk sayılan Tip 2 DM de hastaların yarısından daha azı anti lipid tedavisi almakta ve LDL-K ortalaması hedef aralıkta değildir.

Çalışmamıza katılan hastaların çoğunun(%63.2) BMI değeri 30 kg/m^2 ve üzerinde saptanmıştır. Literatürdeki çalışmaların çoğunda da antidiyabetik tedavi öncesinde hastaların BMI değeri 30 kg/m^2 ve üzerindedir (216, 217).

Diyabetes mellitusta tedavi hastaya göre değişmekle birlikte komorbid hastalığı olmayanlarda HbA_{1c} %7'nin altında tutulmalıdır. Yapılan çalışmalar diyabet hastalarında kan şekeri kontrolünün iyi olmadığını göstermektedir. Valle ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif bir çalışmada Finlandiya'daki diyabetik hastaların HbA_{1c} ortalaması 8.5 ± 1.9 olarak saptanmıştır (213). Sönmez ve arkadaşlarının (2018) Türkiye genelinde yaptığı bir çalışmada Tip 2 DM'li hastaların HbA_{1c} ortalaması 7.7 ± 1.7 olarak saptanmıştır (218). Bizim çalışmamıza katılan hastaların başlangıçtaki HbA_{1c} ortalaması 8.9 ± 2.2 olup daha yüksek saptanmıştır. Bunun sebebi kliniklerimize başvuran hastaların diyetlerine uymamaları, düzenli egzersiz yapmamaları veya ek kullandığı diyabet ilaçlarını düzensiz almaları olabilir.

Tip 2 DM patogeneğinde insülin direnci olup, hipertansiyon ve dislipidemi ile birlikteliği sıktır. Çalışmamızda Tip 2 DM hastalarına %52 ile HT, %34.4 ile HL ve %28 ile KAH eşlik ediyordu. TEMD'nin 2020 yılında yaptığı bir çalışmaya göre Tip

2 diyabetlilerde HT sıklığı %68 olarak bulunmuştur (35). Çin'de 2019'da ülke çapında yapılan bir çalışmada DM tanılı hastaların %59.9'unda hipertansiyon saptanmıştır (219). Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı PURE çalışmasına göre hipertansiyon %41.1, dislipidemi %79.8 olarak saptanmıştır (220). Yılmaz ve arkadaşlarının (2017) 145 diyabetik hastayla yaptığı bir çalışmada hastaların %60.7'sinde ek kronik hastalık varlığı saptanırken, bu diyabetli hastalardaki hipertansiyon prevalansı %46.9 olarak saptanmıştır (20). McGurnaghan ve arkadaşlarının Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık prevalansı araştırmasına göre %32 KAH ve %58 hipertansiyon oranı ile bizim çalışmamıza göre yüksek saptanmıştır (201). Iglay ve arkadaşları tarafından yapılan diyabetik hastalardaki bir çalışmada hipertansiyon %82.1, hiperlipidemi %77.2, KAH ise %21 olarak saptanmıştır (221).

Diyabet tanılı bireylerde uzun dönem glisemi düzeyinin yansıtılmasında kullanılan temel parametrelerden biri HbA_{1c} düzeyidir (222-225). SGLT2-i'lerinin HbA_{1c} üzerindeki etkileri, Current Medical Research and Opinion'da yayınlanan çalışma verilerine göre; monoterapi ile 24 haftada dapagliflozinin HbA_{1c}'de ortalama %0.89 düşüş, 24 haftada empagliflozinin HbA_{1c}'de ortalama %0.86 düşüş ve 26haftada canagliflozinin HbA_{1c}'de ortalama %1.03 düşüş sağladığı gösterilmiştir (226). Drug Design, Development and Therapy'de yayınlanan sonuçlara göre SGLT2 inhibitörlerinin ortalama 12-52 haftalık kullanımı ile HbA_{1c}'de %0.54-1.45 azalma ve AKŞ'deki azalmanın ortalaması ise 20-46mg olarak elde edilmiştir (227).

2016 yılında National Center for Global Health and Medicine Kohnodai Hospital Japonya'da yapılan bir çalışmada Nisan 2014-Kasım 2015 arası SGLT2 inhibitörü kullanan bireyler retrospektif olarak taranmıştır. HbA_{1c} seviyeleri SGLT2 inhibitörlerinin başlanmasından 1, 2, 3 ve 6 ay sonra belirgin şekilde azalma göstermiştir (228). Yine Japonya'da 2017 yılında aynı hastanede yapılan başka bir çalışmada ise Nisan 2014-Aralık 2016 arasında Tip 2 DM tanısı ile kendisine 3 ay ve daha uzun süre SGLT2 inhibitörü tedavisi başlanan hastalar veri tabanından incelenmiştir. Sonunda 26 topogliflozin, 34 canagliflozin, 68 dapagliflozin, 27 empagliflozin ve 71 luseogliflozin tedavisi alan hasta tespit edilmiştir. Hastaların AKŞ değerleri üzerinde olumlu etkiler gözlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışma;

SGLT2 inhibitörlerinin Tip 2 diyabet tanılı bireylerde glukoz metabolizmasını olumlu etkilediği fikri edinilmiştir (229).

Empagliflozin üzerine yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte Karahan ve arkadaşlarının yaptığı, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan toplam 7028 tip 2 diyabetli hastanın olduğu bir çalışmada empagliflozin alanlarla, plasebo grubu karşılaştırılmıştır. Empagliflozin alan gruptaki hastaların plasebo grubuna göre HbA_{1c} düzeyleri daha düşük (empagliflozin grubu: %7.8, plasebo grubu: %8.2) bulunmuştur (230). Bizim yaptığımız çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak 12 haftalık empagliflozin tedavisi alan hastalarda ortalama açlık plazma glukozu tedavi öncesinde 202.3 mg/dl iken tedavi sonrasında 158.2 mg/dl ve ortalama HbA_{1c} seviyeleri tedavi öncesinde %8.9 iken tedavi sonrası %7.6 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Diyabette görülen dislipidemi temel olarak orta derecede bir hipertrigliseridemi (genellikle 1.5 ila 3 kat artmış) ve azalmış HDL-K (genellikle %10-20) özelliklerine sahiptir. Genellikle toplam LDL-K düzeyleri, aynı toplumda yer alan diyabeti olmayan bireylerden kantitatif olarak farklı değildir (231). Karahan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LDL ve HDL kolesterol değeri empagliflozin alan grupta bir miktar daha yüksek olduğu görülmüştür (230). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SGLT2 inhibitörlerinin HDL-K ve LDL-K'deki artışlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (232). Cha ve arkadaşları, SGLT2 inhibitörü kullanımı ile HDL kolesterol artışının yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Yirmi dört haftalık SGLT2 inhibitörü terapisi alan hastalarda LDL kolesterol seviyelerinde önemli bir artış saptanmamıştır (233). Bazı çalışmalarda SGLT2 inhibitörü kullanımının lipid düzeylerinde değişiklik oluşturmadığı ile ilgili yayınlar da vardır. Ferrannini ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 24 haftalık Dapagliflozin kullanan hastalarda serum lipid profillerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (234). Bizim çalışmamızda; hastaların başlangıç vizitinde ortalama Total Kolesterol 195.8±52.7 mg/dl iken kontrol vizitinde ortalama Total Kolesterol 185±57.1 mg/dl (p=0.042), ortalama LDL Kolesterol 123.6±43.9 mg/dl iken kontrolde ortalama LDL Kolesterol 113.3±35.8 mg/dl (p=0.002), ortalama HDL Kolesterol 44.9±11.4 mg/dl iken kontrolde ortalama HDL Kolesterol 47.2±13.7

mg/dl ($p=0.034$), ortalama Trigliserid 210.7 ± 127 mg/dl iken kontrolde ortalama Trigliserid 172.8 ± 111.8 mg/dl olarak bulundu ($p<0.001$). Böylece empagliflozinin lipid kontrolüne olumlu yönde etki ettiği görüldü. Literatürdeki çoğu çalışmanın aksine LDL-K ve TG seviyelerinde anlamlı bir düşüş saptanırken HDL düzeyinde ise anlamlı bir artış görüldü. Bizim çalışmamızla benzer sonuçları olan Empagliflozin'in etkilerinin değerlendirildiği EMPA-REG çalışmasında, tedavi sonucu serum TG azalma, HDL-K bir artış saptanmıştır (235).

Diyabetik kadın hastalarda HDL-K düzeylerinin ortalaması 49.9 ± 15.3 mg/dl, total kolesterol düzeyleri ortalaması 195.1 ± 65.2 mg/dl, erkek diyabetik hastaların HDL-K düzeylerinin ortalaması 43.1 ± 9.9 mg/dl total kolesterol düzeyleri ortalaması 170.3 ± 38.8 mg/dl saptanmış olup diyabetik kadın hastalarda HDL-K düzeyi istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.006$). HDL-K seviyesi cinsiyet ve etnik kökene göre farklılık gösterebilmektedir. Gupta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadınlarda total kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeyinin yüksek olduğunu saptamış (236). Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kore'deki kadınların (46.3 mg/dl) erkeklerden (43.8 mg/dl) daha yüksek HDL-K seviyesine sahip olduğunu saptamış. Kim ve arkadaşları HDL-K'deki cinsiyet farkının Çin ve Japonya da dahil olmak üzere Asya'da, Avrupa ve Amerika'da olduğundan daha az olduğunu saptamış (237). Bizim çalışmamıza katılan hasta grubunda cinsiyet arasındaki HDL-K ve total kolesterol farkı daha belirgin olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Kadın ve erkek arasındaki lipid profilindeki bu farkın sebebi kısmen östrojen tarafından açıklanmaktadır (238).

Diyabetes mellitusta hepatosteatoz ve oksidatif strese bağlı karaciğer enzimlerinde artış sıklıkla görülmektedir. Nannipieri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ALT yüksekliği Tip 2 DM ile ilişkisi bulunmuştur (239). Bizim çalışmamıza katılan hastalarda ise ALT ve AST ortalaması normal aralıkta olmakla birlikte ($ALT/AST=23.6/21.8$) erkeklerde ALT düzeyi kadınlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Xu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada SGLT2 inhibitörlerinin insülin direncini azalttığı ve alkolik olmayan karaciğer hastalığı tedavisinde kullanılabilecek bir tedavi olabileceğini saptanmıştır (240). Bizim

çalışmamızda 12 haftalık empagliflozin tedavisi sonrası ise ALT ve AST düzeyinde azalma olmakla birlikte anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Yoshimoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise dapagliflozin kreatinin düzeyini değiştirmedığı ancak BUN düzeyinde artışa sebep olduğu görülmüştür (241). Türkmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada empagliflozin sonrasında hastalarda anlamlı düzeyde BUN yüksekliği de eşlik etmektedir (242). Bizim çalışmamızda da empagliflozin tedavisi sonrası BUN seviyesinde anlamlı bir yükseliş tespit edildi. Empagliflozinin bu etkisinin diüretik etkisine bağlı olarak hemokonsantrasyona bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Empagliflozin sonrasında ise başlangıç vizitine göre kreatinin düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Erkeklerde kadınlara göre kas kütlesi fazla olduğundan kreatinin daha yüksek değerlerde olması beklenmektedir. Bizim çalışmamızda da kreatinin erkek hastalarda kadın hastalardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12 haftalık dapagliflozin kullanımı sonrası anlamlı hematokrit yüksekliği saptanmıştır (243). Bizim hastalarımızda empagliflozin tedavisinden sonra hemoglobin ve hematokrit değerlerinde minimal yükseliş görülmüş olup anlamlı bir yükseliş saptanmamıştır. Diyabet tanılı hastalarda proksimal tübüllerde aşırı glukoz Emilimi nedeniyle tübüllerde var olan iş yükü artış gösterir ve artan oksijen ihtiyacı sebebiyle tübülointerstisyel hipoksiye ortaya çıkar. Tübülointerstisyel hipoksi neticesinde renal tübülleri çevreleyen nöral krest kökenli fibroblastlarda fonksiyon kaybı gözlenir ve fibroblastlardan eritropoetin üretimi bozulma gerçekleşir. SGLT2 inhibitörleri, proksimal tübüllerdeki iş yükünü azaltıcı etki mekanizması ile tübülointerstisyel hipoksiyi iyileştirici etki sağlar. Böylece fibroblastların normal eritropoetin üretimine devam etmesini sağlanmış olur. Yani SGLT2-i, son dönem böbrek hastalığına sebep olan tübülointerstisyel hipoksi ve oksidatif stresi önleyerek renoprotektif etkisi olan bir ajandır. SGLT2-i'nin tübülointerstisyel hipoksiyi azaltıcı etkisi, hemoglobin/hematokrit değerlerinde yükselişe neden olması tıpkı tübüloglomerüler feedback mekanizması ile glomerüler hiperfiltrasyonu önlemesi gibi SGLT2-i'nin renoprotektif etkileri arasında olduğu düşünülmektedir (244). SGLT2-i kullanan Tip 2 DM tanılı bireylerdeki hematokrit

düzeyindeki yükselme tübülointerstisyel hasarın düzelmesinin bir belirteci olarak gösterilebilir (245).

SGLT2 inhibitörlerinin Tip 2 DM tanılı bireylerde kardiyovasküler(KV) sonuçlarının ilk ortaya konduğu çalışma EMPAREG OUTCOME çalışmasıdır. KV hastalık riski yüksek Tip 2 DM olan standart tedavi altındaki 7020 hastanın dahil edildiği ve empagliflozin alan gruplar (10 mg grubu ve 25 mg grubu) ile plasebo KV sonuçlar açısından karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiştir. Medyan tedavi süresi 2.6 yıl, medyan takip süresi 3.1 yıldır. EMPA-REG Çalışmasında, empagliflozin tedavisi altındaki bireylerde; KV ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (MI) veya nonfatal inme bileşik sonlanım noktasında empagliflozinin plaseboya göre non-inferiyor olduğu, superiyorite analizinde de plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca EMRA-REG OUTCOME çalışmasının subanalizinde, empagliflozin tedavisi sırasında hematokritin artmasının kardiyovasküler ölümün azaltılmasıyla en güçlü ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir (246). Kalp yetmezliği bulunan hastalar, ekstraselüler sıvı birikimi ve volüm yüküne bağlı, hidropik dekompanzasyon ve hospitalizasyon açısından risk altındadır (247). Yapılan çalışmalar SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı bu riski azalttığını göstermektedir, tip 2 diyabetli ve kardiyovasküler hastalıkların farklı evrelerinde olan bireylerde güvenli ve etkili bir şekilde tercih edilebilirler (248, 249). Erkeklerde hemoglobin ve hematokrit değerlerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da hemoglobin ve hematokrit beklenildiği gibi erkeklerde daha yüksek saptanmıştır.

İnsülin direncinin CRP düzeyini arttırdığı pek çok çalışma ile tanımlanmıştır (250, 251). CRP'nin sağlıklı bireylerdeki değeri ise ortalama 0.8 mg/L'dir (252). Bizim çalışmamızda diyabetli hastalarda CRP ortalaması 8.2 mg/L olup literatürle uyumlu olarak yüksek bulunmuştur (6, 253). Empagliflozin tedavisi sonrası CRP ortalamasında düşüş olsa da (6.0 mg/L) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızdaki kadınların CRP ortalamaları erkeklere göre yüksek olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Yapılan bir çalışmada HbA_{1c} düzeyi arttıkça ferritin düzeyinde artış görülmüştür (253). Mazer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada empagliflozin verilen

grupta ferritin seviyesi anlamlı şekilde azalmıştır (190). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde empagliflozin tedavisi sonrasında ferritininde anlamlı bir düşüş görüldü.

6. SONUÇ

SGLT2 inhibitörleri DM medikal tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ajanlardır. Empagliflozin de ülkemizde kullanılan SGLT2 inhibitörlerinden biridir. Bu çalışma, bir SGLT2 inhibitörü olan Empagliflozin'in lipid parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Bazı klinik çalışmalarda SGLT2 inhibitörlerinin lipid seviyelerinde değişikliğe sebep olduğu ile ilgili gözlemler vardır. Retrospektif olarak düzenlenmiş bu çalışmada empagliflozin tedavisi sonrası glisemik kontrol göstergesi olarak kabul edilen açlık plazma glukozu, HbA_{1c}, lipid profili ve Ferritin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır. Saptanan bu sonuç, empagliflozin kullanan Tip 2 DM hastalarında insülin etkisinden bağımsız yeni bir tedavi seçeneği sunmaktadır. İdrarda glukoz atılımını artırarak açlık plazma glukozu, tokluk plazma glukozu ve HbA_{1c} düzeyini düşürmektedir.

2021 ESC kılavuzunda diyabet tanılı bireylerde kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmak için SGLT2 inhibitörlerini tavsiye etmektedir. Yine aynı kılavuzda ilaç kullanmayan aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya yüksek/çok yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan Tip 2 DM hastalarında metforminden bile önce ilk tercih olarak SGLT2-i önerilmektedir. ADA 2020 diyabet kılavuzunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı ve kronik böbrek hastalığı olanlarda yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisinden sonra ikinci seçenek olarak önerilmektedir. Bu sonuçlar SGLT2 inhibitörlerinin özellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörleri bulunan diyabet tanılı hastalarda rahatlıkla kullanılabileceğini, kardiyoprotektif etkileriyle tercih edilebilecek ajanlar olduğunu ortaya koymaktadır.

1. Çalışmamız kohort çalışması olup kısa süreli, retrospektif ve nispeten küçük bir çalışmadır.

2. Hasta grubumuzda bazı hastalar uzun yıllar anti lipid tedavi almakta iken bazıları ise anti lipid tedavi tedavi kullanımı bulunmamaktaydı.
3. Çalışmamız prospektif bir çalışma olmaması nedeniyle hastaların yaşam tarzı değişikliklerine ve tedaviye uyumları net değerlendirilememiştir.
4. 12 haftalık tedavi süresince yapılan değerlendirmede çalışmaya katılan hastaların lipid profilinde anlamlı düşüklük saptanılmış olup, bu durum kardiyovasküler hastalıları olan riskli diyabetik bireylerde tedavide göz önünde bulundurulması gereken bir sonuç olarak ortaya çıkmaktadır.



KAYNAKÇA

1. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
2. Satman, I., S. Imamoglu, and C. Yilmaz, A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. Diabetes Res Clin Pract, 2012. 98(1): p. 75-82.
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010; 87: 4-14.
4. IDF Diabetes Atlas. IDF Diabetes Atlas. 8th Edition: International Diabetes Federation: 2017.
5. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic Control From 1988 to 2000 Among U.S. Adults Diagnosed With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27:17–20.
6. De Rooji SR et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. Diabetes Care 2009;32(7):1295–1301.
7. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care.2009 Jan; 193-203.
8. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020;81-91.
9. Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. Current Medical Research and Opinion. 2009;25(3):671-81.
10. Willson TM, Lambert MH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: from gamma and metabolic disease. Annu Rev Biochem 2001;70:342-367.
11. API of textbook MEDICINE, Part 9, chapter 1, 457, Epidemiology and Basic Considerations of Diabetes, A.Ramachandran and C.Snehalatha.
12. Zappas, M.P., Gentes, M., Walton-Moss, B. (2017), Use of incretin therapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus, J Nurse Pract, 13(6), 418-424.

13. Rewers M, Norris JM, Eisenbarth GS, et al. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Autoimmun* 1996;9:405-410.
14. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013;13 (3): 368-70.
15. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. Sequence of the human insulin gene. *Nature*. 1980;284 (5751): 26-3.
16. Satman, İ. ve ark. TURDEP-2 ön sonuçları. Erişim:(http://cdn.istanbul.edu.tr/statics/istanbultip.istanbul.edu.tr/wpcontent/uploads/attachments/021_turdep.2.sonucularinin.aciklanmasi.pdf) Erişim tarihi: 28.02.2020.
17. Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases*. 2016;1(1):3.
18. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
19. Çetinkalp Ş. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2010;3(2):51-58.
20. Yılmaz, Feride Taskin, et al. The Association Between Healthy Lifestyle Behaviors and Knowledge Levels About Cardiovascular Disease Risk Factors in People with Type 2 Diabetes/Journal of Education and Research in Nursing 15.2(2018): 63-71.
21. Satman İ, İ.Ş., Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçay N, et al. (Eds). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları.
22. Güvener N. *Diabetes Mellitus*. Ünal S (editör), *Cecil Textbook of Medicine*, 22.baskı, Güneş Kitabevi Ltd. 2006; 1425-1437.
23. Yki-Jaervinen H. Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. In: Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes*, 3rd Ed, Oxford: Blackwell Science, 2003;Ch. 22. p22.1-22.19. .
24. Candegir Y, Temel Y, Şazi İ. Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. 1.baskı. Gri Tasarım Ankara; 2010. 37-46.
25. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S16-21.

26. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2014;122(07):384-6.
27. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020; 21.
28. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2014. s:341-363.
29. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy:an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2013;98 s:4227-4249.
30. Baekkeskov S, Neilsen JH, Marner B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A: Autoantibodie sinnewly diagnoseddiabetic children withimmuno precipitate humanpancreatic isletcel lproteins. *Nature*1982;298 s:167-169.
31. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40(9):899-909.
32. URAL A. Gestasyonel diabetes mellitus ve sağlıklı yaşam biçimi davranışları. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;6(2):120.
33. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Carein Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Supplement 1):S14-S31.
34. McPhee SJ, P.M.a.T.L.,Current Medical Diagnosis &Treatment 2010. McGraw-Hill Medical, New York, 2010.
35. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020;27-28.
36. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020; 15.
37. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335–43.
38. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O’Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991;6(6):495–502.
39. Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: cellular dehydration and the serum sodium concentration. *Ann Intern Med* 1989;110(11):855–7.

40. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)* 1972;51(2):73-94.
41. Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. Ketotic hyperosmolar coma. *Lancet Lond Engl* 1973;2(7830):635-9.
42. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):340-51.
43. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2011;28(5):508-15.
44. Kamel KS, Oh MS, Halperin ML. L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes, 2020, emphasis on biochemical and metabolic basis. *Kidney International*. ve 97(1):75-88.
45. Salvatore T, Pafundi PC, Marfella R, Sardù C, Rinaldi L, Monaco L, et al. Metformin lactic acidosis: Should we still be afraid? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019:107879.
46. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. 202019:S147-162.
47. Adroge HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1989;262:2108-13. .
48. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with “conventional” insulin therapy. *Arch Intern Med* 1977;137:1377-80. .
49. Butkiewicz EK, Leibson CL, O’Brien PC, et al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 1995;18:1187-90. .
50. Umpierrez GE, Latif K, Stoevers J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117:291-6. .

51. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687–93. .
52. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990;150:589-93. 2. .
53. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-7.
54. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2016;39:1230–40.
55. Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. *Cardiol Rev* 2011;19(2):60–5.
56. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes care.* 2003;26(6):1902-12.
57. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(5):1845-59.
58. Yale J-F, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Canadian journal of diabetes.* 2018;42:S104-S8.
59. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. *Current diabetes reviews.* 2017;13(1):3-10.
60. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36. .
61. American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:573-9.
62. Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM; Joslin's Diabetes Mellitus 14th Edition, 2005(a); 332-40.

63. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1433–37.
64. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumethal HT. An autopsy of cerebrovascular accident in diabetes mellitus, *Circulation* 1962; 25:663–73.
65. Kreines K, Johnson E, Albrink M, et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:235-43. .
66. Abbot RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, *AJM* 1990; 88:376–81.
67. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance. UK Prospective Study Group. *Diabetologia*. 1991; 34(4): 877-90.
68. Simo-Servat O, Hernandez C, Simo R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):211-7.
69. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6).
70. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. 2020:S172-173.
71. Yavuzer S. Diyabetik Nefropati. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2015;6(1):33-7.
72. Atasoy A, Atay A, Ahbab S, Hanedar M, Yenigün M. Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. *Haseki Tıp Bülteni*. 2015;53:16-9.
73. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22 Suppl 1:3-15.
74. Ivanac-Janković, R., Lovčić, V., Magaš, S., Šklebar, D., & Kes, P. (2019). The Novella About Diabetic Nephropathy. *Acta Clinica Croatica*, 54(1), 83-91. .
75. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. *Acta Medica*. 2004;35(1):12-7.
76. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. 2020:S175.

77. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, Brenner BM. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989;36(4):526–36.
78. Fliser D, Wagner K-K, Loos A, Tsikas D, Haller H. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN* 2005;16(4):1135–40.51.
79. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412–9.
80. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Carstensen B, Parving H-H. Improved survival in patients obtaining remission of nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004;66(3):1180–6.
81. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1999;34(2):308–14.
82. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001;60(1):277–83.
83. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY: Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 289:3273– 3277, 2003.
84. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861–869, 2001.
85. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-convertingenzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456–1462, 1993 .
86. Remuzzi G, Macia M, Ruggenti P: Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 17:S90–S97, 2006 .
87. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist

- irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851–860, 2001.
88. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870–878, 2001.
89. HOPE: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 355:253–259, 2000.
90. Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, van Eijk JT: The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 14:1445–1453, 1999.
91. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:627–632, 1996.
92. Williams G, Pickup JC (editors). *Handbook of diabetes*. 3rd edition. Blackwell Publishing, 2004.
93. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):41.
94. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D;Diabeticneuropathies:a statement by the American Diabetes Association.*Diabetes Care*.2005 Apr;28(4):956-62.doi:10.2337/diacare.28.4.956.PMID:15793206.
95. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. DiabeticPeripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018;40(6):828-49.
96. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al.Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
97. Cakici N, Fakkal TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2016;33(11):1466-76.
98. Pop-Busui, R.,Evans, G.,Gerstein,H.,Fonseca,V.,Fleg, J.,&Hoogwerf,B. et al.(2010).Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action

to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial. *Diabetes Care*, 33(7), 1578-1584. doi:10.2337/dc10-0125.

99. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. (2018). *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S124-S138. doi: 10.2337/dc19-s011.

100. Tesfaye, Solomon, et al. "Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments." *Diabetes care* 33.10 (2010): 2285-2293.

101. Jamesson JL. *Harrison Endokrinoloji*. çeviri editörü Akçay T. Nobel Tıp Kitabevi-İstanbul 2013. p.282-3.

102. Morey-Vargas OL, Smith SA. BE SMART: strategies for foot care and prevention of foot complications in patients with diabetes. *Prosthet Orthot Int*. 2015;39:48–60.

103. Hingorani et al. The management of diabetic foot: a clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J vasc surg* 63.2/2016: 3s-21s.

104. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54:e132.

105. Abbas ZG, Archibald LK. Challenges for management of the diabetic foot in Africa: doing more with less. *Int Wound J*. 2007;4:305–13.

106. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981;2(2):64–122.

107. DAVIES, Melanie J., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2018, 61.12: 2461-2498.

108. Imran, S. Ali, Remi Rabasa-Lhoret, and Stuart Ross. "Targets for glycemic control." *Canadian journal of diabetes* 37 (2013): S31-S34.

109. 76. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. 2020:S47.

110. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
111. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Int Med* 1993;118:577-81.
112. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
113. Progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
114. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
115. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008;358:2560-72.
116. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Eng J Med* 2005;353:2643-53.
117. Ohkubo Y et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin pract* 1995;28:103-17.
118. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:881-5.

119. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865.
120. TÜRK DİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019.
121. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study *Lancet*. 2008 May 24;371 (9626): 1783-9. doi: 10.1016/S0140-6736 (08)60766-7.
122. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 (Suppl 1)<https://doi.org/10.2337/dc21-Sint>.
123. Garber, Alan J., et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2018 executive summary. *Endocrine practice* 24.1(2018):91-121.
124. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065-2079.
125. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020S:83-84.
126. Colberg, Sheri R., et al. "Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement." *Diabetes care* 33.12 (2010): e147-e167.
127. Aguilar-Ryan L, Bryan J, Nakazaki M. Of mice and men: KATP channels and insulin secretion. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:47-68.
128. Miki T, Nagashima K, Seino S. The structure and function of the ATP sensitive potassium channels. *Endocr Rev* 1999;20:101-135.
129. Aschcroft FM. Mechanism of the glycaemic effects of sulfonylureas. *Horm Metb Res* 1996;28:456-463).
130. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998;47:345-351.

131. Hu S, Wang S, Fanelli B, et al. Pancreatic β -cell KATP channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:444-445.
132. Kahn SE, McCulloch DK, Porte D Jr. Insulin secretion in normal and diabetic humans. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, eds. *International textbook of diabetes mellitus*, 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1997:337.
133. Lebovitz HE, Melander A. Sulfonylureas: basic aspects and clinical use. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, eds. *International textbook of diabetes mellitus*, 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1997:817.
134. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev* 1999;7:139-153.
135. Burge MR, Sood V, Sobhy TA, et al. Sulphonylureas-induced hypoglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a review. *Diabetes Obes Metab* 1999;1:199-206.
136. Jennings AM, Wilson RM, Ward JD. Symptomatic hypoglycemic agents. *Diabetes Care* 1989;18:163-183.
137. Hanefeld M, Dickinson S, Bouter KP, et al. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000;23:202-207.
138. Levien TL, Baker DE, Campbell RK, et al. Nateglinide therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001;61:1625-1660.
139. Draeger KE, Wemicke-Panten K, Lomp H-J, et al. Long term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996;28:419-425.
140. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Protection from type 2 diabetes persists in the TRIPOD cohort eight months after stopping troglitazone. *Diabetes* 2001;50:(Suppl2):327PP(abst.).
141. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care* 1999;22:1347-1353.
142. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;6:453-458.

143. Willson TM, Lambert MH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: from gamma and metabolic disease. *Annu Rev Biochem* 2001;70:342-367.
144. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:239-264.
145. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Lipscombe L, Booth G, Butalia S, et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Can J Diabetes* 2018;42:S88–S103.
146. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 28: 1083–1091, 2005.
147. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020S:86-88.
148. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 49: 2564–2571, 2006.
149. Goldstein B, Feinglos M, Lunceford J, et al.: Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 1979–1987, 2007.
150. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Temd Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu (2020). S95-97.
151. Satman İ, İ.Ş., Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçay N, et al. (Eds). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Yayınları* Ankara, BAYT Matbaacılık 2017. 9.Baskı.
152. Dailey, George, et al. "Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes." *Diabetes care* 27.10 (2004): 2363-2368.
153. Tsui, E., Barnie, A., Ross, S., Parkes, R., & Zinman, B. (2001). Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes care*, 24(10), 1722-1727.
154. Wium-Andersen, I. K., Osler, M., Jørgensen, M. B., Rungby, J., & Wium-Andersen, M. K. (2019). Antidiabetic medication and risk of dementia in patients

with type 2 diabetes: a nested case-control study. *European journal of endocrinology*, 181(5), 499-507.

155. Ehrenkranz, J. R., Lewis, N. G., Ronald Kahn, C., & Roth, J. (2005). Phlorizin: a review. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 21(1), 31-38.

156. White Jr, John R. "Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition." *Clinical Diabetes* 28.1 (2010): 5-10.

157. Neal, Bruce, et al. "Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 377.7 (2017): 644-657.

158. ZINMAN, Bernard, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373.22: 2117-2128.

159. Stumvoll, M., et al. "Renal glucose production and utilization: new aspects in humans." *Diabetologia* 40.7 (1997): 749-757.

160. Duran, Cevdet. "A New Alternative In The Treatment Of Type 2 Diabetes: Sodiumglucose co-Transporter-2 Inhibitors." *Selcuk Medical Journal* 30.Ek (2014): 8-14.

161. Triplitt, Curtis L. "Understanding the kidneys' role in blood glucose regulation." *American Journal of Managed Care* 18.1 (2012): S11.

162. Rieg and Vallon (2018) *Diabetologia* DOI 10.1007/s00125-018-4654-7 © 2016 Taylor & Francis Ltd (<http://www.tandfonline.com>). Adapted with permission from Song et al.

163. Washburn, William N. "Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2." *Journal of medicinal chemistry* 52.7 (2009): 1785-1794.

164. Kanai, Yoshikatsu, et al. "The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose." *The Journal of clinical investigation* 93.1 (1994): 397-404.

165. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51(5): 1145-1149.

166. Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: the Star in the Treatment of Type 2 Diabetes?. *Diseases*. 2020;8(2):E14. Published 2020 May 11. doi:10.3390/diseases8020014.
167. DeFronzo, Ralph A., et al. "Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes." *Diabetes care* 36.10 (2013): 3169-3176.
168. Norton, Luke, et al. "Sodium-glucose co-transporter (SGLT) and glucose transporter (GLUT) expression in the kidney of type 2 diabetic subjects." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 19.9 (2017): 1322-1326.
169. Neuen, Brendon L., et al. "SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis." *The lancet Diabetes & endocrinology* 7.11 (2019): 845-854.
170. Jardine, Meg J., et al. "Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: a secondary analysis of the CREDENCE randomized trial." *Journal of the American Society of Nephrology* 31.5 (2020): 1128-1139.
171. Takahara, M.; Shiraiwa, T.; Matsuoka, T.A.; Katakami, N.; Shimomura, I. Ameliorated pancreatic beta cell dysfunction in type 2 diabetic patients treated with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin. *Endocr. J.* 2015, 62, 77–86.
172. Polidori, D.; Mari, A.; Ferrannini, E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetol.* 2014, 57, 891–901.
173. Saisho, Y. Changing the concept of type 2 diabetes: Beta cell workload hypothesis revisited. *Endocr. metab. immune disord. drug targets* 2019, 19, 121–127.
174. Sheu, Wayne Huey-Herng, et al. "Use of SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity: an Asian perspective and expert recommendations." *Diabetes & metabolism journal* 44.1 (2020): 11-32.
175. Vasilakou, Despoina, et al. "Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis." *Annals of internal medicine* 159.4 (2013): 262-274.
176. Hayashi, Toshiyuki, 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" *Cardiovascular diabetology* 16.1(2017):1-13.

177. Nauck, Michael A. "Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes." *Drug design, development and therapy* 8 (2014): 1335.

178. Çavuşoğlu, Yüksel, et al. "Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure therapy." *Turk Kardiyol Dern Ars* 48.3 (2020): 330-354.

179. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2.

180. Ferdinand, Keith C., et al. "Antihyperglycemic and blood pressure effects of empagliflozin in black patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension." *Circulation* 139.18 (2019): 2098-2109.

181. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization?. A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:479–87.

182. Verma S. Potential mechanisms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor-related cardiovascular benefits. *Am J Cardiol* 2019;124(Suppl. 1):S36–44.

183. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, Striepe K, Ott C, Schneider MP, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:5.

184. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306.

185. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, Fiolet JW, Stienen GJ, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 2017;60:568–73.

186. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3:575–87.

187. Voros G, Ector J, Garweg C, Droogne W, Van Cleemput J, Peersman N, et al. Increased cardiac uptake of ketone bodies and free fatty acids in human heart failure and hypertrophic left ventricular remodeling. *Circ Heart Fail* 2018;11: e004953.
188. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study?. A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115–22.
189. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:853–62.
190. Mazer, C. David, et al. "Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease." *Circulation* 141.8 (2020): 704-707.
191. Scheen, André J. "SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance." *Current diabetes reports* 16.10 (2016): 1-11.
192. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe?. *Postgrad Med* 2018;130:72–82.
193. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4365.
194. Cahn, Avivit, et al. "Efficacy and safety of dapagliflozin in the elderly: analysis from the DECLARE–TIMI 58 study." *Diabetes Care* 43.2 (2020): 468-475.
195. Kalaitzoglou E, Fowlkes JL, Popescu I, Thrailkill KM. Diabetes pharmacotherapy and effects on the musculoskeletal system. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;35:e3100.
196. Ndefo UA, Anidiobi NO, Basheer E, Eaton AT. Empagliflozin (Jardiance): A Novel SGLT2 Inhibitor for the Treatment of Type-2 Diabetes. *P T.* 2015;40 (6):364-8.
197. Seman L, Macha S, Nehmiz G, Simons G, Ren B, Pinnetti S, et al. Empagliflozin (BI10773), a Potent and Selective SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013;2 (2):152-61.

198. Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007;8 (4):285-92.
199. Roden, Michael, 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." *The lancet Diabetes & endocrinology* 1.3 (2013): 208-219.
200. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19 (1):43-53.
201. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373 (22):2117-28.
202. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:28.
203. Barnett, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2.5(2014): 369-384.
204. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of aortic stiffness in high-risk type 2 diabetic patients: the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Diabetes Care*. 2013;36 (11):3772-8.
205. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. *Diabetes Care*. 2014;37 (3):867-75.
206. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017;136 (17):1643-58.
207. Kosiborod, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT2-i versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users SGLT2-i) *circulation* 136.3(2017): 249-259.

208. American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43 (Suppl1):S98-S110.
209. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019.
210. Maddox, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced EF: a report of ACC Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 77(6)(2021):772-810.
211. IDF Diabetes Atlas. 10th Edition: International Diabetes Federation: 2021.
212. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1.
213. HUANG, Jia-xin; LIAO, Yun-fei; LI, Yu-ming. Clinical features and microvascular complications risk factors of early-onset type 2 diabetes mellitus. *Current medical science*, 2019, 39.5: 754-758.
214. N. İMANİVA and Ş. ÇETİNKALP, "We Evaluated Hundred Percent of Type 2 Diabetes Cases Which Were Registered in Diabetes Polyclinics; The Insulin is Our Rescuer," *Turkish J. Diabetes Obes.*, vol. 1, no. 2, pp. 87–91, 2017.
215. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman M, Drexel H. Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2017.
216. Papadopoulos, A. A., Kontodimopoulos, N., Frydas, A., Ikonomakis, E., & Niakas, D. (2007). Predictors of health-related quality of life in type II diabetic patients in Greece. *BMC Public Health*, 7(1), 1-9.
217. Polonsky, W. H., Fisher, L., Hessler, D., Bruhn, D., & Best, J. H. (2011). Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13(2), 144-149.
218. Sonmez, Alper, et al. "Turkish nationwide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMD study)." *Diabetes research and clinical practice* 146 (2018): 138-147.

219. Zhang, Yu-Qing, et al. "A nationwide assessment of blood pressure control and the associated factors in Chinese type 2 diabetes mellitus patients." *The Journal of Clinical Hypertension* 21.11 (2019): 1654-1663.
220. Oğuz, A. (2018). The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: PURE Turkey. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir*, 46(7), 613-623.
221. McGurnaghan, S., et al. "Cardiovascular disease prevalence and risk factor prevalence in Type 2 diabetes: a contemporary analysis." *Diabetic Medicine* 36.6 (2019): 718-725.
222. Erdoğan, G., and S. Koloğlu. "Endokrinoloji Temel ve Klinik" (2005): 785-805.
223. Tietz textbook of clinicalchemistry. Carl A.Burtis,Ph.D.EdwardR.Ashwood,M.D.Third Edition.2003.790-796.
224. Braunwald ER, Fauci A, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (2003). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2019-2025, New York.
225. Higgins, Paul J., Robert L. Garlick, and H. Franklin Bunn. "Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells: role of glucose permeability." *Diabetes* 31.9 (1982): 743-748.
226. Schwartz, Stanley S., and Intekhab Ahmed. "Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors: an evidence-based practice approach to their use in the natural history of type 2 diabetes." *Current Medical Research and Opinion* 32.5 (2016): 907-919.
227. Nauck, M. A. "Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1335–80."
228. Katsuyama, Hisayuki, et al. "Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes: a chart-based analysis." *Journal of Clinical Medicine Research* 8.3 (2016): 237.
229. Yanai, Hidekatsu, et al. "Effects of six kinds of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on metabolic parameters, and summarized effect and its correlations with baseline data." *Journal of clinical medicine research* 9.7 (2017): 605.
230. Karahan, İrfan, A. L. P. Çağar, and Aşkın Güngüneş. "Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri." *Ortadoğu Tıp Dergisi* 10.3 (2018): 381-385.

231. Assmann, Gerd, and Helmut Schulte. "The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease." *American heart journal* 116.
232. Liu, Jian, et al. "Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes." *Diabetes care* 28.8 (2005): 1916-1921.
233. Cha, Seon-Ah, et al. "A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes." *Lipids in health and disease* 16.1 (2017): 1-8.
234. Ferrannini, Ele, et al. "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* 33.10 (2010): 2217-2224.
235. Luconi, et al. Which is the main molecular target responsible for the cardiovascular benefits in the EMPA-REG OUTCOME trial? A journey through the kidney, the heart and other interesting places. *Nutrition, Metabolism and CVD* 26.12(2016):1071-1078.
236. Gupta, Rajeev, et al. "Gender differences in 7 years trends in cholesterol lipoproteins and lipids in India: Insights from a hospital database." *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 20.2 (2016): 211.
237. Kim, Hye Jin, et al. "Gender difference in the level of HDL cholesterol in Korean adults." *Korean journal of family medicine* 32.3 (2011): 173.
238. Guetta, Victor, and Richard O. Cannon III. "Cardiovascular effects of estrogen and lipid-lowering therapies in postmenopausal women." *Circulation* 93.10 (1996): 1928-1937.
239. Nannipieri, Monica, et al. "Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study." *Diabetes care* 28.7 (2005): 1757-1762.
240. Xu, Liang, and Tsuguhito Ota. "Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization." *Adipocyte* 7.2 (2018): 121-128.

241. Yoshimoto, Takuo, et al. "Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes." *Journal of Investigative Medicine* 65.7 (2017): 1057-1061.
242. Kurban, A. E. (2020), 1 Ocak- 24 Eylül 2019 Tarihleri Arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde Empagliflozin Başlanan Hastaların Monoosit/HDL ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Tedavi Öncesi Ve Sonrası Mukayese Edilmesi Tıpta uzmanlık tezi İstanbul.
243. List, James F., et al. "Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes." *Diabetes care* 32.4 (2009): 650-657.
244. Ito M, Tanaka T. The Anticipated Renoprotective Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors *Intern Med.* 2018 Aug 1; 57(15): 2105–2114. Published online 2018 Feb 28.
245. Sano, Motoaki, et al. "Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys." *Journal of clinical medicine research* 8.12 (2016): 844.
246. —.
247. Merrill A, Cargill W. Forward failure; the mechanism of cardiac edema formation in subjects with normal or high cardiac outputs. *The Journal of Clinical Investigation.* 1947;26(6):1190.
248. Davies, Michael J., et al. "Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes based on history of cardiovascular disease or cardiovascular risk factors: a post hoc analysis of pooled data." *Cardiovascular diabetology* 16.1 (2017): 1-10.
249. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(22):2117-28.
250. Kern, Philip A., et al. "Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance." *American journal of physiology-endocrinology and metabolism* (2001).
251. Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*, 286(3), 327-334.

252. ayakar, A. (2019). Sedimentasyon & CRP-Geçmiřten Geleceęe. Ege Tıp Bilimleri Dergisi, 2(2), 85-96.
253. Karasakal, S. (2020). Tip 2 Diyabetes mellitus hastalarında diyabet regülasyonu ve diyabet yaşı ile hastanın kırılğanlığının bir göstergesi olan yürüme hızı arasındaki ilişki. İstanbul. s. 37.
254. Yılmaz MT. Tip 1 Diabetes Mellitus. İmamoğlu ř. Diabetes Mellitus 2009 Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı, İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2009;11-36.
255. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Temd Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu (2020). S95-97.
256. Goessling, Wolfram, et al. "Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease." Gastroenterology 135.6 (2008): 1935-1944.