



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAPISAL KALP HASTALIĞI OLMAYAN TİP-2
DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SGLT-2
(SODYUM-GLUKOZ KOTRANSPORTER 2)
İNHİBİTÖRLERİNİN SİKLOFİLİN-A İLİŞKİLİ
KARDİYAK REMODELLİNGE ETKİSİ**

**Dr. Furkan KILIÇ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gamze AKKUŞ**

ADANA-2023



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YAPISAL KALP HASTALIĞI OLMAYAN TİP-2
DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SGLT-
2(SODYUM-GLUKOZ KOTRANSPORTER 2)
İNHİBİTÖRLERİNİN SİKLOFİLİN-A İLİŞKİLİ
KARDİYAK REMODELLİNGE ETKİSİ**

**Dr. Furkan KILIÇ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gamze AKKUŞ**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum, eğitim sürecimde ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, yönder ve öğretmenim Doç. Dr. Gamze AKKUŞ'a, bu süreçte yol gösterip destek olan Uzm. Dr. Fulya ODABAŞ'a, Kardiyoloji Bilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Abdulkadir İLTAŞ'a, Doç. Dr. Rabia AKILLI'ya, Tıbbi Biyokimya Bilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Yusuf DÖĞÜŞ'e, Öğr. Gör. Dr. Gülçin DAĞLIOĞLU'na, Prof. Dr. Tamer Cevat İNAL'a uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bekir Tamer TETİKER'e, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İbrahim KARAYAYLALI'ya ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görevli tüm öğretim üyelerine, beraber çalıştığım değerli iç hastalıkları hemşire ekibimize ve tüm klinik personelimize, bu süreçte iyi ve zor günlerde hep yanımda olan, tecrübe ve bilgi paylaşımı yaptığım ve kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm asistan ve uzman hekim arkadaşlarıma, tez yazma sürecimde stresime ortak olan, yolumu aydınlatan, her zorlukta yanımda olan, hayatıma girdiği andan itibaren yaşamımı güzelleştiren, dünyalar güzeli biricik eşim Burcu Kılıç'a ve bir gülüşüyle hayata motive eden canım oğlum Mehmet'ime, sevgi ve destekleri ile bugünlere gelmemde büyük payı olan anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Furkan KILIÇ

Adana, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DM Tanımı	2
2.2. DM Epidemiyolojisi	2
2.3. DM Tanı Kriterleri.....	2
2.4. DM Etiyolojik Sınıflaması.....	3
2.5. Tip 2 DM	4
2.5.1. Tip 2 DM Fizyopatolojisi	4
2.5.2. Tip 2 DM Kliniği	4
2.5.3. Tip 2 DM Komplikasyonları.....	4
2.5.3.1.Akut Komplikasyonlar.....	5
2.5.3.2. Kronik Komplikasyonlar	7
2.5.3.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar	7
2.5.3.2.2. Mikrovasküler komplikasyonlar	7
2.5.4. Tip 2 DM Tedavisi.....	8
2.5.4.1. Tip 2 DM’de yaşam tarzı değişikliği	8
2.5.4.2. Tip 2 DM’de beslenme tedavisi	9

2.5.4.3. Tip 2 DM’de Egzersiz Tedavisi.....	9
2.5.4.4. Tip 2 DM’de Medikal Tedavi.....	9
2.6. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri	11
2.6.1. SGLT2i Etki Mekanizması	11
2.6.2. SGLT2i’lerin Avantajları.....	13
2.6.3. SGLT2i’lerinin Dezavantajları	14
2.6.4. SGLT2i’lerin Kontrendikasyonları.....	14
2.7. CypA’nın Tanımı ve Etkileri	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Hasta Seçimi	17
3.2. Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi	18
3.3. Ekokardiyografik İnceleme.....	18
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	18
4. BULGULAR.....	20
4.1. Tanıtıcı Özellikler	20
4.2. İlaç Tipleri İle İlgili Parametreler Arasındaki Farklılıklar.....	24
4.3. CypA İle İlgili Parametreler Arasındaki İlişkiler	27
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	33
7. KAYNAKLAR	35

TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.....	3
Tablo 2. Diyabette akut (metabolik) komplikasyonlar	5
Tablo 3. Diyabette kronik komplikasyonlar	5
Tablo 4. Oral antidiyabetik ajanlar.....	10
Tablo 5. Diyabette glisemik kontrol değerler	10
Tablo 6. İnsülin tipleri	11
Tablo 7. SGLT2i ve kullanım dozları.....	11
Tablo 8. Demografik bulgular	20
Tablo 9. Hastaların CypA, PAG ve HbA1C değerlerinin tedavi ve 24 hafta bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	21
Tablo 10. Hastaların Eko bulgularının tedavi ve 24 hafta bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	23
Tablo 11. Demografik bulgular ile ilaç tipleri arasındaki farklılıklar	25
Tablo 12. Hastaların CypA, PAG ve HbA1c değerlerinin tedavi ve 24. hafta bulgular ile ilaç tipleri arasındaki farklılıklar	26
Tablo 13. Hastaların Eko bulgularının tedavi ve 24. hafta bulgular ile ilaç tipleri arasındaki farklılıklar	27
Tablo 14. Tedavi başlangıç Siklofilina ve 24. hafta Siklofilina değerleri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki	28

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. SGLT1 ve SGLT2 yerleşimi.....	12
Şekil 2. SGLT2 aracılığı ile glukoz emilimi	13
Şekil 3. CypA ve etkileri	16
Şekil 4. Tedavi başlangıcı ile 24. hafta değerleri arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	21
Şekil 5. Tedavi başlangıcı ile 24. hafta CypA ve HbA1c değerleri arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	22
Şekil 6. Tedavi başlangıcı ile 24. hafta PAG değerleri arasındaki farklılıkların incelenmesi	22
Şekil 7. Tedavi başlangıcı ile 24. hafta Lateral E ve Septal E değerleri arasındaki farklılıkların incelenmesi	23
Şekil 8. Kullanılan ilaç tiplerinin dağılımı	241

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: American Diabetes Association
AKS	: Akut Koroner Sendrom
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ASP	: Aspart
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BÇ	: Bel Çevresi
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
Ca	: Kalsiyum
cc	: Santimetreküüp
cm	: Santimetre
CypA	: Siklofilin A
DEG	: Declutec
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP-4i	: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri
DRP	: Diyabetik Retinopati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	:Etilendiamintetraasetik Asit
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
g	: Yer Çekimi Birimi
g/l	: Gram/Litre
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin-A
HHD	: Hiperglisemik Hiperozmolar Durum
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KÇ	: Kalça Çevresi
kg	: Kilogram
kg/m²	: Kilogram/Metrekare
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LİS	: Lispro
mg	: Miligram
mg/dl	: Miligram/Desilitre
Mhz	: Megahertz
mIU/L	: Milli-international Units Per Liter
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
mm/Hg	: Milimetre Civa
mmol/l	: Milimol/Litre
MODY	: Gençlerin Olgunluk Başlangıçlı Diyabeti
mOsm/kg	: Miliosmol/Kilogram
Na	: Sodyum
Na\H	: Sodyum\Hidrojen
Na-K ATPaz	: Sodyum-Potasyum ATPaz
NHANES	: Ulusal Sağlık Ve Beslenme İnceleme Anketi
NPA	: Nötral Protamin Aspart
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
NPL	: Nötral Protamin Lispro
OD	: Otozomal Dominant
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PG	: Plazma Glukozu
ph	: Power of Hydrogen
PWD	: Pulse Wave Doppler
PWDD	: Pulse Wave Doku Doppler
REG	: Regüler
SGLT1	: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 1

SGLT2	: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2
SGLT2-İ	: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitör
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SVH	: Serebro Vasküler Hastalık
T1DM	: Tip1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip2 Diyabetes Mellitus
TAPSE	: Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareketi
TPG	: Tokluk Plazma Glukozu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YRG	: Yüksek Risk Grubu



ÖZET

Yapısal Kalp Hastalığı Olmayan Tip-2 Diabetes Mellitus Hastalarında SGLT-2(Sodyum-Glukoz Kotransporter 2) İnhibitörlerinin Siklofilin-A İlişkili Kardiyak Remodellinge Etkisi

Amaç/Gerekeçe: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü ilaçlar diyabet tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardır. Bu çalışma sonucunda elde edilen verilerle Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 inhibitörlerinin literatürde yer edinmemiş olan Siklofilin-A ve diyabetik biyokimyasal belirteçlerle ilişkilendirilmesi, Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü kullanan hastalardaki Siklofilin-A düzeyi ve ekokardiografi eşliğinde kardiyak remodellinge etkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç/Yöntem: Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilogram, beden kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi) sistolik ve diyastolik tansiyon, vücut yağ yüzdesi kaydedildi. Labaratuvar parametrelerinden diyabetin biyokimyasal belirteçleri olan plazma açlık glukozu, HbA1c, üre, kreatinin belirteçlerine, vasküler inflamasyon belirteci olan Siklofilin-A'ya, diyabetin kardiyak vasküler hastalık belirteci olan ekokardiografi belirteçlerine bakıldı. 24 hafta sonrasında da bu belirteçlerin kontrolüne bakıldı. Kan örnekleri 8 saatlik gece açlığı sonrası istirahat halinde oturur pozisyonda venöz olarak alındı. Siklofilin-A düzeyi için kan örnekleri EDTA içeren tüplere 3 cc kan örneği toplanılıp, 30 dakika içinde 2500 g'de 7 dakika santrifüjlendi. Ayrılan plazma yeni bir tüpe aktarılıp çalışılacakları güne kadar -80°C de, biyokimyasal elisa kitiyle immünolojik test çalışılması için muhafaza edildi. Ekokardiografi incelemesinde hastalara M-mode, iki boyutlu 2D, Doppler ekokardiyografi, renkli doppler, Continue wave doppler(CWD), pulse wave Doppler (PWD), pulse wave doku Doppler (PWDD) değerlendirmeleri yapıldı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu gösteren ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventrikül sistolik fonksiyonu gösteren triküs pit anüler düzlem sistolik hareketi (TAPSE) ve sağ ventrikül S değeri, sol ventrikül diyastolik fonksiyonları gösteren Septal E, Lateral E değerleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın başlangıç ve 24.hafta bulgularına bakıldığında 24.haftada kilogram, beden kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, diastolik tansiyon değerlerinin başlangıçtaki değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görüldü(sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,006$).

Başlangıç ve 24. hafta bulgularına bakıldığında 24. haftada plazma açlık glukozu, HbA1C, Üre ve Kreatinin değerlerinin başlangıçtaki değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Tedavi başlangıç Siklofilin-A değerleri ile başlangıç parametreleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı($p>0,05$). Başlangıç ve 24.hafta bulgularına bakıldığında 24.haftada Siklofilin-A değerlerinin başlangıçtaki değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görüldü($p<0,001$). Siklofilin-A değeri ile kilogram, vücut kitle indeksi, HbA1c arasında negatif korelasyon görüldü.

Hastalara başlangıçta ve 24. haftada ekokardiografi yapıldı. 24. hafta Lateral E ve Septal E değerlerinin, tedavi başlangıç değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,044$; $p=0,013$). Hastaların 24. hafta Siklofilin-A değerleri ile sağ ventrikül S dalgası ölçümü arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu gözlenirken ($r=-0,336$); 24. haftada Siklofilin-A değerleri ile ilgili parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi($p>0,05$).

Sodyum-Glukoz Kontransporter 2 inhibitörü subgrup analizi yapıldı. Dapagliflozin ve Empagliflozin ile parametreler birebir karşılaştırıldığında ise Empagliflozin kullanan hastaların kilogram ve vücut yağ yüzdesi arasındaki değişim, Dapagliflozin kullanan hastalara göre daha fazla olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,013$; $p=0,010$). Sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, plazma açlık glukozu, HbA1c, Siklofilin-A ve ekokardiografi parametreleri üzerindeki etkileriye her iki ilaçta da benzerdi.

Sonuç: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 inhibitörü ilaçlar grup etkisi olarak kiloyu, açlık kan şekerini, tansiyonu, inflamatuvar belirteç düzeyini başlangıç seviyelerine göre düşürmüş olup Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 inhibitörü ilaçların kan şekeri regülasyonunu sağlayarak, kan basıncı regülasyonunu sağlayarak, inflamatuvar belirteci negatif yönde etkileyerek yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda kardiyak hasarlanmayı engelleyebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: HbA1c, SGLT2i, TİP2 DM, vücut ağırlığı, EKO, CypA

ABSTRACT

Effect of SGLT-2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors on Cardiac Remodelling Correlated with Cyclophilin A in Type-2 Diabetes Mellitus Patients without Structural Heart Disease

Purpose: Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor drugs have been used in the treatment of diabetes. Through the data obtained in this study, it was aimed to correlate Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors with Cyclophilin-A and diabetic biochemical markers, which had not taken place in the literature before, and to display their impact on Cyclophilin-A and echocardiography-guided cardiac remodelling in patients using Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor.

Material/Method: The demographic characteristics (age, gender, height, weight, body mass index, waist and hip circumferences), systolic and diastolic pressures and body fat percentages of the patients were recorded. Biochemical markers of diabetes, fasting plasma glucose, HbA1c, urea, creatinine markers, marker of vascular inflammation, Cyclophilin-A, marker of cardiac vascular disease, echocardiography markers were checked as laboratory parameters. These markers were checked again 24 months later. Venous blood samples were taken from the patients in sitting position while they were in relaxation period following 8 hours of fasting. 3 cc blood samples for cyclophilin-A level were taken into the tubes containing EDTA and in 30 minutes they were centrifuged for 7 minutes at 2500 g. Having been separated, the plasma was taken into a new tube and stored at -80 °C until the day when they would be measured in order to perform an immunological test with a biochemical Elisa kit. During the echocardiography examination, M-mode, two-dimensional 2D, Doppler echocardiography, coloured Doppler, Continue Wave Doppler (CWD), Pulse Wave Doppler (PWD), Pulse Wave Tissue Doppler (PWDD) evaluations were conducted. The ejection fraction which shows left ventricular systolic function, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) which shows right ventricular systolic function, right ventricular S value, Septal E and Lateral E values which show left ventricular diastolic functions were checked.

Findings: The baseline and 24th-week findings of 38 patients who were included in the study were considered and it was observed that weight, body mass index, body fat percentage, diastolic blood pressure values were statistically and significantly lower at 24th week than at baseline ($p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.006$, respectively). Similarly, fasting plasma glucose, HbA1C, urea and creatinine values were found to be statistically and significantly lower at 24th week than at baseline ($p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$, respectively).

No significant correlation was found between baseline cyclophilin-A values and baseline parameters ($p>0.05$). The baseline and 24th-week findings showed that cyclophilin-A values statistically and significantly lower at 24th week than at baseline ($p<0.001$). A negative correlation was observed between Cyclophilin-A value and weight, body mass index and HbA1c.

Echocardiography was performed to the patients at baseline and 24th week. It was found that 24th-week Lateral E and Septal E values were lower than treatment baseline values ($p=0.044$; $p=0.013$, respectively). While a negative moderate correlation was observed between 24th-week Cyclophilin-A values and right ventricular S wave measurement ($r=-0.336$); no significant correlation was found between 24th-week cyclophilin-A values and related parameters ($p>0.05$).

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor sub-group analysis was performed. When dapagliflozin and empagliflozin were compared to the parameters closely, it was determined that the change in the weight and body fat percentages of the patients who used empagliflozin was more than of the patients who used dapagliflozin ($p=0.013$; $p=0.010$, respectively). Their effects on systolic and diastolic blood pressures, fasting plasma glucose, HbA1c, Cyclophilin-A and echocardiography parameters were similar in both medication.

Conclusion: As a group effect, sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor drugs reduced the levels of weight, fasting blood glucose, blood pressure and inflammatory indicator level compared to the baseline levels. It is believed that Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor drugs would affect inflammatory indicator negatively by regulating the blood pressure level through ensuring blood glucose level and would manage to prevent cardiac damage in patients without structural heart disease.

Keywords: HbA1c, SGLT2i, Type 2 DM, body weight, ECO, CypA

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insulin hormonundaki yetersizlik ya da insülinin etkisindeki veya insülin cevabındaki bir bozukluk sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi sonucu oluşan, yüksek mortalite ve morbiditenin görüldüğü kronik bir hastalıktır.¹ Glisemik kontrol yeteri kadar sağlanamadığı durumda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.² Hastalığın uygun tedavi ile kontrol altına alınmasıyla glisemik kontrolü sağlamak, oluşabilecek komplikasyonları engellemek açısından önemlidir. SGLT2i, T2DM tedavisinde kullanılan OAD ilaç gruplarından biridir. Böbrek proksimal tübülünde SGLT2 inhibisyonuna yol açıp böbrekten glukoz geri emilimini azaltarak idrarla glukoz atılımını artırır. SGLT2i ilaçlardan empagliflozin ve dapagliflozin ülkemizde kullanılmaktadır.³ KVS açısından yüksek riske sahip T2DM hastalarında SGLT2i kullanımının kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarını azalttığı literatürde gösterilmiştir.⁴

CypA ise yüksek glikoz tarafından aktive edilen insan monositlerden salgılanan bir immünofilindir. Enflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili vasküler doku hasarının enflamatuvar bir aracısı olarak rol alır.⁵

Diyabette CypA düzeyinin yüksek bulunduğu sınırlı sayıda çalışmalarla gösterilmiştir.⁶

CypA'nın T2DM hastalarının plazmasındaki varlığı, bir hastalık belirteci olarak gösterilmesi açısından yüksek öneme sahiptir. Ayrıca hiperglisemik koşullar altında monositlerden CypA salgılandığı gösterilmiş olup T2DM ve KAH olan az sayıda hasta üzerinde yapılan ön çalışmalar, normal sağlıklı bireylere kıyasla plazma CypA düzeylerinin arttığını ortaya çıkarmıştır.⁷

Yapılan çeşitli çalışmalar CypA düzeyinin özellikle KVS hastalıkları ve T2DM ile ilişkili olabileceğine dikkat çekmiştir.^{8,9}

CypA; endotel hücresi fonksiyon bozukluğuna, damar düz kas hücresi ve fibroblast proliferasyonunu indükleyerek kardiyomiyosit hipertrofisine neden olur.¹⁰⁻¹²

Biz de çalışmamızda T2DM hastalarında SGLT2i ilaçların CypA ilişkili metabolik etki ve kardiyak remodellinge etkisini EKO eşliğinde göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DM Tanımı

DM, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insulin hormonundaki yetersizlik ya da insülinin etkisindeki veya insülin cevabındaki bir bozukluk sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi sonucu oluşan kronik ilerleyici bir metabolik bozukluktur.¹³

2.2.DM Epidemiyolojisi

DSÖ verileri diyabetin görülme sıklığının tüm dünyada giderek arttığını göstermektedir. Diyabet dünya genelinde sıkça görülen bir hastalık olmakla birlikte, gelişmiş ülkelerde oran olarak daha fazla görülmektedir. Bunun sebebinin hayat tarzı değişikliği, obezite olduğu düşünülmektedir.¹⁴

Diyabetin görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmakta olup yaşlı nüfus popülasyonundaki artışla beraber bu oranın daha da artacağı öngörülmektedir. Türkiye'nin diyabet prevalansı 2009 yılında yapılan bir çalışmanın Türkiye verilerinde %13.7 olarak saptanmış ve Türkiye'de 60 yaşının üstündeki her 3 kişiden birinin diyabet tanısı bulunduğu gösterilmiştir.¹⁵

2.3.DM Tanı Kriterleri

ADA tarafından 1997'de yayımlanmış ölçütler diyabet tanısında kullanılmaktadır.^{16,17} 1999 yılında bazı değişiklikler yapılarak DSÖ tarafından kabul edilmiştir. Hem Uluslararası IDF hem de DSÖ'nün 1999 yılındaki ölçütleri 2006 yılında yayımlanan raporlarda kabul edilmiştir.¹⁷ Diyabet ve glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.³

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*

	Aşık	İzole BAG	İzole BGT	DM BAG + BGT	YRG
APG (≥ 8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥ 6.5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

2.4.DM Etiyolojik Sınıflaması

DM başlıca T1DM ve T2DM olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak her geçen gün yapılan ve diyabetin moleküler patolojisini araştıran çalışmalarda hastalığın patogenezi daha iyi anlaşılmakta, tek gen defektleri, hiperglisemiye sebep olan faktörler arasında bağlantılar kurulmaktadır. Etiyolojik ve patolojik mekanizmalar ışığında DM bazı gruplara sınıflandırılabilir. Sınıflandırılmış olan bu gruplar başlıca Tip 1, Tip 2, sekonder ve 6 monogenik diyabeti de içeren diğer tipler ve gestasyonel DM'dir.¹⁸

T1DM, pankreatik beta hücrelerinin otoimmün süreçle yıkılması nedeniyle meydana gelmektedir. Bu hastalarda büyük oranda insülin yokluğu mevcut olup bu nedenle ketoasidoz denilen, yaşamı tehdit eden bir durumla karşı karşıyadırlar. Bu durum tanı anında olabileceği gibi, ilerleyen süreçte de gelişebilir.

T2DM'deyse insülin direnci, insülin salınımında azalma ya da hepatik glukoz üretiminde artma söz konusudur. İnsülinin etkisi ya da salınımında metabolik ya da genetik defektler T2DM'deki hiperglisemiye sebep olan en yaygın mekanizmalardandır. Diyabetin diğer formları, insülinin sekresyon ya da etkilerinde bozukluklar ile sonuçlanan genetik defektler MODY olarak anılan gruptaki bozukluklar çoğunlukla otozomal dominant geçişlidirler. Primer olarak ekzokrin pankreası etkileyen kronik pankreatit ya da kistik fibrozis gibi hastalıklar sonucunda da DM gelişebilir. Bu durum sekonder DM olarak tanımlanmaktadır.¹⁹

2.5. Tip 2 DM

2.5.1. Tip 2 DM Fizyopatolojisi

T2DM fizyopatolojisinde insülin direnci, inkretin hormon yetersizliği ve insülin sekresyonunda azalma yer almaktadır.²⁰ Üretilen insülin hücre reseptör defektine bağlı olarak tam anlamıyla kullanılamaz. Bunun sonucunda glukoz hücre içine absorbe edilip enerjiye dönüştürülemez. Özellikle periferik dokularda insülinin etkisi yetersizdir, glukozun hücre içine girişi azalmıştır ve glukozun enerji olarak kullanılamaması söz konusudur.³ İnsülin direnci bazı genetik mutasyonlarla gelişebildiği gibi inflamatuvar olaylar, obezite ve ilaç kullanımıyla (glukokortikoidler, niasin gibi) da tetiklenebilir. Pankreasın insülin sekresyonu kandaki glukoz düzeyine göre yetersiz kalır ve hiperglisemi oluşur.²⁰ İnsülin sekresyonundaki bozulma beta hücre kaybı ve disfonksiyonundan kaynaklanır. Bu hücre kaybına ya da fonksiyon bozukluğuna katkı yapanlar arasında pankreas adacıklarında amiloid birikimi, bu hücrelerde zayıflama, glukotoksisite ve lipotoksisite yer alır.²¹

İnkretinler ise gıda alımına cevap olarak GİS'ten salgılanan, insülin sekresyonunu uyaran hormonlardır. İnkretinler gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık % 60'ından sorumludur. İnkretin hormon yetersizliğinin T2DM patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.³

2.5.2. Tip 2 DM Kliniği

T2DM'de sık görülen bulgular poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu olarak sayılabilir. Başlangıç evresinde hiçbir semptom görülmeyebilir. Bazı hastalar tekrarlayan enfeksiyonlar, gecikmiş yara iyileşmesi, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, özellikle ayaklarda ağrılar, görmede bulanıklık gibi kronik komplikasyonlara bağlı bulgularla da başvurabilir.²²

2.5.3. Tip 2DM Komplikasyonları

Diyabet hastalarının çoğunda komplikasyonlar gelişebilir, hatta hastaların %50'sinde tanı anında komplikasyon mevcuttur.²³ Diyabet komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır.²⁴

Tablo 2. Diyabette akut (metabolik) komplikasyonlar

DKA
HHD
Laktik asidoz
Hipoglisemi

Tablo 3. Diyabette kronik komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar	Mikrovasküler komplikasyonlar
Kardiyovasküler hastalıklar	Diyabetik nefropati
Serebrovasküler hastalıklar	Diyabetik retinopati
Periferik damar hastalığı	Diyabetik nöropati

2.5.3.1. Akut Komplikasyonlar

A-) Diyabetik Ketoasidoz

DKA bir an önce tanı konulması gereken ve tedavi gerektiren bir durumdur. En sık T1DM olmak üzere ve T2DM'nin ciddi komplikasyonlarından. T2DM hastalarında genellikle katabolik strese neden olabilen ciddi enfeksiyon, travma, KVS veya diğer acil durumlarda da DKA saptanabilir.^{25,26} Patofizyolojisi insülin eksikliği ve glukagon, kortikosteroidler, katekolaminler ve büyüme hormonu gibi hormonların kombine etkilerinden oluşmaktadır. İnsülin eksikliği ile hücrelerin glukoz alımı ve kullanımı azalırken, kontrregülatuar hormon yanıtının artması ile karaciğerde glikojenoliz, glukoneogenez ve böbrekte de glukoneogenez artmaktadır. Kan glukozu 180 mg/dl üzerine çıktığında glukozüri ve elektrolit kaybı görülür. Böbrekte elektrolitten çok sıvı kaybı oluşur. Oluşan kayıp ile asidik ve osmolaritesi yüksek ortama katkıda bulunur. Hiperozmolarite >330 mOsm/kg'ı aşarsa merkezi sinir sistemi depresyonu ve koma durumu ortaya çıkabilir.

- Kan glukozu >250 mg/dl
- Arteriyel pH<7.35
- Serum bikarbonat<15 mEq/l
- Ketonemi
- Ketonüri

varlığı tanı için yeterlidir

Tedavide en önemli unsur sıvı replasmanı, sonra insülin tedavisi ve ardından ketoasidoza neden olan sebebe yönelik tedavidir.²⁷

B-) Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

HHD diyabet sebebiyle hastaneye yatan hastaların hemen hemen %1'inde mevcuttur. Ortalama 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülür. Mortalitesi %12 ile %42 arasında saptanmaktadır. Plazma veya idrarda keton bileşiklerinin saptanamaması, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan ayırt edilebilir.³

-Plazmada glukoz düzeyi >600 mg/dl

-Ozmolarite ≥ 320 mOsm/kg

olması tanı için yeterlidir.²⁸

Plazma glukoz düzeyinin ve ozmolaritenin çok yüksek olması kötü prognoz göstergesi olarak kabul görür. HHD hastalarında, portal ven insülini, DKA'lı hastaya göre daha yüksektir. Bu durum ile hiperosmolarite ve dehidratasyon lipolizi inhibe edebilmekte, serbest yağ asitlerinde fazla bir artış olmaması itibariyle ketogenez gerçekleşmemektedir.²⁹

C-) Laktik Asidoz

Laktik asidoz, genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik tablodur.

- Kan laktat düzeyi >5 mmol/l (Normalde 0.5 - 1 mmol/l'dir. Laktat >2 mmol/l ise hiperlaktatemi kabul edilir).

- pH<7.30 olarak bulunur.³

D-) Hipoglisemi

Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engel, hipoglisemi riskidir. Hipoglisemi tanı koyulabilmesi için;

-Glukozun <50 mg/dl'den az

-Hipoglisemi semptomları

-Glukoz düşüklüğünün tedavi ile geçmesi şeklinde whipple triadı bulgularının olması yeterlidir.³⁰

2.5.3.2. Kronik Komplikasyonlar

2.5.3.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabetli hastalarda KVS hastalık en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. T2DM’de, özellikle KAH riski diyabeti olmayan bireylere göre 2-4 kat daha yüksektir.³¹ Bu hastaların %60-75’i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir.³

A-) Serebrovasküler Hastalık

SVH’ler, diyabetin sık görülen makrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabet, hiperglisemi, hiperglisemi kontrolü ve inmenin klinik seyri arasındaki ilişki halen anlaşılabilmiş değildir.

B-) Kardiovasküler Hastalık

Diyabet, koroner arter ve diğer aterosklerotik KVS hastalıklarının gelişiminde ve mortalitede risk faktörü olarak gösterilmiştir.³²

C-) Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı, diyabetli bireylerde 2 kat daha sık görülebilmektedir. Alt ekstremité arteriyel hastalığı diyabetin sık görülen vasküler komplikasyonudur. Klinik olarak bulguları ilerleyici daralmaya bağlı intermitan klaudikasyo, istirahatle ağrı, ülserasyon ve gangrendir.³

2.5.3.2.2. Mikrovasküler komplikasyonlar

A-) Diyabetik Retinopati

DRP, erişkin yaştaki diyabetikli bireylerin en önemli görme kaybı sebebi DRP’dir.³ DRP’de temel patoloji kapiller vasküler yapılardaki hasar sebebiyle retinal kanlanmanın azalmasıdır. Tanıdan 20 yıl sonra kontrolsüz T2DM’lerin yaklaşık %60’ında retinopati saptanmaktadır.³³ DRP’ye bağlı görme kaybı maküler ödem, retinal yırtılma ve hemorajiler veya neovasküler glokoma sekonder olabilmektedir. Hastalar çoğunlukla son döneme kadar asemptomatiktir. Tedavi ile retinopati ilerlemesi durdurulabilmekte bu sebeple düzenli takip büyük önem arz etmektedir.³⁴

B-) Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati sebepleri haricinde, DM’de klinik veya subklinik olarak saptanan periferik sinir tutulumudur.³⁵ Diyabet tanısı alan hastaların tanı anında %10’unda nöropati bulunurken, 20 sene içerisinde bulunma oranı %50 olmaktadır. T2DM tanısı aldıktan sonra 9 sene içinde nöropati geliştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.³⁶ Diyabetik nöropati, diyabetin en sık saptanan mikrovasküler komplikasyonudur. Diyabetik nöropati vücudun herhangi bir sistemini tutabilir; ancak en sık rastlanan distal simetrik polinöropatidir. Bazı nöropati belirti ve bulguları; hipoglisemiye hissetmeme, fekal inkontinans, istirahat taşikardisi, gastroparezi, ortostatik hipotansiyon, kabızlık veya ishal, erektil disfonksiyon ve nörojenik mesanedir.³⁷

C-) Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, DM sebebiyle oluşan kronik böbrek hastalığıdır. Uzun süreli kontrolsüz DM varlığı sonucunda gelişir. Diyabetik nefropati olarak bilinen klinik sendrom; mikroalbuminüri, kan basıncının yüksekliği, azalmış GFH, yüksek KVS morbidite ve mortalite riski taşıyan önemli bir klinik durumdur.³⁸ Türk Nefroloji Derneği 2005 çalışmasına göre diyaliz hastaları arasında DM, %25,3 ile Son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır.³⁹ Diyabetin başlama yaşı, albuminüri, hastalığın süresi, dislipidemi, sigara, ırk, cinsiyet, genetik yatkınlık, diyetdeki protein miktarı ve insülin rezistansı diyabetik nefropatinin önemli risk faktörleridir.⁴⁰

2.5.4. Tip 2 DM Tedavisi

T2DM’de tedavi bireyselleştirilmelidir. Diyabet tedavisinde hedef; kan şekeri regülasyonu, gelişmiş komplikasyonları yavaşlatmak ve komplikasyonların gelişimini önlemektir. Hastalığın tedavisinde; diyabetik beslenme, egzersiz, diyabet eğitimi ve medikal tedavi yer almaktadır.⁴¹

2.5.4.1. Tip 2 DM’de yaşam tarzı değişikliği

Tüm dönemlerde en önemli tedavi bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişiklikleri yalnızca kan şekeri regülasyonu üzerine değil tüm risk faktörleri üzerine

de olumlu etki gösterir. Yaşam tarzı değişikliği tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite, sigara bırakma danışmanlığı ve psikososyal bakımı içermektedir.

2.5.4.2. Tip 2 DM’de beslenme tedavisi

Kan şekeri regülasyonu sağlanırken kalori ihtiyacına göre ve yaşam tarzına göre ayarlanmış beslenme tedavisi verilmelidir. Düşük karbonhidratlı, kalori ve yağ alımı kısıtlı, Akdeniz tipi gibi beslenme planları önerilmektedir. Diyetisyen tarafından hastanın uygulayabilirliğini göz önünde bulundurarak hastaların gereksinimlerine uygun olacak şekilde bir diyet düzenlemesi yapılmalıdır.⁴²

2.5.4.3. Tip 2 DM’de Egzersiz Tedavisi

Düzenli egzersiz, kiloyu ve yağ kitlesini azaltarak insülin direncini azaltmaktadır. Böylece kan şekeri, kan lipid düzeyleri ve kan basıncında düşmeye neden olarak kardiyovasküler hastalık riskini büyük ölçüde azaltmaktadır.

Yetişkin diyabetikler için birbirini izleyen 2’den fazla fiziksel inaktif gün olmayacak şekilde, haftada en az 3 gün ve haftada en az 150 dk orta şiddette aerobik egzersiz, birbirini takip etmeyen günlerde haftada 2-3 seans direnç egzersizi ve günlük hareketsizliğin önüne geçebilmek için de her 30 dk’da bir oturmaya ara verilmesi önerilmektedir.⁴³

2.5.4.4. Tip 2 DM’de Medikal Tedavi

T1DM tedavisinde sadece insülin tedavisi kullanılırken, T2DM tedavisinde insülin tedavisi dışında OAD’de kullanılabilir. Başlıca ülkemizde, insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), insülin salgılatıcı (sekretogog) ve insülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetik (inkretin bazlı) ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörü ve SGLT-2i olarak beş grup antidiyabetik ilaç bulunmaktadır. OAD ve insülinomimetik ilaçlar Tablo4’te gösterilmiştir.³

T2DM tedavisinde, beta hücre rezervi yeterli olduğu düşünülen hastalara, kontrendikasyon yoksa OAD verilir. Farklı gruplardan OAD ilaçlar kombine olarak kullanılabilir.⁴⁴

Tablo 4. Oral antidiyabetik ajanlar

A. İnsülin salgılatıcı ilaçlar
1. Sulfonilüre grubu (II. kuşak SU grubu ilaçlar): Glipizid, Gliklazid, Glimepirid, Glibenklamin
2. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar): Repaglinid, Nateglinid
B. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar
1. Biguanidler: Metformin
2. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar): Pioglitazon, Rosiglitazon
C. Alfa glukozidaz inhibitörleri
1. Akarboz, miglitol
D. İnsülinomimetik ilaçlar
1. İncretinmimetikler(GLP1A): Eksenatid, Liksisenatid, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid
2. Amilinmimetikler: Pramlintid
3. İncretin arttırıcı (DPP4-i): Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin, Alogliptin
E.Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-i)
1. Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin

Tedavide amaç glisemik kontrolü sağlayarak APG, TPG ve HbA1c'yi istenen düzeylerde indirmektir. Glisemik kontrol hedefleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Diyabette glisemik kontrol değerler

HbA1c	<%7
Öğün öncesi kapiller plazma glukozu	80-130 mg/dl
Öğün sonrası pik kapiller plazma glukozu	<180mg/dl

HbA1c hedef değer, erişkin diyabetiklerde $\leq$ %7, yaşlı ve KVH riski taşıyan ve hastalarda ise %7.5-8 arasında değişmektedir. Kan şekeri regülasyonunun erken sağlanması mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları büyük ölçüde azaltır. T1DM hastalarında, gebelerde ve OAD tedavi ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan, endojen insülin sekresyonu yetersiz T2DM hastalarında insülin tedavisi kullanılmaktadır. Fizyolojik olarak baktığımızda pankreas bezinden insülin salgılanması kan glukoz seviyesine göre ayarlanır. Kan glukoz seviyesi artınca ilk 1-2 dakika içinde pankreastan insülin salgısı hızlı olur ve buna “ilk faz insülin salgısı” denir. Bu salgı 3- 5 dakika sürer. Sonrasında ikinci bir faz yavaş ve devamlı olarak salgılanır.⁴⁵ İnsülin tedavileri, fizyolojik salınım fazlarını taklit etmek üzere geliştirilmiş olup, kısa, orta ve uzun etkili türleri mevcuttur.³

Tablo 6. İnsülin tipleri

Kısa/Hızlı Etkili Regüler U100, Lispro U100/U200, Biyobenzer insülin lispro U100, Aspart, Glulisin, Regüler inhaler
Orta Etkili Regüler U500, NPH
Uzun Etkili Detemir, Glargin U100, Biyobenzer İnsülin Glargin U100, Glargin U300, Degludec U100 & U200
Karışım NPH/Reg 70/30, NPA/Asp 70/30, NPL/Lis 75/25, NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50, NPA/Asp 30/70, Deg/Asp 70/30

2.6. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri

SGLT2'nin inhibisyonu, insülinle ilişkili olmayan özellikleri ve daha az yan etkisi nedeniyle T2DM tedavisinde farklı bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir.⁴⁶ Böbrek proksimal tübülüsünde SGLT2 inhibisyonuna yol açıp böbrekten glukoz geri emilimini azaltır böylece idrarla glukozun atılımını artırır. Ülkemizde SGLT2i'lerden dapagliflozin ve empagliflozin bulunmaktadır. Tablo 7'de SGLT2i ve dozları belirtilmiştir.³

Tablo 7. SGLT2i ve kullanım dozları³

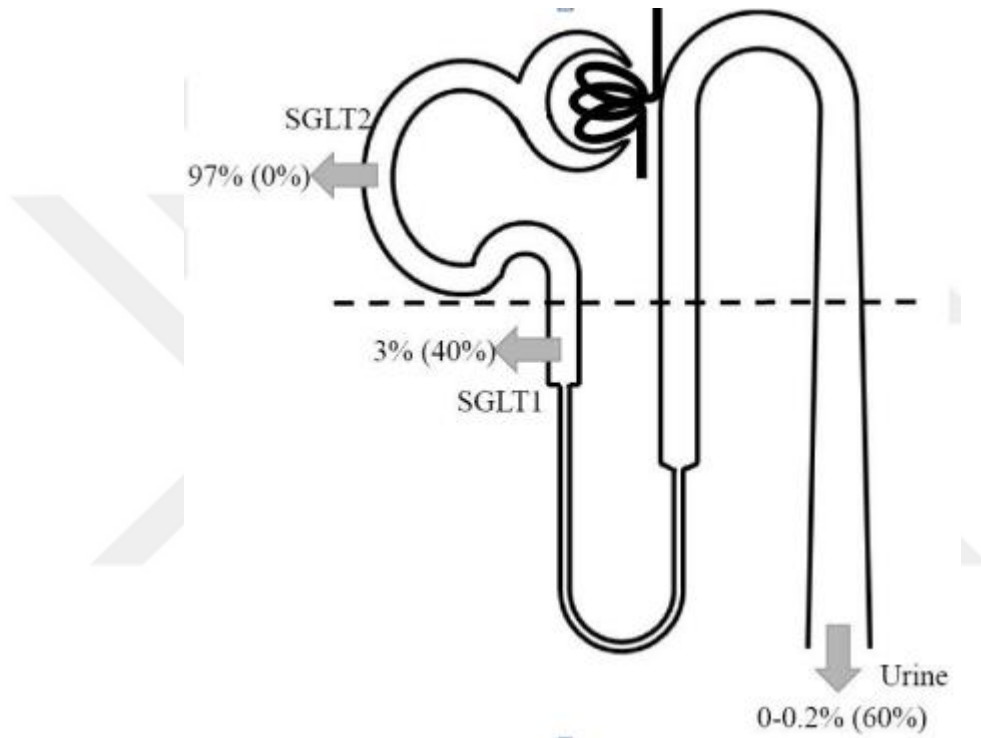
JENERİK ADI	TİCARİ FORMU	GÜNLÜK DOZ	ALINMA ZAMANI
Canagliflozin*	100-300 mg tablet	100-300 mg	Günde 1 kez, tercihen kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	10 mg tablet	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin	10-25 mg tablet	10-25 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız

*: Ülkemizde ruhsatlı değildir.

2.6.1. SGLT2i Etki Mekanizması

SGLT'ler, böbrek tübüllerinde filtrelenmiş glikozun dolaşıma sodyum ile birlikte yeniden emilmesi yoluyla glikozüriyi önleyen aktif glikoz yardımcı taşıyıcılarıdır. Proksimal renal tübüllerin S1 segmentinde yer alan SGLT2, düşük afiniteli yüksek kapasiteli bir taşıyıcı olarak glukoz rezorpsiyonunun %90'ını sağlar; proksimal tübülün S3 segmentinde distalde bulunan yüksek afiniteli düşük kapasiteli taşıyıcı SGLT1, filtrelenmiş glikozun kalan %10'unu yeniden emer.⁴⁷ SGLT2 böbrek proksimal tübülüslerinden eksprese edilir. SGLT1 ise geç proksimal tübüllerde lokalizedir. SGLT2 ekspresyonu pankreatik adacıkların alfa hücreleri haricinde, böbreklere sınırlıdır. Diğer dokularda ekspresyonu yok denecek kadar azdır. Proksimal tübüldeki glomerüler

filtrattan glukozun yeniden emilmesinden sorumlu bir zar proteinidir. SGLT1 ise beyin, kalp ve barsak gibi birçok organda da bulunur. SGLT2, Na-K ATPaz tarafından üretilen bazal Na konsantrasyon gradiyentini kullanır ve aynı anda Na ve glukozu 1:1 oranında taşır; SGLT1 ise Na ve kalan glukozu 2:1 oranında taşır.⁴⁸ SGLT1 ve SGLT2 yerleşimleri Şekil 1’de görülmektedir.⁴⁹ SGLT2 aracılıklı glukoz Emilimi ise Şekil 2’de görülmektedir.⁵⁰



Şekil 1. SGLT1 ve SGLT2 yerleşimi⁴⁹

SGLT2’nin inhibisyonuyla glukozun geri Emilimi inhibe edilir. Böylece üriner glukoz atılımı artırılarak kandaki glukoz düşürülür. SGLT2i başlandıktan sonra kan glukoz düzeyi düştükçe üriner atılımı da azalır, böylece hipoglisemi riski de azalır.⁵¹ Etki mekanizmasına bakıldığında insülin bağımsız bir etkisi olduğu bu sebeple de insülin salınımını arttırmadığı görülmektedir.⁵² SGLT2i’lerinin miyokarda bulunan Na/H kanalına bağlanarak bu kanalı inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu inhibisyon ile miyokard sitoplazmasındaki Na ve Ca azalır, mitokondriyal Ca ise artar. Böylece miyokard üzerinde doğrudan koruyucu etki de yapar.⁵³

SGLT2i’leri glikozüriyi indükler, insülin seviyelerini düşürür ve yağ asidi oksidasyonunu, ketogenezi destekler. SGLT2i’ler, bir besin yoksunluğu durumunu

teşvik ederek kronik inflamasyonun baskılanmasıyla bağlantılı metabolik sendromun etkilerini tersine çevirir. SGLT2i'lerinin metabolik yolları modüle ederek metabolik hastalıkları hafiflettiği, vasküler inflamasyonu, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirdiği ve oksidatif stres kaynaklı doku hasarını azalttığı gösterilmiştir.⁷



Şekil 2. SGLT2 aracılığı ile glukoz Emilimi⁵⁰

2.6.2. SGLT2i'lerin Avantajları

Glisemik kontrol dışında başlıca avantajları; kilo kaybı sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması, ılımlı derecede kan basıncını düşürmesi, renoprotektif ve kardiyoprotektif etkileridir.

SGLT2i, natriüretik etkisi ile tübuloglomerüler geri bildirimi aktive eder ve glomerüler hiperfiltrasyon ve albuminüriyi azaltarak renal koruma sağlar. SGLT2i'nin natriürez ve diürez yoluyla kan basıncını ve vücut ağırlığını azaltıcı etkileri vardır. Ayrıca inflamasyon, oksidatif stres ve fibrozisin azalması gibi etkiler de bildirilmiştir. SGLT2i tübüllerde sodyum ve glukoz yükü azaltarak oksijenizasyonda artışa sebep olup ve hipoksi nedeniyle gelişen hipoksi-induceable factor 1a (HIF-1a) oluşumunu azaltmakta ve tübül hasarına engel olmaktadır. SGLT2i sodyumu interstisyel kompartmandan taşıyıp negatif bir sodyum dengesi sağlar, bu sayede efektif intravasküler dolaşan volümü ve renal hemodinamiyi bozmaz.^{73,74}

ASKVH olan ya da ASKVH açısından yüksek riske sahip olan, kalp yetersizliği olan ve kronik böbrek hasarı olan hastalarda başlangıç HbA1c'den ve HbA1c hedefinden bağımsız olarak SGLT2i kullanımını önerilmektedir.⁵⁴

Diyabette SGLT2, glikoz reabsorpsiyonunu artırır ve hiperglisemiye neden olur. SGLT2'nin inhibisyonu, klinik çalışmalarda 70 ila 90 g/gün idrar glukoz atılımı, %0,6 ila %0,8 arasında orta derecede HbA1c azalması ve 2-3 kg kayıp sağlar.⁵⁵

2.6.3. SGLT2i'lerinin Dezavantajları

SGLT2i kullanımına bağılı görece daha sık görülen dezavantajlar arasında genital yol ve üriner yol enfeksiyonları, volüm azalmasına bağılı hipotansiyon, senkop, dehidratasyon yer alır. Daha az sıklıkla; diyabetik ketoasidoz/öglisemik ketoasidoz, akut böbrek yetersizliğı, ampütasyonlar, fournier gangreni, mesane kanseri ve hipoglisemi de görülebilir.³ Genital yol enfeksiyonlarındaki artış kadınlarda daha sık olmakla birlikte genelde hafif orta seyirlidir. Kadınlarda vajinit, erkeklerde balanit görülebilir.⁵⁶ SGLT2i etki mekanizmalarında da anlatıldığı gibi natriürez etkisi ile bir miktar volüm deplesyonuna yol açmaktadır. Bu da özellikle antihipertansif ya da diüretiklerin kullanımının olduğı durumlarda hipotansiyona meyil yaratmaktadır. Bu ilaçların birlikte kullanımında hipotansiyon açısından dikkat edilmesi gerektiğı unutulmamalıdır. Özellikle monoterapide SGLT2i'nin hipoglisemi riski oldukça düşüktür. Ancak beraberinde insülin ya da insülin segretegog kullanımı hipoglisemi için risk oluşturabilir.

SGLT2i ile tedaviye başlanmadan önce, hastanın öyküsünde ketoasidoza yatkın hale getirebilecek olan faktörler değerlendirilmelidir. Beta-hücre fonksiyonu rezervinin düşük olması (örn. Tip 2 diyabet hastalarında düşük C-peptit düzeyleri, erişkinlerde görülen latent otoimmün hastalık (LADA) ya da pankreatit öyküsü olan hastalar), kısıtlı gıda alımına ya da şiddetli dehidratasyona yol açan hastalıklar, insülinde ani düşüş, akut tıbbi hastalık nedeniyle insülin ihtiyacının artması, cerrahi,alkol suistimali durumlarında SGLT2i'lerin dikkatli kullanılması önerilmektedir.³

2.6.4. SGLT2i'lerin Kontrendikasyonları

- GFR < 45 mL/dk/1,7 altındayken
- T1DM
- Gebelik ve laktasyonda
- Ciddi üriner ve genital enfeksiyonda kullanımı önerilmemektedir.

2.7. CypA'nın Tanımı ve Etkileri

CypA ilk olarak 1984 senesinde, immünsüpresif olarak kullanılan ve oldukça güçlü olduğı bilinen Siklosporin A'nın intrasellüler hedefiolarak tanımlanmış olan bir

proteindir. CypA, bilinen 18 insan siklofilini arasında en bol miktarda eksprese edilen ve ilk tanımlanan siklofilindir.⁵⁸ Tüm dokular tarafından sentezlenebilen ve en çok bulunan siklofilindir. Sitoplazma, çekirdek ve hücre dışında bulunur.

Siklofilinler tüm hücresel bölümlerde yer alarak bulunduğu bölüme göre proteinlerin yönlendirilmesi, olgunlaşması, reseptör kompleks stabilizasyonu, apoptoz, reseptör sinyali, RNA'nın işlenmesi, kas farklılaşması, reaktif oksijen türevlerinin (ROS) detoksifikasyonu, immün yanıt, miRNA aktivitesi gibi birçok durumda rol alırlar(Şekil 3).⁵⁷

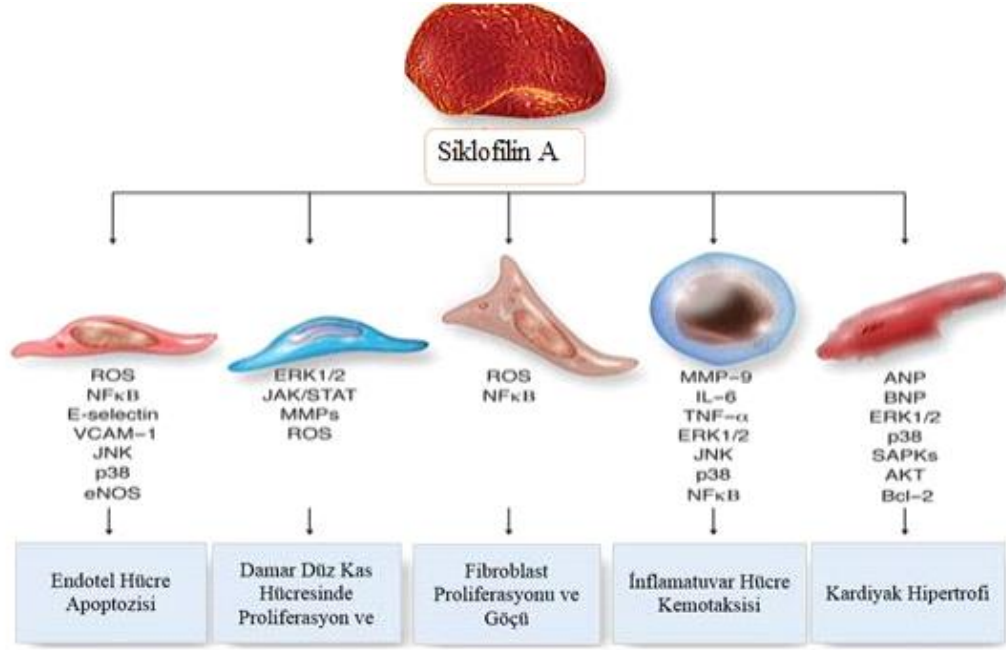
CypA yüksek glikoz tarafından aktive edilen insan monositlerden salgılanan bir immünofilindir. Enflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili vasküler doku hasarının enflamatuvar bir aracısı olarak rol alır. CypA; reaktif oksijen türleri (ROS), hipoksi ve enfeksiyon gibi inflamatuvar uyarılara cevap olarak hücre dışına salgılanmaktadır. MMP-9 aktivasyonunu, sitokin ve kemokinlerin salınımını uyararak makrofajlarda pro-inflamatuvar bir durum oluşturur ve apoptozu azaltır. Bu etkiler inflamasyonu, endotel hücre hasarını, intima oluşumunu uyarır, vasküler şekillenmeyi ve ateroskleroza hızlandırır(Şekil 3).⁵

DM'de CypA düzeylerinin yüksek bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁶ CypA'nın DM'li hastaların plazmasındaki varlığı, bir hastalık belirteci olarak gösterilmesi açısından yüksek öneme sahiptir. Ayrıca hiperglisemik koşullar altında monositlerden CypA salgılandığı ön çalışmayla gösterilmiş olup T2DM ve KAH olan az sayıda hasta üzerinde yapılan ön çalışmalar, normal sağlıklı bireylere kıyasla plazma CypA düzeylerinin arttığını ortaya çıkarmıştır.⁷

CypA'nın proaterojenik etkili inflamatuvar bir molekül olduğu sonucuna varılan diğer bir deneysel çalışmada ise CypA'nın unstabil aterosklerotik plak bölgelerinde özellikle de köpük hücre ve makrofajlardan zengin alanlarda fazla miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir.CypA artışına bağlı olarak salgılan MMP'nin aterom plak gelişiminde ve rüptüründe rol aldığı düşünülmektedir.^{10,11}

Yapılan çeşitli çalışmalarda CypA düzeyinin özellikle KVH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{8,9} CypA endotel hücresi fonksiyon bozukluğuna, damar düz kas hücresi ve fibroblast proliferasyonunu indükleyerek kardiyomiyosit hipertrofisine neden olur. Buna karşılık endotel hücre apoptozunu, E-selektin ve VCAM-1 gibi adhezyon moleküllerinin salgısını uyarır. Reaktif oksijen radikallerine yanıt olarak CypA

salgılanır ve damar düz kas hücrelerinde DNA sentezini artırarak apoptozu inhibe eder(Şekil 3).¹⁰⁻¹²



Şekil 3.CypA ve etkileri⁵⁹

CypA; Bcl-2, ERK1/2, P38 yollarını etkileyerek kardiyak hipertrofiye neden olur(Şekil3).

CypA'nın hasarlı dokuda makrofaj ve nötrofil kemotaksisi yoluyla miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarına neden olduğu Seizer ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.⁶⁰

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu tez çalışması Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22 Temmuz 2022 tarihli 124 numaralı toplantısında alınan karar no 20 ile onaylanmıştır. Temmuz 2022 tarihi ile Temmuz 2023 tarihi arasında Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran 40 T2DM hastası dahil edildi.

Hasta kabul kriterleri: (1) 18 yaş üstü ve 80 yaş altı (2) T2DM tanılı, HbA1c % 6.4-8.5 aralığında olan, insülin kullanmayan, GFR > 60 olan hastalar (3) Yapısal kalp hastalığı olmayan (yapısal kalp hastalıkları kalbin yapısındaki değişikliklerle karakterize kronik dejeneratif kalp hastalıklarıdır ve aort darlığı, mitral yetersizliği ve triküspit yetersizliği gibi kapak hastalıklarını içerir.) (4) Dışlama kriterlerinden herhangi birini içermeyen hastalar olarak kabul edildi.

Hasta dışlama kriterleri: (1) 18 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar (2) T2DM tanısı olmayanlar (3) Yapısal kalp hastalığı olanlar (4) Akut veya kronik enfeksiyon hastalığı olanlar (5) İnsülin kullanan hastalar (6) HbA1c % 6.4-8.5 aralığında olmayanlar (7) GFR <60 olan hastalar (8) Kronik karaciğer hastalığı olanlar (9) Malignite öyküsü olanlar (10) Gebelik veya emzirme döneminde olanlar (11) Sigara, alkol, madde bağımlılığı olan (12) İnflamatuvar barsak hastalığı olan (13) Romatolojik hastalığı olan (14) Kardiyovasküler sistem hastalığı olan (15) Periferik arter hastalığı olan (16) Morbid obezitesi olan (17) Kronik Akciğer hastalığı olan hastalar olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara SGLT2i başlandı. Çalışmamız gözlemsel prospektif tez çalışması şeklinde yürütüldü. 1 hastamız kendi isteğiyle 1 hastamız doğal afet (depresyon) nedeniyle çalışmadan ayrılmış çalışma 38 hasta olarak tamamlanmıştır.

Polikliniğimize başvuran belirlenen kriterlere uyumlu hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildikten ve aydınlatılmış onamları alındıktan sonra yaş, cinsiyet, boy (cm), kilo (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²), sistolik kan basınçları (KB) (mm/Hg), diyastolik kan basınçları (KB) (mm/Hg)

kaydedilmiş, vücut yağ yüzdesi polikliniğimizdeki TBF-300 modelindeki 06070150 seri numarasındaki TANİTA cihazıyla kaydedilmiş, PAG, HbA1c, CypA ve EKO başlangıçta ve 24.haftada olmak üzere yapılmıştır.

3.2. Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi

Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda kan örnekleri 8 saatlik gece açlığı sonrası istirahat halinde oturur pozisyonda venöz olarak alınıp PAG (mg/dl), HBA1C(%), üre,kreatinin, CypAdeğerlerine bakıldı. CypA için EDTA içeren tüplere 3 cc kan örneği toplanılıp 30 dakika içinde 2500 g'de 7 dakika santrifüjlendi. Ayrılan plazma yeni bir tüpe aktarılıp çalışılacakları güne kadar -80°C'de biyokimyasal elisa kitiyle immünolojik test çalışılması için muhafaza edildi. Çalışılacakları gün CypA ölçümü biyotin ile çift antikor solid faz sandviç prensibine dayalı Human Cyclophilin A ELISA kiti kullanılarak yapıldı (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.,Wuhan,China, katalog no:EH2918).

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografik inceleme için Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda GE Healthcare markalı VIVID E95 model AU01945 seri numarasındaki cihazın 3 MHz sektör probu ile her hastada aynı hekim tarafından ekokardiyografik inceleme yapılmıştır. İncelemede hastalara M-mode, iki boyutlu 2D, Doppler ekokardiyografi, renkli doppler, Continue wave doppler(CWD), pulse wave Doppler (PWD), pulse wave doku Doppler (PWDD) değerlendirmeleri yapıldı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu gösteren EF, sağ ventrikül sistolik fonksiyonu gösteren TAPSE ve RVS, sol ventrikul diyastolik fonksiyonları gösteren Septal E, Lateral E değerleri ölçüldü.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin

normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili grup analizlerinde Mann Whitney Utesti; tedavi başlangıcı ve 24. hafta bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Wilcoxon rank testleri kullanıldı. Hastaların CypA değerleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemede de Spearman's rho korelasyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

4.1. Tanıtıcı Özellikler

Çalışmamıza Temmuz 2022 tarihi ile Temmuz 2023 tarihi arasında Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran kabul ve dışlama kriterlerine uygun 40 hasta dahil edildi. 1 hasta kendi isteğiyle, 1 hasta doğal afet(deprem) nedeniyle çalışmadan ayrıldı.

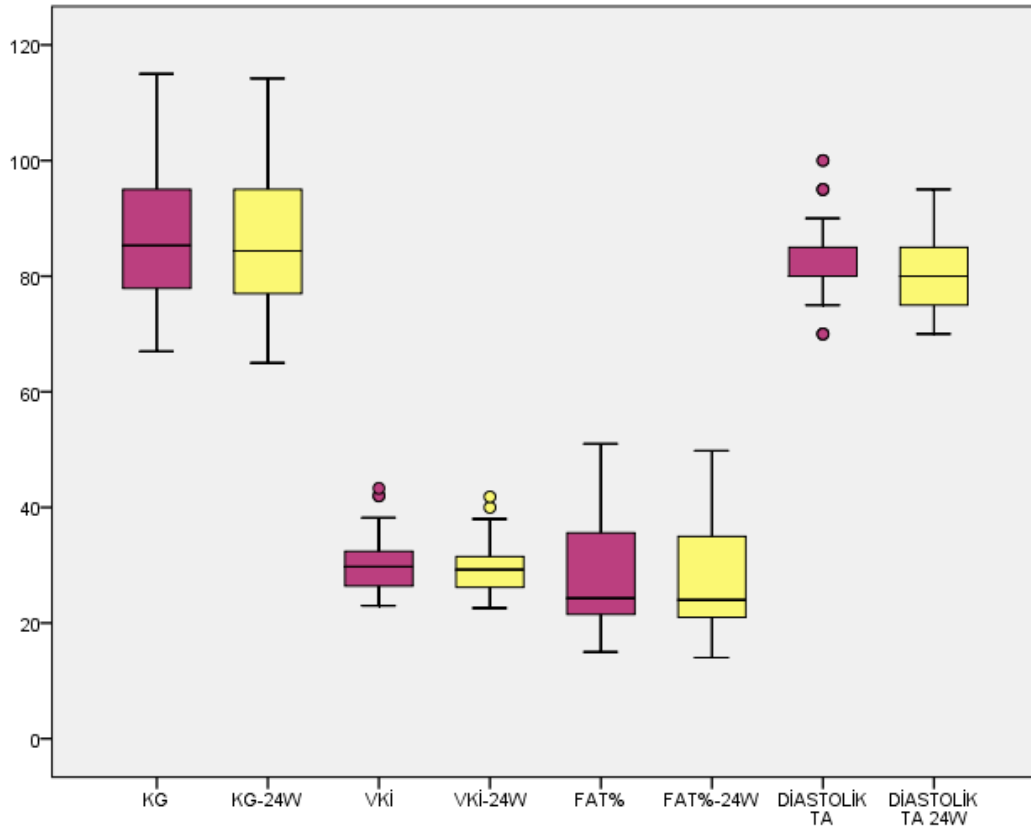
Çalışmaya dahil edilen 38 hastada cinsiyet, yaş, diyabet yaşı, kilogram, vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, bel çevresi, kalça çevresi, plazma açlık glukozu, HbA1c, üre, kreatinin, CypA, ekokardiografi verilerine bakıldı. Hastalara SGLT2i OAD başlandı. 24 hafta sonrasında kilogram, vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, bel çevresi, kalça çevresi, plazma açlık glukozu, HbA1c, üre, kreatinin, CypA, ekokardiografi verilerinin kontrolüne bakıldı.

Hastaların yaş ortalaması 51,4±9,1 yıl iken, 29 (% 76,3)'u erkek, 9 (% 23,7)'unun kadın olduğu saptandı. Diyabet yaşının ortalamaları ise hastalarda 3,99±3,7 yıl idi.Kg, VKİ, FAT % ve Diastolik TA 24. hafta bulgularının, tedavi başlangıç bulgularına göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla p<0,001;p<0,001;p<0,001;p=0,006).Tablo 8'de yer alan diğer parametreler ile tedavi başlangıcı ve 24. hafta bulguları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Demografik bulgular

	Frekans (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Erkek	29	76,3	
Kadın	9	23,7	
	Ort±Ss	Med (Min-Maks)	
Yaş	51,4±9,1	50,5 (33-71)	
Diyabet yaşı (yıl)	3,99±3,7	4 (1-12)	
	Tedavi Başlangıcı	24W Hafta	
	Ort±Ss	Ort±Ss	p†
KG	87,2±12,9	84,9±11,8	<0,001**
VKİ	30,06±5,1	29,4±4,6	<0,001**
FAT %	28,6±9,8	27,5±9,2	<0,001**
Sistolik TA	124,7±10,8	122,9±9,6	0,052
Diastolik TA	83,2±7,5	81,3±5,8	0,006**
Bel çevresi	105,6±9,9	105,4±12,1	0,944
Kalça çevresi	103,5±9,5	103,3±11,2	0,193

* p<0,05, **p<0,001, †: Wilcoxon rank, Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum



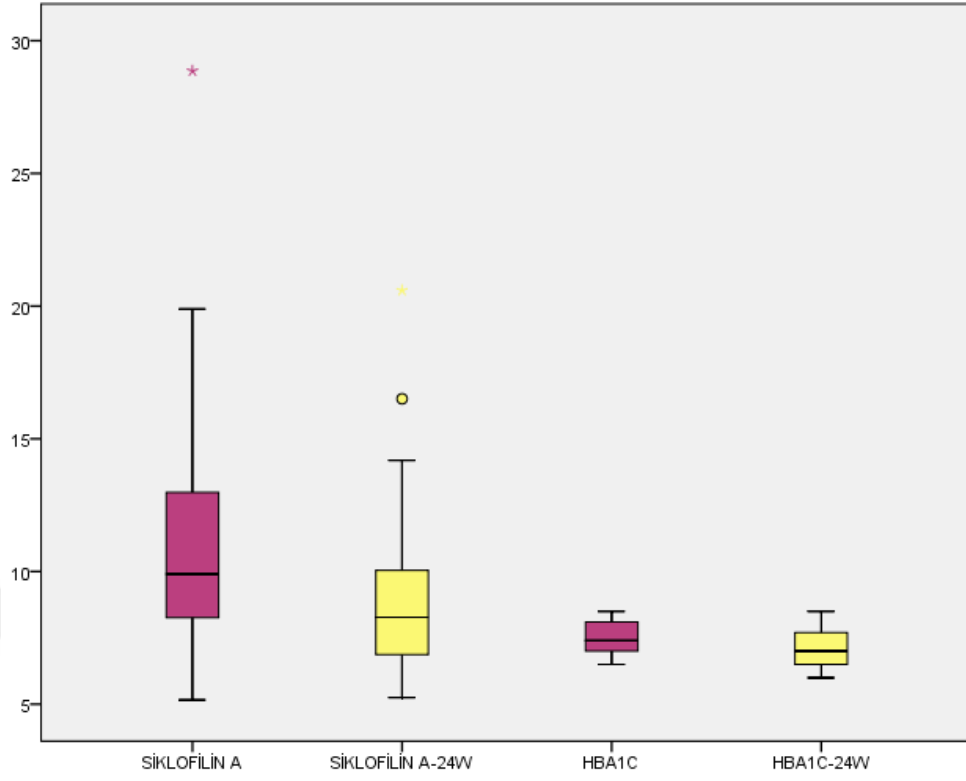
Şekil 4. Tedavi başlangıcı ile 24. hafta değerleri arasındaki farklılıkların incelenmesi

Hastaların 24. hafta CypA, PAG, HbA1C, Üre ve Kreatinin değerlerinin, tedavi başlangıç dönemlerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) (Tablo 9).

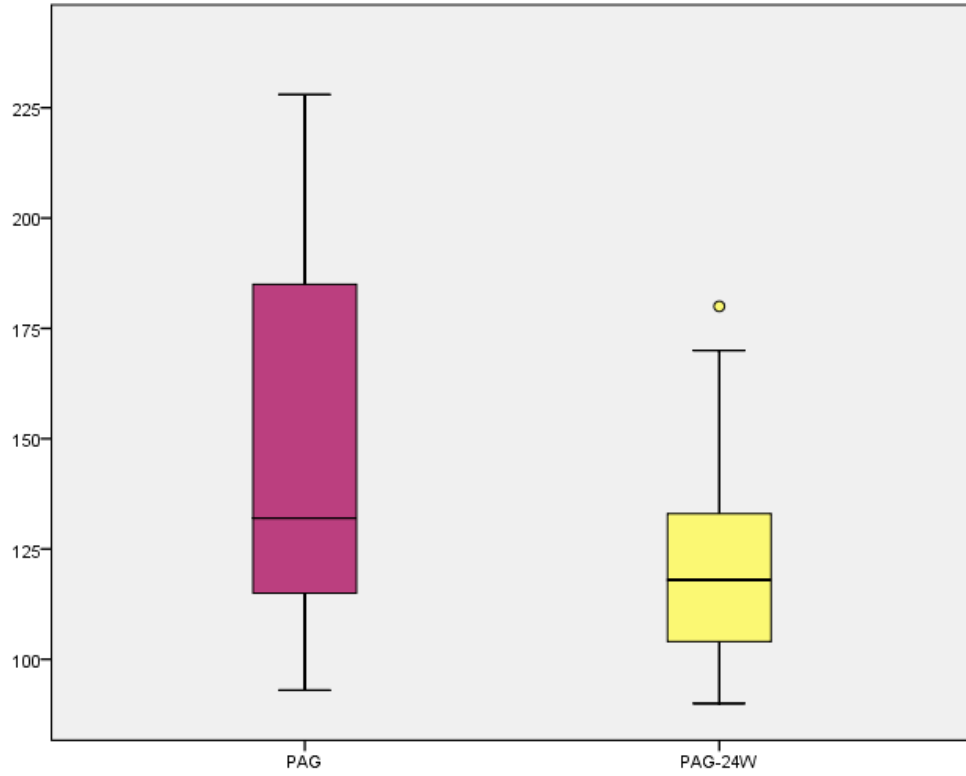
Tablo 9. Hastaların CypA, PAG ve HbA1C değerlerinin tedavi ve 24 hafta bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Tedavi Başlangıcı	24W Hafta	$p^{\dagger}$
	Ort $\pm$ Ss	Ort $\pm$ Ss	
CypA	11,3 $\pm$ 4,8	9,1 $\pm$ 3,2	<0,001**
PAG	148,1 $\pm$ 41,9	121,5 $\pm$ 20,7	<0,001**
HbA1C	7,49 $\pm$ 0,7	7,10 $\pm$ 0,7	<0,001**
Üre	13,8 $\pm$ 3,7	11,1 $\pm$ 3,0	<0,001**
Kreatinin	0,79 $\pm$ 0,14	0,71 $\pm$ 0,13	<0,001**

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, $\dagger$: Wilcoxon rank



Şekil 5. Tedavi başlangıcı ile 24. hafta CypA ve HbA1c değerleri arasındaki farklılıkların incelenmesi



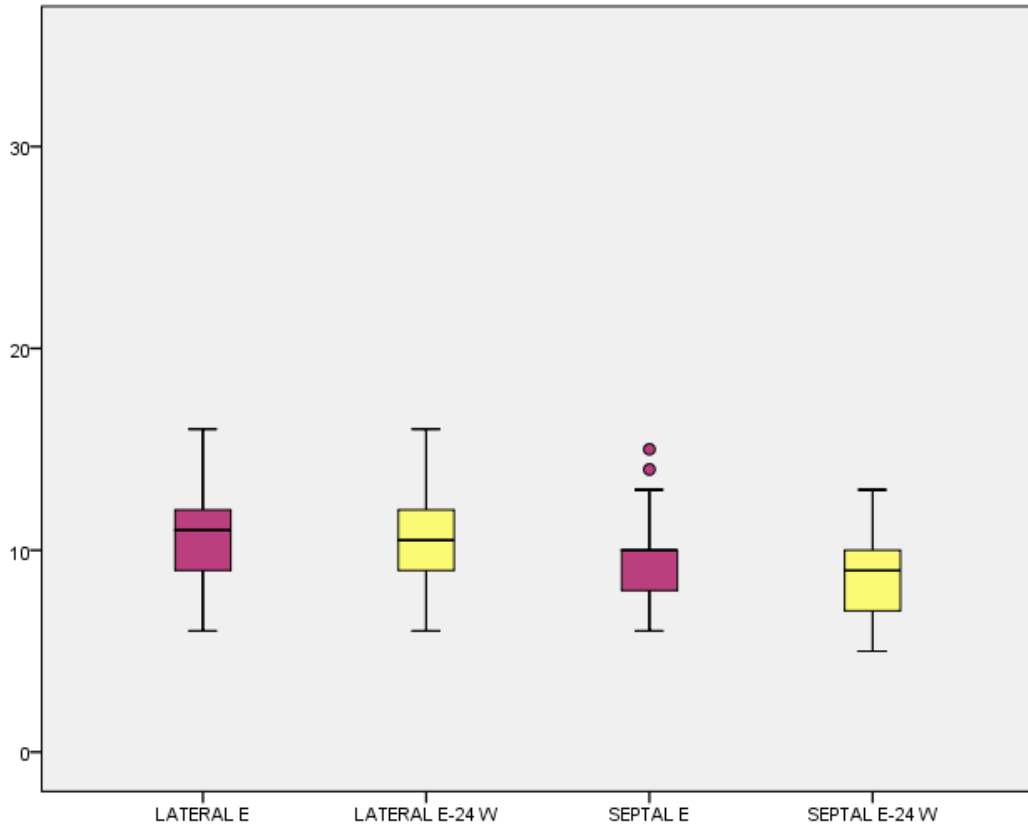
Şekil 6. Tedavi başlangıcı ile 24. hafta PAG değerleri arasındaki farklılıkların incelenmesi

Hastaların eko bulgularından 24. hafta Lateral E ve Septal E değerlerinin, tedavi başlangıç değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,044$; $p=0,013$). Tablo 10’da yer alan diğer eko parametrelerinin tedavi başlangıç ile 24. hafta değerleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. Hastaların Eko bulgularının tedavi ve 24 hafta bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

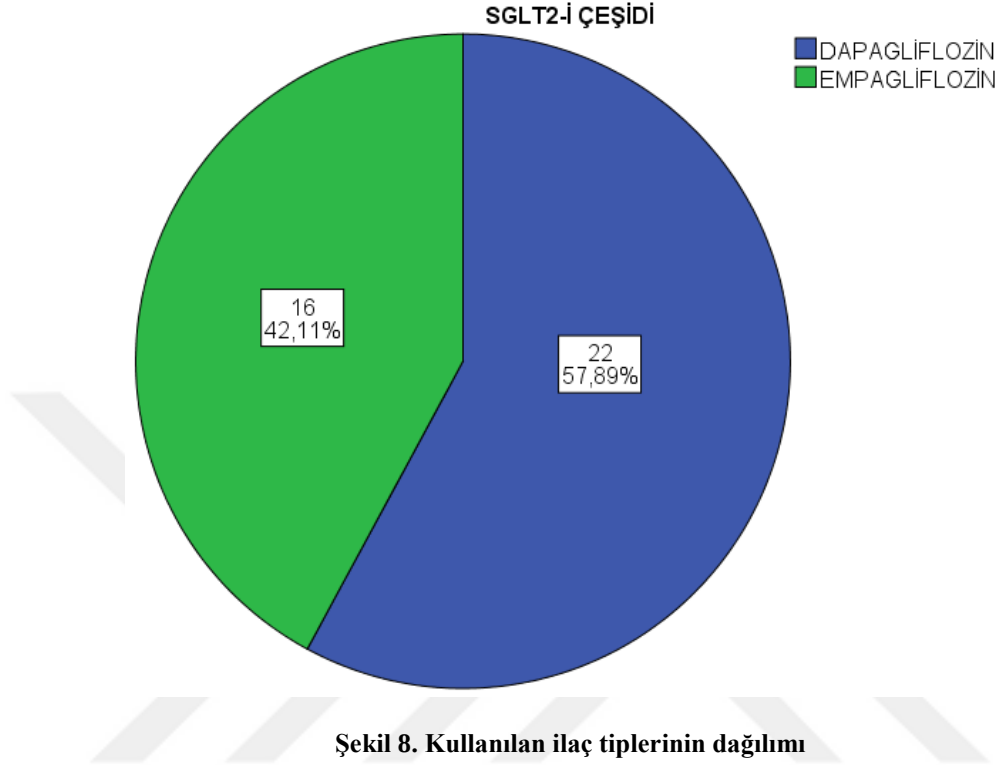
	Tedavi Başlangıcı	24W Hafta	$p^{\dagger}$
	Ort $\pm$ Ss	Ort $\pm$ Ss	
EKO EF	63,2 $\pm$ 2,5	63,6 $\pm$ 2,6	0,055
Lateral E	11,7 $\pm$ 6,2	10,7 $\pm$ 2,6	0,044*
Septal E	9,39 $\pm$ 2,2	9,03 $\pm$ 2,1	0,013*
TAPSE	22,3 $\pm$ 6,7	21,6 $\pm$ 1,8	0,726
Rv S Dalgası	14,6 $\pm$ 1,7	14,4 $\pm$ 1,6	0,084

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, $\dagger$: Wilcoxon rank



Şekil 7. Tedavi başlangıcı ile 24. hafta Lateral E ve Septal E değerleri arasındaki farklılıkların incelenmesi

Hastalardan 22 (% 57,89)'sinde Dapagliflozin, 16 (% 42,11)'sında ise Empagliflozin ilaçlarının kullanıldığı tespit edildi (Şekil 5).



4.2. İlaç Tipleri İle İlgili Parametreler Arasındaki Farklılıklar

Dapagliflozin ve Empagliflozin kullanılan ilaçlara göre hastalar iki gruba ayrıldı. Bu bölümde cinsiyet, yaş, diyabet yaşı, kilogram, bel çevresi, kalça çevresi, vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, CypA, PAG, HbA1c, ekokardiografik veriler ile kullanılan ilaç tipleri arasındaki farklılıklar incelendi. Tablo 11'de yapılan incelemeye göre hastaların kullandıkları ilaç tipleri ile cinsiyet, yaş ve diyabet yaşları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Hastaların tedavi başlangıç ve 24. hafta değerleri ile ilaç tipleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Empagliflozin kullanan hastaların kg ve FAT % arasındaki değişim, Dapagliflozin kullanan hastalara göre daha fazla olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,013$; $p=0,010$). Diğer tanıtıcı özelliklere ait Delta (Δ) değerleri ile ilaç kullanım tipleri arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Demografik bulgular ile ilaç tipleri arasındaki farklılıklar

	Dapagliflozin (n=22)	Empagliflozin (n=16)	p
Cinsiyet (n(%))			
Erkek	18 (81,8)	11 (68,8)	0,350†
Kadın	4 (18,2)	5 (31,2)	
Yaş	51,5±9,1	51,3±9,3	0,882‡
Diyabet yaşı (yıl)	3,45±3,5	4,72±3,9	0,328‡
	Dapagliflozin (n=22) Ort±Ss	Empagliflozin (n=16) Ort±Ss	p
Tedavi Başlangıcı			
KG	86,9±11,9	87,7±14,6	0,813
VKİ	29,7±4,1	30,6±6,4	0,882
FAT %	28,8±9,5	28,2±10,6	0,574
Sistolik TA	126,4±12,6	122,5±7,7	0,325
Diastolik TA	84,1±8,9	81,9±4,8	0,349
Bel çevresi	106,4±8,5	104,6±11,7	0,744
Kalça çevresi	106,7±11,8	104,8±12,8	0,790
24W Hafta			
KG	85,4±10,9	84,3±13,2	0,824
VKİ	29,2±3,9	29,6±5,6	0,976
FAT %	28,4±9,5	26,3±8,9	0,359
Sistolik TA	123,2±11,3	122,5±6,8	0,987
Diastolik TA	81,4±6,6	81,3±4,7	0,890
Bel çevresi	104,2±8,8	102,4±10,5	0,678
Kalça çevresi	106,4±11,4	102,9±10,9	0,584
Delta (Δ)			
KG	-1,48±2,8	-3,33±3,8	0,013*
VKİ	-0,45±1,2	-0,98±1,2	0,077
FAT %	-0,40±0,7	-1,92±2,7	0,010*
Sistolik TA	-3,18±4,8	0,0±6,3	0,107
Diastolik TA	-2,72±3,7	-0,62±3,6	0,083
Bel çevresi	-2,13±3,3	-2,12±3,8	0,768
Kalça çevresi	-0,36±2,9	-0,35±3,8	0,732

* $p < 0,05$, †: Ki-kare, ‡: Mann Whitney U, **Delta (Δ):** 24. Hafta değerler ile Tedavi başlangıç değerler arasındaki fark

Hastaların tedavi başlangıç, 24. hafta ve Delta (Δ) CypA, PAG ve HbA1c değerleri ile ilaç tipleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Empagliflozin kullanan hastalardaki (Δ) üre değişiminin, dapagliflozin kullanan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların CypA, PAG ve HbA1c değerlerinin tedavi ve 24. hafta bulgular ile ilaç tipleri arasındaki farklılıklar

	Dapagliflozin (n=22)	Empagliflozin (n=16)	P
	Ort $\pm$ Ss	Ort $\pm$ Ss	
Tedavi Başlangıcı			
CypA	10,7 $\pm$ 3,9	12,0 $\pm$ 5,7	0,535
PAG	149,7 $\pm$ 44,5	145,8 $\pm$ 39,5	0,882
HBA1C	7,34 $\pm$ 0,7	7,70 $\pm$ 0,6	0,077
Üre	13,3 $\pm$ 3,1	14,6 $\pm$ 4,3	0,190
Kreatinin	0,82 $\pm$ 0,13	0,75 $\pm$ 0,15	0,582
24W Hafta			
CypA	8,69 $\pm$ 2,3	9,57 $\pm$ 4,1	0,859
PAG	125,3 $\pm$ 19,8	116,4 $\pm$ 21,3	0,089
HBA1C	7,05 $\pm$ 0,8	7,18 $\pm$ 0,7	0,533
Üre	11,2 $\pm$ 2,7	11,0 $\pm$ 3,5	0,124
Kreatinin	0,74 $\pm$ 0,11	0,69 $\pm$ 0,15	0,459
Delta (Δ)			
CypA	-2,00 $\pm$ 2,4	-2,45 $\pm$ 2,3	0,329
PAG	-24,4 $\pm$ 40,9	-29,4 $\pm$ 37,4	0,399
HBA1C	-0,29 $\pm$ 0,7	-0,51 $\pm$ 0,5	0,102
Üre	-2,09 $\pm$ 1,7	-3,62 $\pm$ 2,1	0,010*
Kreatinin	-0,08 $\pm$ 0,07	-0,065 $\pm$ 0,05	0,486

* $p<0,05$, $\ddagger$: Mann Whitney U

Hastaların tedavi başlangıç, 24. hafta ve Delta (Δ) eko bulguları ile ilaç tipleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların Eko bulgularının tedavi ve 24. hafta bulgularile ilaç tipleri arasındaki farklılıklar

	Dapagliflozin	Empagliflozin	P
	(n=22)	(n=16)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Tedavi Başlangıcı			
EKO EF	63,2±2,6	63,3±2,5	0,962
Lateral E	12,2±7,9	11,1±2,9	0,677
Septal E	9,36±2,4	9,44±1,9	0,706
TAPSE	22,9±8,7	21,4±1,8	0,787
Rv S Dalgası	14,9±1,9	14,3±1,5	0,432
24W Hafta			
EKO EF	63,6±2,7	63,8±2,6	0,951
Lateral E	10,5±2,6	10,9±2,7	0,710
Septal E	9,09±2,1	8,94±2,1	0,964
TAPSE	21,7±1,8	21,4±1,7	0,729
Rv S Dalgası	14,6±1,7	14,2±1,3	0,544
Delta (Δ)			
EKO EF	0,36±1,1	0,50±1,7	0,657
Lateral E	-1,68±6,4	-0,19±0,9	0,254
Septal E	-0,27±1,2	-0,50±0,7	0,715
TAPSE	-1,22±8,1	0,0±0,5	0,759
Rv S Dalgası	-0,31±1,0	-0,12±0,5	0,852

* $p<0,05$, ‡: Mann Whitney U

4.3. CypA İle İlgili Parametreler Arasındaki İlişkiler

Bu bölümde hastaların CypA değerleri ile yaş, cinsiyet, diyabet yaşı, kilogram, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ yüzdesi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, plazma açlık glukozu, HbA1c, üre, kreatinin, ekokardiografi parametreleri arasındaki ilişki incelendi.

Tablo 14'te yapılan analiz sonucuna göre hastaların tedavi başlangıç CypA değerleri ile başlangıç parametreler arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Hastaların 24. hafta CypA değerleri ile Rv S dalgası arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu gözlenirken ($r=-0,336$); 24. haftada CypA değerleri ile ilgili parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 14. Tedavi başlangıç Siklofilin A ve 24. hafta Siklofilin A değerleri ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	Tedavi Başlangıç Siklofilina		24W Siklofilina	
	r†	p	r†	P
Yaş	0,316	0,054	0,279	0,089
PAG	0,072	0,668	-0,059	0,724
HbA1C	-0,028	0,867	-0,065	0,699
Kg	-0,109	0,515	0,041	0,806
VKİ	-0,106	0,526	-0,018	0,916
Fat%	-0,230	0,165	-0,115	0,493
Sistolik TA	-0,225	0,175	-0,153	0,358
Diastolik TA	-0,206	0,215	-0,143	0,392
Bel Çevresi	0,035	0,833	0,031	0,544
Kalça Çevresi	-0,032	0,850	0,035	0,354
Eko Ef	-0,187	0,261	-0,208	0,210
Lateral E	-0,220	0,184	-0,167	0,317
Septal E	-0,239	0,148	-0,042	0,801
TAPSE	-0,082	0,625	-0,153	0,358
Rv S Dalgası	-0,180	0,280	-0,336*	0,039
Diyabet Yaşı(Yıl)	0,093	0,578	0,254	0,123
Cinsiyet (Ort±Ss)				
Erkek	11,8±5,3	0,354‡	9,39±3,5	0,363‡
Kadın	9,44±1,4		8,00±0,9	

* $p < 0,05$, †: Spearman's rho korelasyon test, ‡: Mann Whitney U

5. TARTIŞMA

T2DM ciddi mortalite, morbidite ve komplikasyonları olan, görülme prevalansı giderek artan kronik bir hastalıktır.⁶¹ Son yıllarda SGLT2i ilaç grubunun avantajları ve dezavantajları da popüler konular arasındadır. Literatür incelendiğinde bu grup ilaçların T2DM tedavisine eklenmesinin metabolik faydalarının yanında renoprotektif ve kardiyoprotektif etkilerigösterilmiştir.

Obezite T2DM için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda obezitedeki artışın T2DM artışı ile korele olduğu gösterilmiştir. 1999'dan 2014'e kadar NHANES anketlerinin analizinin yapıldığı bir çalışmada T2DM prevalansındaki artış, özellikle 45 yaş üzerindeki obezitesi olan bireylerde dikkati çekmiştir. Kohort çalışmalarının analizinin yapıldığı bir başka araştırmada ise BÇ ve VKİ ile diyabet insidansı arasında pozitif bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.^{64,65} Bizim çalışmamızda da T2DM hastalarının başlangıçta ortalama VKİ $30,06 \pm 5,1$ kg/m², bel çevresi ortalama $105,6 \pm 9,9$ cm, Fat % $28,6 \pm 9,8$ olarak bulundu. Bu veriler T2DM ve obezite birlikteliği ile uyumluydu. Çalışmamıza bakıldığında hastalarda kilo ($p < 0,001$), VKİ ($p < 0,001$), Fat % ($p < 0,001$) 24. hafta bulgularının, tedavi başlangıç bulgularına göre daha düşük olduğu tespit edildi. Bel çevresi, kalça çevresinin başlangıç bulguları ile 24.hafta bulguları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p > 0,05$).SGLT2i'lerinin kilo kaybı sağlaması literatürde gösterilmiştir. Birçok çalışma tedavinin ilk 6 ayında yaklaşık 2-3 kg kaybı sağladığını göstermiştir.⁶⁶ Hastaların kilo ortalamalarına bakıldığında başlangıç ve 24. hafta arasında -2,3 kg kayıpları olmuştur. T2DM'li hastalarda SGLT2i ile tedavinin vücut ağırlığını 1,7 kg (% 2,4) azalttığı gösterilmiştir.⁶⁷ Fazla kilolu bireyler için, vücut ağırlığının % 5-10'unu kaybetmek gibi bir başlangıç hedef tavsiye edilir.⁶⁸ SGLT2i'nin bu hedefe ulaşmadaki faydası bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu görülmektedir.

Diyabetlilerde HT, diyabeti olmayanlara göre iki kat daha sık görülmektedir.³ Bizim çalışmamızda ise T2DM hastalarında sistolik kan basıncı ortalama $124,7 \pm 10,8$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama $83,2 \pm 7,5$ mmHg bulundu. Matthews ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasında T2DM'li hastalarda SGLT2i'ler ile tedavinin sistolik ve diyastolik kan basıncını 4 ve 2 mmHg azalttığı gösterilmiştir.⁶⁷ Çalışmamıza bakıldığında hastalarda Diastolik TA ($p = 0,006$)'nın 24. hafta bulgularının

tedavi başlangıç bulgularına göre daha düşük olduğu tespit edildi. Sistolik TA başlangıç bulguları ile 24.hafta bulguları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$). Tüm hastalarda sistolik KB ortalaması başlangıç ve 24.haftada -2,2 mmHg azaldı. Diyastolik KB ise başlangıç ve 24. haftada -1,9 mmHg azaldı. Diyastolik kan basıncındaki düşüş literatür ile uyumluydu.

List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAG'de ortalama 21 mg/dl azalma saptanırken, Blonde ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama 15,4 mg/dl azalma saptandı.⁶⁹ Çalışmamızda hastaların başlangıç PAG ortalama $148,1\pm41,9$ mg/dl; olarak literatür ile uyumlu bulundu. 24.haftanın sonunda PAG'de 26,6 mg/dl azalma saptandı. Bu azalma literatüre göre uyumlu olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bu durum SGLT2i'lerin AKŞ ve glisemik kontrol üzerine etkili olduklarını gösterdiği düşünüldü. SGLT2i'lerin renal etkisi açısından Zhuo ve ark.'larının 140.000 hasta ile yaptıkları çalışmada T2DM'li hastalara SGLT2i başlanmış ve başka OAD tedavi başlanan hastalarla kıyaslanmış ve ABH gelişimi incelenmiştir. Sonuç olarak SGLT2i kullanan hastalarda daha az ABH gelişimi izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların başlangıç üre ve kreatinin değerlerine ve 24.haftada da bu değerlerin kontrolüne bakıldı. Hastaların 24. hafta üre ve kreatinin değerlerinin, tedavi başlangıç dönemlerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$).

Kaku ve arkadaşları ile List ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada HbA1c değerinde sırasıyla %0,11-0,44 ve %0,85 azalma görüldü. Stenlof ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c değerinde %0,7 azalma görülürken, Canovatchel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c değerinde %0,61 azalma saptandı.^{69,70,71} Çalışmamızda hastaların başlangıç HbA1C değerleri ortalama $7,49\pm0,7\%$ olarak literatür ile uyumlu bulundu. 24.haftada ise % 7,10 olarak hesaplandı. Başlangıçla ve 24. hafta değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Seçilen hasta popülasyonuna bakıldığında HbA1c ortalaması % 8'in altında olmasına rağmen kilo kaybı sağlanmış olması başka mekanizmaların da olabileceğini düşündürmektedir. İngiltere'de yapılan prospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre, HbA1c' deki her % 1'lik azalma, miyokard enfarktüsünde % 14'lük, diyabete bağlı ölümlerde % 21'lik ve mikrovasküler komplikasyonlarda % 37'lik azalmayla ilişkilendirilmiştir.⁷¹ Çalışmamızda SGLT2i'lerinin % 0.39'luk düşüş sağlaması erken dönemde komplikasyonların önlenebilirliği açısından olumlu sonuçlar sağlayabileceği düşünüldü.

Hastaların diyabet yaş ortalaması 3,9 yıl olarak saptanmış olup HbA1c'deki düşüşün literatüre nispeten daha az olmasının bir nedeni olabileceğini düşündürmüştür.

Hiperglisemik koşullar altında CypA salgılandığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. T2DM ve KAH olan az sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalar, normal sağlıklı bireylere kıyasla plazma CypA düzeylerinin arttığını ortaya çıkarmıştır.⁷ T2DM'de CypA düzeylerinin yüksek bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁶² Bizim çalışmamızda da hastaların başlangıç CypA düzeyi yüksek bulunmuş olup literatürle uyumluydu. Hastaların 24. hafta CypA değerlerinin, tedavi başlangıç dönemlerine göre daha düşük olduğu gözlemlendi($p<0,001$). Bu durum SGLT2i'nin inflamatuvar belirtici negatif yönde etkilemesi bakımından literatüre ışık tutmaktadır.

T2DM hastalarında SGLT2i kullanımının glisemik kontrol dışında ılımlı derecede kan basıncını düşürmesi ve kardiyoprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir. ASKVH olan ya da ASKVH açısından yüksek riske sahip olan kalp yetersizliği olan hastalara başlangıç HbA1c'den ve HbA1c hedefinden bağımsız olarak SGLT2i kullanımını önerilmektedir.⁵⁴ T2DM hastalarında SGLT2-i kullanımının kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranlarını ve kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir.⁴ Çalışmamızda hastaların kardiyak açıdan sol ventrikül sistolik fonksiyonu gösteren EF, sağ ventrikül sistolik fonksiyonu gösteren TAPSE ve Rv S dalgası, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren Septal E, Lateral E değerlerinin ölçümü yapıldı. Bu bulgulardan 24. hafta Lateral E ve Septal E değerlerinin, tedavi başlangıç değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,044$; $p=0,013$). Hastaların 24. hafta CypA değerleri ile Rv S dalgası arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu gözlemlendi($r=-0,336$). Tablo 14'te yer alan diğer eko parametrelerinin tedavi başlangıcı ile 24.hafta değerleri arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$). Lateral E ve Septal E değerlerinde meydana gelen azalmanın ve CypA ile Rv S dalgası arasındaki negatif ilişki SGLT2i'nin etkisine bağlı bir değişiklik olabilir veya hastaların kg, VKİ, vücut yağ yüzdesindeki gerilemeye bağlı bir değişiklik olabilir bu bulguların klinik olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olup olmayacağını görmek açısından daha uzun süre tedavi ve takip gerekli olduğu düşünüldü.

Kilo, bel çevresi, VKİ, Fat % değişimi, Sistolik TA, diastolik TA etkilerine bakılırken empagliflozin ve dapagliflozin farklı gruplarda incelendiğinde empagliflozin kullanan hastaların KG ve FAT % arasındaki değişim, dapagliflozin kullanan hastalara

göre daha fazla olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,013$; $p=0,010$). VKİ, Sistolik TA, Diastolik TA, bel çevresi, kalça çevresine ait Delta (Δ) değerleri ile ilaç kullanım tipleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Dapagliflozin ve empagliflozinin sistolik ve diastolik kan basıncına etkisine bakıldığında istatistiksel olarak birbirleri arasında farklılık olmadığı görüldü. Bu değişimlerle ilgili ilaç gruplarına ayrı ayrı bakıldığında dapagliflozin ve empagliflozinin HbA1c, PAG, CypA'da sağladıkları düşüş etkisinde anlamlı fark saptanmamış olup her iki ilacın da etkileri benzer bulunmuştur. Empagliflozin kullanan hastalardaki (Δ) üre değişiminin, dapagliflozin kullanan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı. Hastaların tedavi başlangıç, 24.hafta ve Delta (Δ) eko bulguları ile ilaç tipleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatürde grup ilaçları arasında karşılaştırma çalışmaları yeterli olmadığından bizim çalışmamızda bu parametrelerdeki iki ilaç arasındaki farkı literatürle kıyaslamak için daha fazla grup ilaçları arasında karşılaştırma çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Diyabet tüm dünyada görülme sıklığı artmakta olan, neden olduğu komplikasyonlarla mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. SGLT2i'ler T2DM medikal tedavisinde kullanılan OAD ajanlardır. SGLT2i ilaç grubu ise sağladığı ek faydalarla bazı tedavi kılavuzlarında ilk seçenekler arasına girmeye başlamıştır.

Biz de çalışmamızda SGLT2i ilaçların CypA ilişkili metabolik, renal ve kardiyak etkilerini prospektif olarak inceledik. Ayrıca ülkemizde bulunan SGLT2i'lerden dapagliflozin ve empagliflozinin etki profillerini de karşılaştırdık.

Grup olarak başlangıca göre 24.haftada kg, VKİ, FAT %, Diastolik TA, CypA, PAG, HbA1C, üre, kreatinin değerlerinin daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,006$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Dapagliflozin ve empagliflozinin parametreleri birebir karşılaştırıldığında ise Empagliflozin kullanan hastaların KG ve FAT %, (Δ) üre arasındaki değişimin Dapagliflozin kullanan hastalara göre daha fazla olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,013$; $p=0,010$).

Eko bulgularından 24. hafta Lateral E ve Septal E değerlerinin, tedavi başlangıç değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,044$; $p=0,013$). Hastaların 24. hafta CypA değerleri ile Rv S dalgası arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu gözlenirken ($r=-0,336$); 24. haftada CypA değerleri ile ilgili parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$). Bu bulguların klinik olarak anlamlı bir değişikliğe sebep olup olmayacağını görmek açısından daha uzun tedavi ve takip süreci gerekmektedir.

Hastaların başlangıç CypA değeri cut off değerine göre yüksek saptanmıştır. CypA'nın T2DM'li hastalarda yüksek saptanması bir hastalık belirteci açısından önemlidir. Bu bulgumuz literatürle uyumludur. Ayrıca çalışmamızda 24. haftada bakılan CypA değerleri daha düşük saptanmış olup bu bulgumuz literatüre ışık tutmaktadır. Sonuç olarak SGLT2i'lerin glisemik kontrol sağladığı, VKİ ve vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. SGLT2i grup ilaçları kilo verme, glisemik kontrolü sağlama, renoprotektif, kardiyoprotektif etkileri ile diyabetik hastalarda ilk seçenek ilaçlar arasına girebilir. T2DM tanılı hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik değerlendirmeler erken dönemde kardiyak disfonksiyonu göstermede

yetersiz kalabilmektedir. Daha ileri düzeyde değerlendirebilmek için ileri tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Kardiyak doppler görüntüleme de bu tekniklerdendir. Komplikasyonların erken saptanması ve koruyucu önlemlerin alınması morbidite ve mortalitenin önlenmesi yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. Hastaların izleminde subklinik kardiyak disfonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla kardiyak doku dopplerin ve CypA'nın da tetkiklerin içerisinde yer almasının pozitif etkileri olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ile ilgili kısaca şu nedenleri sayabiliriz; tek merkezde yürütülmesi nedeniyle tüm popülasyonda genelleme yapılma konusunda yetersizdir. Ayrıca hastaların diyabetin ilk tedavisi olan yaşam tarzı değişikliklerine uyum konusunda optimize edilememesi de başka bir kısıtlayıcı faktördür. Ayrıca CypA'yı etkileyen sigara, DM, obezite, yaş, kilo kaybı gibi faktörlerin de olması başka bir kısıtlayıcı faktördür. Doğal afet(deprem)nedeniyle hastane başvurularının az olduğu bir dönemde yürütülmüş olması ise hasta sayısını etkileyen başka bir faktördür. Tüm bunlara rağmen elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumlu ve birtakım bulgularla literatürdeki az sayıda çalışmaya da ışık tutmakta olup SGLT2i'lerin CypA ve EKO ilişkili erken dönemde sağlayacağı metabolik, kardiyak kontrol ile diyabetin komplikasyonlarını önlemede etkili olabileceğini düşündük. Çalışmamız pilot bir çalışma olup çalışmamızın bulguları ışığında, daha fazla hastanın dahil edildiği, çok merkezli, prospektif çalışmalarla CypA ilişkili metabolik ve kardiyak etkiler açısından SGLT2i'nin grup etkileri de daha net olarak ortaya koyulabilecek, bakılan parametrelerde dapagliflozin ve empagliflozin etkileri de birebir karşılaştırılabilecektir.

7.KAYNAKLAR

1. **Ryden L, Standhl E, Bartnik M, Berghe GVD, Betteridge J.** Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular disease. *Eur Heart J*,2007;28:88-136.
2. **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.
3. **TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022:17-186.**
4. **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.
5. **Satoh K, Nigro P, Berk BC.** Oxidative stress and vascular smooth muscle cell growth: a mechanistic linkage by cyclophilin A.*Antioxid Redox Signal*.2010;12:675-682.
6. **Nigro P, Pompilio G, Capogrossi MC.** Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell Death Dis*.2013;4(10):888.
7. **Ramachandran S, Venugopal A, Sathisha K, Reshmi G, Charles S, Divya G. et al.** Proteomic profiling of high glucose primed monocytes identifies cyclophilin A as a potential secretory marker of inflammation in type 2 diabetes. *Proteomics*.2012;12:2808-2821.
8. **Xue C, Sowden MP, Berk BC.** Extracellular and Intracellular Cyclophilin A,Native and Post-Translationally Modified, Show Diverse and Specific Pathological Roles in Diseases. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*.2018;38(5):986-993.
9. **Ramachandran S, Venugopal A, Kutty VR, et al.** Plasma level of cyclophilin A is increased in patients with type 2 diabetes mellitus and suggests presence of vascular disease. *Cardiovascular Diabetology*.2014;13:38.
10. **Satoh K, Matoba T, Suzuki J, O'Dell MR, Nigro P, Cui Z, et al.** Cyclophilin Amediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascularsmooth muscle cell proliferation. *Circulation*. 2008.
11. **Jin ZG, Melaragno MG, Liao DF, Yan C, Haendeler J, Suh YA, et al.**Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress. *CircRes*.2000.
12. **Nigro P, Satoh K, O'Dell MR, Soe NN, Cui Z, Mohan A, et al.** Cyclophilin Ais an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein Edeficient mice. *J Exp Med*.2011.
13. https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf

14. <http://www.cdc.gov/Features/diabetesfactsheet/>
15. **Satman İ.** TURDEP II Group, *Eur J Epidemiol*, **2013**.
16. **Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, et al.** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. **2002**; 25(1):5-20.
17. **Alberti KGMM, Zimmet PZ.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. **1998**; 15(7):539-53.
18. **2. Classification and Diagnosis of Diabetes.** "Standards of Medical Care in Diabetes-2022" *Diabetes Care*, **2022**; 45:17-38.
19. **Masharani U, German MS.** Chapter 17: Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. Greenspan's *Basic and Clinical Endocrinology*.
20. **Federation ID.** IDF Diabetes Atlas. 9 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, **2019**.
21. **Kalin MF, Goncalves M, John-Kalarickal J, Fonseca V.** Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus, in *Principles of Diabetes Mellitus*, Cham: Springer International Publishing, **2017**:267-277.
22. **Güvener N.** Diabetes Mellitus. Ünal S (editör), *Cecil Textbook of Medicine*, 22.baskı, Güneş Kitabevi Ltd, **2006**:1425-1437.
23. **Diabetologia U.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*, **1991**; 34:877-90.
24. **Arslan M, Ayvaz C, Gedik O, Başkal N, Sözen T.** Endokrinoloji, İlçin G, Biberoglu K, Süleyman G, Ünal S, İç Hastalıkları 2. Baskı. Güneş Kitabevi Ankara, **2003**:2232-79.
25. **Umpierrez G, Korytkowski M.** Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature Reviews Endocrinology* **2016**; 12(4):222-32.
26. **Masharani U.** Diabetes mellitus ve hipoglisemi. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW (eds). *Lange Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi*, 54. Baskı. **2016**:1222-6.
27. **Turan T, Karahan İ, Güngüneş A.** Diyabetik ketoasidozda tanı ve tedavi yaklaşımı. *Sciences and Medicine*, **2019**; 2(3):92-8.
28. **Nar A, Bayraktar M.** Hiperglisemik Aciller. *Yoğun Bakım Dergisi*, **2002**; 2(1):48-57.

29. **Güvener N.** Diabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, **2003**;7(1):037-9.
30. **Ademolu A.** Whipple triad its limitations in diagnosis and management of hypoglycemia as a comorbidity in covid-19 diabetics and diabetes mellitus in general: a review. *Int J Diabetes Endocrinol*, **2020**;5(2):23-6.
31. **Johnstonem MT, Kinzfogl GP.** Diabetes mellitus and heart disease. *Diabetes and Cardiovascular Disease: Springer*, **2005**; 579-628.
32. **Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H.** Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *Br Med J*, **1983**;287(6396):867-70.
33. **Özcan Ş.** Kronik Komplikasyonlar, Erdogan, S (Ed) Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler, İstanbul; Yüce Basımevi, **2002**:141-156.
34. **Karabuğa EK.** Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Diyabetik Retinopati Ve/ Veya Diyabetik Nefropati Varlığının Sarkopeni Üzerine Etkileri (tez). Ankara: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, **2021**.
35. **Terzi M, Cengiz N, Onar MK.** Diyabetik nöropati. *OMÜ Tıp Dergisi*, **2009**;21(1):39-49.
36. **Said G.** Diabetic neuropathy: an update. *J Neurol*, **1996**;243(6):431-40.
37. **Watson JC, Dyck PJB.** Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management. *Mayo Clinic Proceedings*, **2015**.
38. **Parving HH, Tarnow L, Rossing P.** Genetics of diabetic nephropathy. *Am Soc Nephrol* **1996**;7(12):2509-17.
39. **Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G.** Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon registry. Türkiye Nefroloji Derneği Yayınları, **2008**.
40. **Altıparmak MR, Apaydın S.** Diyabetik nefropati. Yenigün M (Ed). Her yönüyle diabetes mellitus. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi **2001**:383-99.
41. Türk Diyabet Vakfı Diyabet Tanı Ve Tedavi Kılavuzu **2018**:25-34.
42. **MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, et al.** Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: nutrition intervention 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. **2019**;42(1):46-60.

43. **De Feo P, Di Loreto C, Ranchelli A, Fatone C, Gambelunghe G, Lucidi P, et al.** Exercise and diabetes. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*.**2006**;77(1):14-7.
44. **Nathan DM, Buse JB.** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care***2008**;31(1):173-175.
45. <http://www.reaktifhipoglisemi.com/Tr/content3.asp?m1=1&m2=3&m3=120> Eriřim Tarihi: 24.03.2023.
46. **Ehrenkranz J, Lewis N, Ronald KC, Roth J.** Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*.**2005**.
47. **Kanai Y, Lee WS, Sen G, Kahverengi D, Çit MA.** İnsan böbreği düşük afiniteli Na⁺/glukoz ortak taşıyıcı SGLT2. D-glukoz için başlıca renal yeniden emilim mekanizmasının tanımlanması. *J Clin Invest*.**1994**;93(1):397-404.
48. **Ito M, Tanaka T.** The Anticipated Renoprotective Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors *Intern Med*.**2018**; 57(15):2105-2114.
49. **White JR.** A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectr*.**2014**; 27(2):82-6.
50. Selçuk Tıp Dergisi, **2014**; 30(1):11.
51. **Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M.** Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*.**2009**.
52. **Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R.** SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care*,**2016**; 39(2):165-171.
53. **Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst 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(3):568-73.
54. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, **2022**.
55. **Wright EM, Tuvalet DD, Hirayama BA.** İnsan sodyum glikoz taşıyıcılarının biyolojisi. *Fiziol Rev*. **2011**;91(2):733-794.
56. **Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS.** SGLT2 inhibitors: are they safe?. *Postgrad Med*, **2018**;130:72-82.
57. **Satoh K, Shimokawa H, Berk BC.** Cyclophilin A: promising new target in cardiovascular therapy. *Circ J*.**2010**;74(11):2249-56.

58. **Hoffmann H, Schiene-Fischer C.** Functional aspects of extracellular cyclophilins. *Biol Chem.* **2014**; 395:721-735.
59. **Perrucci GL, Gowran A, Zanobini M, Capogrossi MC, Pompilio G, Nigro P.** Peptidyl-prolyl isomerases: A full cast of critical actors in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research.* **2015**.
60. **Seizer P, Ochmann C, Schönberger T, Zach S, Rose M, Borst O, et al.** Disrupting the EMMPRIN (CD147)-cyclophilin a interaction reduces infarct size and preserves systolic function after myocardial ischemia and reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2011**.
61. **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.
62. **Nigro P, Pompilio G, Capogrossi MC.** Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell Death Dis.* **2013**; 4(10):888.
63. WHO Diabetes Country Profiles, **2016**.
64. **Papaetis GS, Papakyriakou P, Panagiotou TN.** Central obesity, type 2 diabetes and insulin: exploring a pathway full of thorns. *Archives of Medical Science: AMS.* **2015**; 11(3):463-82.
65. **Freemantle N, Holmes J, Hockey A, Kumar S.** How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *International Journal of Clinical Practice.* **2008**; 62(9):1391-6.
66. **Caspar H, Jabbour S, Hammar N, Fenici P.** Recent trends in the prevalence of type 2 diabetes and the association with abdominal obesity lead to growing health disparities in the USA: An analysis of the NHANES surveys from 1999 to 2014. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* **2018**; 20(3):667-71.
67. **Thomas MC, David Z, Cherney I.** The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure, 2018. 37-63. Spaulding WB, Spitzer WO, Truscott PW. Aglycosuric diabetes. *Can Med Assoc J*, **1963**; 89:329-333.
68. **Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A.** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **2013**; 159:262-274.
69. **Blonde L, Stenlof K, Fung A, Xie J, Canovatchel W, Meininger G.** Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. *Postgrad Med.* **2016**; 128:371-380.
70. **K. K et al.** Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Diabetes. Obes. Metab.*, **2013**; 15(5):432-440.

71. **List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT.** Sodium-Glucose Cotransport Inhibition With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*,**2009**;32(4):650.
72. **Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR.** Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*,**2000**; 321:405.
73. **Chang, Y.K., et al., 2016.** Dapagliflozin, SGLT2 inhibitor, attenuates renal ischemia-reperfusion injury. *PLoS One*, 11 (7), e0158810. Cheng, S.T., et al., 2016. The effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on pancreatic b-cell mass and glucose homeostasis in type 1 diabetes. *PLoS One*, 11 (1), e0147391.
74. **Dekkers, C.C.J., et al., 2018.** Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20 (8), 1988–1993.

