T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANAN DİYABETİK HASTALARDA NUTRİSYONEL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nida Beyoğlu Eser

İSTANBUL / 2026

C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANAN DİYABETİK HASTALARDA NUTRİSYONEL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nida Beyoğlu Eser

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadem Arslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgisi, tecrübesi, hoşgörüsü ve sabrı ile bana rehber olan; zor zamanlarımızda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen; hekimlik mesleğinde her zaman disiplinin, çalışkanlığın ve hayat boyu öğrenme çabasının ne kadar değerli olduğunu gösteren; asistanlığım boyunca ve tez yazım döneminde her aşamada yanımda olan tez danışmanım ve değerli hocalarım Doç. Dr. Kadem Arslan'a ve Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Baş'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bana ailem gibi davranan; bilgi ve tecrübesini sürekli paylaşan; eğitmenim olarak her türlü desteği çekinmeden veren; meslek hayatım için çok önemli bilgiler edindiğim sevgili hocalarım Prof. Dr. Beyza Macuncuoğlu Atakan'a, Prof. Dr. Gülbüz Sezgin'e ve Doç. Dr. Nezahat Müge Çatıkkaş'a,

Asistanlık eğitimimizde uzmanlarımız olan ve bize desteklerini esirgemeyen Dr. İsmail Nazlı'ya, Dr. Mustafa Can Şenoymak'a, Dr. Murat Yeniçeri'ye, Dr. Güngör Sitar'a, Dr. Sevgi Aras'a ve Dr. Esra Aykut'a,

Rotasyonlarım sırasında her türlü bilgi ve emeklerini bizlerden esirgemeyen, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji hocalarımız, Prof. Dr. Derya Öztürk Engin'e, ve Doç. Dr. Fatma Yılmaz Karadağ'a, Göğüs Hastalıkları hocalarımız Prof. Dr. Elif Torun Parmaksız'a, Doç. Dr. Nagihan Durmuş Koçak'a, Doç. Dr. Eylem Tunçay'a, Kardiyoloji Kliniği hocalarımız Prof. Dr. Emre Yalçınkaya'ya, Doç. Dr. Kanber Öcal Karabay'a,

Beraber çalıştığım, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli uzmanlarıma, asistanlık sürecim boyunca tanıdığım ve beraber çalıştığım ve çok güzel anılar biriktirdiğim; iyi veya kötü tüm günlerde yanımda olan ve her türlü desteğini esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Ahmet Kanyılmaz'a, Dr. Zeynep Burak'a, Dr. Hilal Efe'ye, Dr. Berkuk Yüksel'e, Dr. Hakan Çoban'a, Dr. Zeynep Taşcı'ya, Dr. Duygu Aksu'ya, Dr. Özlem Uyav Göbel'e, Dr. Veysel Şengül ve Dr. Eda Şengül'e ve ismini buraya sığdıramadığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personellerimize,

Bugünlere gelmemde büyük katkıları olan, dünyaya geldiğim günden bu yana benim için en iyisini dileyen ve gerçekleştiren, haklarını asla ödeyemeceğim, her zaman rol modelim olan, uzman doktor olma yolunda her türlü desteği sağlayan, yazıyla anlatmanın mümkün olmadığı canım ailem; fedakâr babam Abdulğani Beyoğlu'na, canım annem Özlem Beyoğlu'na, kardeşim Seyfullah Furkan Beyoğlu'na, kardeşim Zehra Beyoğlu'na, babannem Nazife Beyoğlu'na, dayım Gökhan Öztürk'e,

Hayatımdaki tüm zorluklarda, asistanlık sürecimde, her zaman yanımda olan ve beni her zaman destekleyen sevgili eşim Dr. Nurullah Eser'e ve hayatımıza renk katan, mutluluk kaynağım canım oğlum Kerem Uras Eser'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nida Beyoğlu Eser

İstanbul / 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR v
TABLO DİZİNİ vii
ŞEKİL DİZİNİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI VE TARİHÇESİ 3
2.2. DİYABETES MELLİTUS'UN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ 4
2.3. DİABETES MELLİTUS'UN PATOFİZYOLOJİSİ 5
2.4. DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ 6
2.5. DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRMASI 7
2.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 9
2.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 9
2.5.2.1. Risk faktörleri 10
2.5.2.2. Patofizyolojisi 11
2.6. DİYABET TARAMASI 13
2.7. TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ 14
2.7.1. İnsülin Dışı Antihiperglisemik İlaçlar (Oral Antidiyabetikler ve İnsülinomimetikler) 15
2.7.1.1. Biguanidler 15
2.7.1.2. Sekretogoglar 16
2.7.1.3.Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar 16
2.7.1.4. Alfa glukozidaz inhibitörleri 17
2.7.1.5. Dipeptidil peptidaz- 4 inhibitörleri (DPP4-) 17
2.7.1.6. Glukagon benzeri peptid-1 re eptör agonistleri (GLP-1 Analogları) 17
2.7.1.7. Sodyum Glukoz Kotranspoter-2 İnhibitörleri (SGLT2 İnhibitörleri –Glukoretikler- Gliflozinler) 18

2.7.2. İnsülin Tedavisi 23
2.8. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI 24
2.8.1. Diabetes Mellitus Akut Komplikasyonları 24
2.8.2.1. Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum 24
2.8.1.2. Laktik asidoz 25
2.8.1.3. Hipoglisemi 25
2.8.2. Diabetes Mellitus Kronik Komplikasyonlar 25
2.8.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar 25
2.8.2.1.1. Retinopati 26
2.8.2.1.2 Nefropati 26
2.8.2.1.3. Nöropati 26
2.8.2.2. Makrovasküler komplikasyonlar 26
2.9. NÜTRİSYONEL SKORLAMALAR 27
2.9.1. Prognostik Nutrisyonel İndeks 27
2.9.2. CONUT Skorlaması 28
2.9.3. Naples Prognostik Skoru 29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 31
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 60
6. SONUÇLAR 69
7. KAYNAKLAR 71

KISALTMALAR

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

APG : Aclık plazma glukozu

ARK. : Arkadaşları

CONUT : Controlling Nutritional Status

DM : Diabetes Mellitus – Kronik metabolik hastalık

DKA : Diyabetik Ketoasidoz – Tip 1 diyabetlilerde görülen metabolik acil durum

GFR : Glomeruler filtrasyon hızı

HbA1c : Hemoglobin A1c – Ortalama 3 aylık kan şekeri düzeyini gösteren parametre

HDL : High-Density Lipoprotein – "İyi kolesterol", damar koruyucu etkiye sahip

HHS : Hiperglisemik Hiperosmolar Sendrom – Tip 2 diyabetlilerde görülen ağır dehidratasyon ve hiperosmolarite tablosu

HT : Hipertansiyon – Kan basıncının kronik olarak yüksek seyretmesi

LDL : Low-Density Lipoprotein – "Kötü kolesterol", damar sertliği riskini artırır

KBH : Kronik bobrek hastalığı

KDIGO : Bobrek Hastalıkları: Kuresel Sonucların İyileştirilmesi (Kidney Disease:Improving Global Outcomes)

NPS : Naples prognostik skoru

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi – Diyabet tanısında kullanılan test

SGLT-2-i : Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 inhibitörleri – Böbrekte glukoz geri emilimini engelleyen ilaç grubu

PNI : Prognostik Nutrisyon İndeksi

T1DM : Tip 1 Diabetes Mellitus – Otoimmün mekanizmalarla gelişen insülin eksikliğine bağlı diyabet

T2DM : Tip 2 Diabetes Mellitus – İnsülin direnci ve beta hücre bozukluğu ile karakterize diyabet tipi

TDBK : Total demir bağlama kapasitesi

TS **:** Transferrrin saturasyonu

VKİ (BMI) **:** Vücut Kitle İndeksi – Kilo/boy² ile hesaplanan obezite göstergesi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri 7
Tablo 2: Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması 8
Tablo 3: Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus Farkları 12
Tablo 4: Glisemik kontrol hedefleri 14
Tablo 5: SGLT-2 İnhibitörleri ile Yapılan Randomize Güncel Çalışmalar.....22
Tablo 6: İnsülin tipleri ve etki profilleri 24
Tablo 7: CONUT skoru 32
Tablo 8: Naples Prognostik Skoru 32
Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları 35
Tablo 10: Hastaların diyabet tanı süreleri ve kullanılan ilaç tedavileri 36
Tablo 11: Hastaların hemogram parametreleri 36
Tablo 12: Hastaların biyokimyasal parametreleri 38
Tablo 13: Hastaların nutrisyonel parametreleri 39
Tablo 14: Hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri, vücut ağırlığı, komorbid hastalıklari ve kullanılan tedavilerinin karşılaştırılması 40
Tablo 15: Hastaların cinsiyete göre nutrisyonel skorlamalarının karşılaştırılması...41
Tablo 16: SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırması 42
Tablo 17: SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması.....43
Tablo 18: SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası nutrisyonel parametrelerinin karşılaştırması 44
Tablo 19: SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların cinsiyet gruplarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası 6.ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması 45
Tablo 20: SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların cinsiyet gruplarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası 6.ay nutrisyonel parametrelerinin karşılaştırması.....47
Tablo 21: SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların tedavi türüne göre tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırması.....49

Tablo 22: SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların tedavi türüne göre tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması.....50
Tablo 23: SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda tedavi türlerinin kendi içinde tedavi başlangıcı ile tedavi 6. ayı arasındaki nutrisyonel parametrelerin karşılaştırması 53
Tablo 24: SGLT2 inhibitörü başlanması ile beraber sadece oral antidiyabetik alanlar ve oral antidiyabetik ajan+insülin alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması.....54
Tablo 25: SGLT2 inhibitörü başlanması ile beraber sadece oral antidiyabetik alanlar ve oral antidiyabetik ajan + insülin alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası nutrisyonel parametrelerinin karşılaştırması 56
Tablo 26: Komorbid hastalıklara göre nutrisyonel skorların karşılaştırılması 57
Tablo 27: SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda tedavi sonrası ölçülen PNİ skorunu etkileyen faktörlerin belirlenmesine yönelik tek değişkenli doğrusal regresyon analizi 58
Tablo 28: SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda tedavi sonrası ölçülen PNİ skorunu etkileyen faktörlerin belirlenmesine yönelik çok değişkenli doğrusal regresyon analizi 59

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Erişkinlerde Tip 2 diyabet taraması ve tanılama 13

ÖZET

Amaç: Diyabet tedavisinin güncel tedavi yaklaşımlarından Sodyum-Glukoz Ko-Transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri klavuzlarda metformin ile birlikte başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ve renal koruyucu etkileri ile kilo kaybı üzerindeki yararlı etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Diyabet tedavisinde komplikasyonların önlenmesinin yanı sıra, tedavilerin nütrisyonel durum üzerine etkilerinin değerlendirilmesi de önem taşımaktadır. Bahsedilen etkilerinin yanı sıra SGLT-2 inhibitörlerinin kilo verdirici etkisi zaten bilinmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin bu faydalı etkileri sağlarken hastaların nütrisyonel durumları üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda Naples prognostik skoru (NPS), PNI ve CONUT skorlarını kullanarak tip 2 diyabet hastalarında SGLT-2 inhibitörü kullanımıyla nütrisyonel durumlarındaki değişimin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğinde 20.09.2023-20.09.2024 tarihleri arasında Tip 2 diyabet tanısı ile ilk kez SGLT-2 inhibitörü ilaç tedavisi başlanan 18 yaş üstü hastalar dahil edilerek yapıldı. Hastaların SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi ve sonrası 6.aydaki demografik özellikleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve laboratuvar parametreleri incelenerek kaydedildi. SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlangıcındaki biyokimyasal testler, tam kan sayımı, HbA1c, lipid profili değerlendirildi. SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlangıcındaki ve tedavi sonrası 6.aydaki PNI, Naples ve CONUT skorları hesaplandı. Tedavi başlangıcı ve 6.aydaki sonuçlar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmamız 32'si (%39) erkek ve 50'si (%61) kadın olmak üzere toplam 82 hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 52,8±11,8 yıldı. Hastaların %51,2'sinde diyabetten başka en az bir komorbid hastalık vardı. PNI skoru ortalaması tedavi başlangıcında 55,9 ± 5,2 iken, tedavi sonrası 57,5 ± 5,8 olarak görülmüş olup anlamlı artış izlenmiştir ($p<0,001$). Tüm hasta grubunda SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi ve sonrası Naples ile CONUT skorları ve grupları açısından anlamlı fark yoktu. SGLT-2 inhibitörü tedavi öncesi ve sonrası

karşılaştırmamızda CONUT skoru, CONUT grubu, PNI skoru, PNI grubu, Naples skoru ve NPS grubu açısından erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. PNI skoru ortalaması kadın hastalarda tedavi başlangıcında 55,7±5,7 iken, tedavi sonrası 57,6±6,3 olarak görülmüş olup anlamlı artış izlenmiştir (p=0,02). PNI skoru ortalaması empagliflozin kullanan hasta grubunda tedavi başlangıcında 55,7±4,8 iken, tedavi sonrası 57,4±5,1, dapagliflozin kullanan hasta grubunda tedavi başlangıcında 56,2±5,8 iken, tedavi sonrası 57,6±6,6 olarak görülmüş olup her iki ilaç grubunda da anlamlı artış izlenmiştir (p=0.009, p=0.02).

Sonuç: Çalışmamızda PNI, Naples ve CONUT nütrisyonel indekslerini kullanarak ilk kez SGLT-2 inhibitörü ilaç kullanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası 6.ay ölçümlerini kıyaslayarak, SGLT-2 inhibitörlerinin nütrisyonel duruma olası etkilerini araştırdık. Tedavi öncesi ve sonrası 6.ayda PNI, Naples ve CONUT gruplarının dağılımında ve Naples ve CONUT skorlarında anlamlı değişim yoktu, PNI skorunda ise anlamlı artış izlendi. Bulgularımız SGLT-2 inhibitörlerinin nütrisyonel durum üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını göstermektedir. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarla daha net veriler elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: CONUT, Diabetes Mellitus, Naples, Nutrisyon, PNI, SGLT-2 İnhibitörleri

ABSTRACT

Objective: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT-2) inhibitors, one of the current treatment approaches in diabetes treatment, are recommended in guidelines as initial treatment together with metformin. The beneficial effects of SGLT-2 inhibitors on cardiovascular and renal protective effects and weight loss have been shown in many studies. In addition to the prevention of complications in diabetes treatment, evaluating the effects of treatments on nutritional status is also important. Besides the mentioned effects, the weight-reducing effect of SGLT-2 inhibitors is already known. While SGLT-2 inhibitors provide these beneficial effects, their effect on the nutritional status of patients is not fully known. In our study, we aimed to investigate the change in nutritional status with the use of SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes patients by using the Naples prognostic score (NPS), PNI, and CONUT scores.

Materials and Methods: This study was conducted by including patients over the age of 18 who were diagnosed with Type 2 diabetes and initiated on SGLT-2 inhibitor drug therapy for the first time between 20.09.2023 and 20.09.2024 at the Internal Medicine outpatient clinic of Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital. The patients' demographic characteristics, comorbidities, medications used, and laboratory parameters before the SGLT-2 inhibitor treatment and at the post-treatment 6th month were examined and recorded. Biochemical tests, complete blood count, HbA1c, and lipid profile at the baseline of SGLT-2 inhibitor treatment were evaluated. PNI, Naples, and CONUT scores at the baseline of SGLT-2 inhibitor treatment and at the post-treatment 6th month were calculated. Comparisons were made between the results at the baseline of treatment and at the 6th month. Statistical analyses were performed with the obtained data.

Results: Our study consists of a total of 82 patients, of whom 32 (39%) were male and 50 (61%) were female. The mean age of the patients was 52.8±11.8 years. In 51.2% of the patients, there was at least one comorbid disease other than diabetes. While the mean PNI score was 55.9 ± 5.2 at the baseline of the treatment, it

was observed as 57.5 ± 5.8 after the treatment, and a significant increase was observed ($p<0.001$). There was no significant difference in terms of Naples and CONUT scores and groups before and after SGLT-2 inhibitor treatment in the entire patient group. In our comparison before and after SGLT-2 inhibitor treatment, no significant difference was found between male and female patients in terms of CONUT score, CONUT group, PNI score, PNI group, Naples score, and NPS group. While the mean PNI score in female patients was 55.7±5.7 at the baseline of the treatment, it was observed as 57.6±6.3 after the treatment, and a significant increase was observed ($p=0.02$). While the mean PNI score was 55.7±4.8 at the baseline of the treatment and 57.4±5.1 after the treatment in the patient group using empagliflozin, and it was 56.2±5.8 at the baseline of the treatment and 57.6±6.6 after the treatment in the patient group using dapagliflozin, a significant increase was observed in both drug groups ($p=0.009$, $p=0.02$).

Conclusion: Our findings demonstrated that while NPS and CONUT parameters remained stable, SGLT-2 inhibitor therapy led to a significant increase in PNI scores at the 6th month. These results suggest that SGLT-2 inhibitors do not exert a negative effect on nutritional status and may contribute favorably to specific nutritional indices. Further large-scale, multicenter prospective studies are warranted to confirm these outcomes.

Keywords: CONUT, Diabetes Mellitus, Naples, Nutrisyon, PNI, SGLT-2 İnhibitörleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet günümüzde komplikasyonları ve getirdiği maliyetler sebebiyle küresel bir sağlık sorunudur. Diyabet dünya sağlığı için çeşitli birçok komplikasyonu ile ciddi bir tehdit oluşturmaktadır ve hem ülkemiz hem dünyada diyabet tanısı alan hasta sayısı gittikçe artmaktadır. Diyabet tedavisinin güncel tedavi yaklaşımlarından SGLT-2 inhibitörleri kılavuzlarda metformin ile birlikte başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. SGLT-2 inhibitörleri, kardiyak ve nefropatik açıdan koruyucu olduğu ve kilo vermedeki etkisi pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır (1,2).

Diyabet tedavisinde komplikasyonların önlenmesinin yanı sıra, tedavilerin nütrisyonel durum üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi de önemlidir. Tip 2 diyabetli hastalarda kilo kaybı, HbA1c düzeyleri, kan basıncı ve lipid profili gibi kardiyometabolik risk faktörlerinde iyileşme ile ilişkili olup, kilo kaybının derecesi arttıkça bu yararlar daha belirgin hale gelmektedir. (3,4).

Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNİ), serum albümin düzeyi ile periferik lenfosit sayısını birleştiren basit bir parametre olup, özellikle sepsis gibi klinik durumlarda beslenme rezervi ve immün yanıtı eş zamanlı olarak yansıtabilmesi nedeniyle önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (5).

Controlling Nutritional Status (CONUT) skoru, serum albümin düzeyi, total kolesterol ve lenfosit sayısı temel alınarak hesaplanan ve son yıllarda malnütrisyonun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir nütrisyonel indekstir. Hesaplanmasının pratik, noninvaziv ve düşük maliyetli olması, klinik kullanımını kolaylaştırmaktadır. Yüksek CONUT skorları, kötü beslenme durumunu yansıtmaktadır. Literatürde, CONUT skorunun başta onkolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve son dönem böbrek yetmezliği olmak üzere çeşitli klinik durumlarda prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (6).

Naples prognostik skoru (NPS), son yıllarda çeşitli hastalık gruplarında prognozu öngörmede kullanılan, beslenme durumu ve sistemik inflamasyonu birlikte değerlendiren bir skorlama sistemidir. Bu skorun hesaplanmasında kullanılan temel parametreler; lenfosit/monosit oranı (LMO), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), total kolesterol düzeyi ve serum albümin düzeyidir. Bu skorlama sistemi, bireyin immün

yanıtını, beslenme durumunu ve inflamatuvar sürecini birlikte değerlendirerek bütüncül bir prognostik yaklaşım sunmaktadır (7).

SGLT-2 inhibitörleri, tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde glisemik kontrolün yanı sıra kardiyovasküler ve renal koruyucu etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır ve kilo verdirici özellikleri de bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu ilaçların hastaların nütrisyonel durumu üzerindeki etkileri henüz yeterince açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmanın amacı, tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının nütrisyonel durum üzerine etkisini PNI, NPS ve CONUT skorları aracılığıyla değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI VE TARİHÇESİ

Diabetes mellitus (DM), insülinin yetersizliği (mutlak veya göreceli) veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişen direnç sonucu ortaya çıkan, hiperglisemiyle seyreden bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Bu hastalık birçok organ sistemini etkileyerek multisistemik tutuluma yol açar ve uzun dönemde gelişen komplikasyonlar aracılığıyla retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler yapılarda kalıcı hasarlara neden olabilir (8).

Genç ve adolesan dönemde görülen diyabet olgularının, glukokinaz ve hepatik nükleer faktör genlerinde meydana gelen mutasyonlara bağlı gelişen monogenik diyabet formlarıyla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

Diyabete ilişkin ilk bilgiler MÖ 1500'lü yıllara uzanmakta olup, eski Mısır metinlerinde hekim Hesy-Ra tarafından idrarla şeker kaybı ile seyreden bir hastalık olarak tanımlanmıştır. İlk klinik tanımlamalardan biri de *De Medicina* ait eserde Aulus Cornelius Celsus tarafından MS 30–50 yılları arasında ortaya yapılmıştır. Antik Hint hekimlerinden Sushruta ve Charaka, MS 400–500 yıllarında diyabetin iki farklı tipi olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca Avicenna, diyabet tedavisinde çemen otu, zerdeçal, acı bakla içeren bir karışım önermiştir (10).

Langerhans adacık hücreleri 1869 yılında ilk kez Paul Langerhans tarafından tanımlanmıştır. 1921 yılında Kanada'nın Toronto Üniversitesi'nde gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda insülin ilk kez izole edilmiş, bu maddenin 1922 yılında hastalarda uygulanmasıyla elde edilen olumlu klinik sonuçlar, diyabet tedavisinde yeni bir dönemin başlangıcını oluşturmuştur. Oral antidiyabetik ilaçların tedavi sürecine dahil edilmesi ise yaklaşık 1970'li yıllara rastlamaktadır. Graham Bell tarafından ilk kez insan insülini 1980 yılında sentezlenmiş, 1982'de ise biyosentetik insülin (Humulin) üretimi gerçekleştirilmiştir (11).

1966 yılında ilk pankreas transplantasyonu gerçekleştirilmiş olup, gen temelli tedavi araştırmaları ve diyabet tedavisine yönelik cerrahi yaklaşımlar günümüzde de devam etmektedir (10).

2.2. DİABETES MELLİTUS'UN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Diyabet Derneği (American Diabetes Association) (ADA) diyabetin küresel prevalansını yakından izleyen kuruluşlardır. 2019 yılı verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 463 milyon yetişkinin diyabetli olduğu tahmin edilmekte olup, bu sayının 2045 yılına kadar 700 milyonun üzerine çıkacağı öngörülmektedir. Özellikle Tip 2 diyabet prevalansındaki belirgin artış, küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak dikkat çekmektedir (12).

Diyabetin küresel düzeydeki artışı, büyük ölçüde batı tipi yaşam tarzının benimsenmesiyle ilişkilidir. Hızlı yemek/atıştırmalık türü beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite yetersizliği ve obezite oranlarındaki artış, diyabet prevalansını doğrudan etkilemektedir. Günümüzde diyabetli bireylerin büyük çoğunluğunu tip 2 diyabet hastaları oluşturmaktadır. Buna karşılık, tip 1 diyabet genetik yatkınlıkla ilişkili olup genellikle çocukluk ve ergenlik dönemlerinde ortaya çıkar; ancak tüm diyabet vakalarının yalnızca küçük bir yüzdesini temsil eder (12).

Ülkemizde yapılan TURDEP-I çalışmasına göre, 1997–1998 yılları arasında Tip 2 diyabet prevalansı %7,2 olarak belirlenmiştir. Ancak, 2010 yılında gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında, aradan geçen 12 yıllık süre içinde diyabet sıklığında yaklaşık %90 oranında bir artış saptanmış ve prevalansın %13,7'ye yükseldiği bildirilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada kadınlarda ve kentsel bölgelerde yaşayan bireylerde diyabet oranlarının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (13).

International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu) (IDF) verilerine göre 2017 yılında ülkemizde diyabet prevalansı %12,8 olarak bildirilmiştir (17). IDF'nin güncel tahminlerine göre, 2045 yılına kadar dünya genelinde diabetes mellitus tanılı birey sayısının 629 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (18). Fiziksel inaktivite, yaşam tarzındaki değişiklikler ve çevresel faktörler diyabet prevalansındaki artıştan sorumlu başlıca etkenler arasında kabul edilmektedir (16).

Sonuçlara bakılacak olursa diyabetin önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğu söylenebilir ve izleminde gelişebilecek mortalite, morbidite ve diğer ciddi komplikasyonlar nedeni ile dikkat edilmesi gereken bir hastalıktır.

2.3. DİABETES MELLİTUS'UN PATOFİZYOLOJİSİ

Diyabet gelişiminde çeşitli patojenik süreçler rol oynamaktadır. Bu süreçler, pankreasın β-hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu gelişen insülin eksikliğinden, insülin etkisine karşı gelişen direnç ile karakterize metabolik bozukluklara kadar uzanmaktadır. Genellikle insülin sekresyonundaki yetersizlik ile insülin etkisindeki azalma aynı bireyde birlikte görülmekte olup, hiperglisemiden sorumlu temel patolojinin tek başına belirlenmesi çoğu olguda mümkün olmamaktadır (17).

Vücutta glukozun homeostazı pek çok hormon tarafından korunur; ancak insulin ve glukagon hormonlarının glukoz homeostazının düzenlenmesinde önemli rolleri vardır.

İnsulin, glukoz duzeyi yukseldiğinde pankreasın β-hücreleri tarafından salgılanır. Kan glukoz konsantrasyonunu azaltırken, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenez süreçlerini baskılar ve karaciğer, kas ve yağ dokularında glukoz alımını artırır. Buna karşılık, glukoz düzeyi azaldığında pankreasın α-hücrelerinden salgılanan glukagon, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenez mekanizmalarını uyararak insülinin etkisine zıt (antagonistik) bir yanıt oluşturur. Glukagona ek olarak kortizol ve katekolaminler de plazma glukoz düzeylerini artırıcı etki göstermektedir.

Normal glukoz homeostazının sürdürülmesinde diğer hormonlar amilin (37 amino asit peptit), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) (30 amino asit peptit) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) (42 amino asit peptit) insulin ile beraber salgılanır. GLP-1 ve GIP, barsak kaynaklı peptitler olup inkretin etkisi göstererek pankreas β-hücrelerinden insülin sentez ve salınımını artırır.

Glukoz, bağırsaktan ve hücreler arası sıvıdan hücre içine serbest difüzyon ile geçemediğinden, hücrelere taşınması özgül taşıyıcı proteinler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu süreçte başlıca iki glukoz taşıyıcı sistemi görev almaktadır: sodyum-glukoz kotransporter (SGLT) ve glukoz taşıyıcı (GLUT) ailesi (18,19).

Tip 2 DM'nin patofizyolojisi, aşağıdakilerden herhangi biri veya bunların birlikte olmasıyla özetlenebilir (18):

1. Langerhans adacıklarının β-hücrelerinden insülin sekresyonunda azalma
2. Langerhans adacıklarındaki α-hücrelerden aşırı glukagon sekresyonu,
3. Karaciğerde glukoz üretiminin artması, beyinde nörotransmitter disfonksiyonu ve insülin direnci gelişimi

4. Lipoliz sürecinde artış
5. Böbreklerde glukoz geri emiliminde artış
6. İnce bağırsakta inkretinin etkisi azalması
7. İskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer gibi periferik dokularda glukoz alımında azalma ve/veya insülin direnci

Genetik ve çevresel risk faktörleri; inflamasyonu, metabolik stresi ve otoimmüniteyi etkiler. Bu durumlar β-hücre kütlesini ve/veya bu hücrelerin fonksiyonunu değiştirir. Bu durumun sonucu olarak insulin seviyeleri, insulin taleplerine yeterince yanıt veremez ve hiperglisemiye sebep olur. Bazı durumlarda çevresel ve genetik risk faktörleri ve bu faktörlerin etkileşimleri, β-hücre kütlesini ve/veya işlevini doğrudan etkileyebilir (19).

2.4. DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

Diabetes mellitus tanısı; açlık plazma glukozu (en az 8 saatlik açlık sonrasında sabah ölçülen plazma glukoz düzeyi), 75 g oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukozu, HbA1c düzeyi ve klasik hiperglisemi semptomlarının (poliüri, polidipsi, istemsiz ve açıklanamayan kilo kaybı veya hiperglisemik kriz) eşlik ettiği durumlarda rastgele plazma glukozu değerleri kullanılarak konulabilmektedir. Bu testler sonucunda elde edilen değerlerin normal sınırların üzerinde ancak diyabet tanı eşiğinin altında olması durumunda; "Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)", "Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)" ve "Yüksek Risk Grubu (YRG)" gibi glukoz metabolizması bozuklukları tanımlanabilmekte ve prediyabetik bireyler belirlenebilmektedir. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarına ait güncel tanı kriterleri Tablo 1'de yer almaktadır (8).

Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*						
Tanı Kriteri	**DM**	**İzole BAG**	**İzole BGT**	**BAG+BGT**	**YRG**	**Ara Hiperglisemi**
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dL	100–125 mg/dL	<100 mg/dL	100–125 mg/dL	-	-
OGTT 2.sa. PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	-	140–199 mg/dL	140–199 mg/dL	-	-
OGTT 1.sa. PG (75 g glukoz)	≥209 mg/dL	-	-	-	-	≥155 mg/dL
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-	-
HbA1c	≥%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.
DM tanısı için tipik DM semptomlarının varlığında APG, OGTT ile 2. saat PG, HbA1c ve rastgele PG kriterlerinden herhangi biri yeterlidir. 2024 IDF raporunda: - 1. saat PG ≥155 mg/dL: Ara hiperglisemi - 1. saat PG ≥209 mg/dL: DM (ikinci test ile doğrulanırsa) olarak tanımlanır.
Kısaltmalar: DM: Diabetes mellitus APG: Açlık plazma glukozu PG: Plazma glukozu OGTT: Oral glukoz tolerans testi HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin BAG: Bozulmuş açlık glukozu BGT: Bozulmuş glukoz toleransı
YRG: Yüksek risk grubu

2.5. DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRMASI

Diabetes mellitusun (DM) sınıflandırılması, hipergliseminin altta yatan patogenezine göre yapılmaktadır. Genel olarak DM; Tip 1 diyabet (β-hücrelerinde otoimmün yıkıma bağlı gelişen insülin eksikliği), Tip 2 diyabet (insülin direnci temelinde gelişen duyarsızlaşma ve insülin sekresyonunda progresif bozulma), gestasyonel diyabet (gebelik öncesinde varlığı bilinmeyen ve genellikle gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı alan diyabet) ve diğer spesifik nedenlere bağlı diyabet tipleri (maturity-onset diabetes of the young [MODY], ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaçlara bağlı diyabet ve çeşitli endokrinopatiler) olarak sınıflandırılmaktadır (20). Diyabete neden olan metabolik kusurların ortaya

konulması, özgül tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından önemlidir. DM'ye ait etiyolojik sınıflama Tablo 2'de gösterilmiştir (20).

Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

<table>
<tr><td colspan="2">→ Tip 1 Diabetes Mellitus</td></tr>
<tr><td colspan="2">→ Tip 2 Diabetes Mellitus</td></tr>
<tr><td colspan="2">→ Gestasyonel Diyabet</td></tr>
<tr><td colspan="2">→ Diğer Spesifik Diyabet Tipleri</td></tr>
<tr><td>Endokrinopatiler
Akromegali
Cushing Sendromu
Glukagonoma
Hipertiroidizm
Aldosteronoma
Diğerleri</td><td>İnsülin Etkisinde Genetik Defektler
A Tipi İnsülin Direnci
Leprekonizm
Rabson-Mendenhall Sendromu
Lipoatrofik Diyabet
Diğerleri</td></tr>
<tr><td>İlaç veya Kimyasal İlişkili DM
β-Adrenerjik Agonistler
Diazoksid
Fenitoin
Glukokortikoidler
α-Interferon
Vacor (Fare Zehiri)
Tiroid Hormonu
Statinler
Pentamidin
Nikotinik Asit, Diğerleri</td><td>Ekzokrin Pankreas Hastalıkları
Travma / Pankreatektomi
Pankreatit
Neoplazi
Kistik Fibrozis
Hemokromatozis
Fibrokalkülöz Pankreatopati
Diğer</td></tr>
<tr><td>İmmün Diyabetlerin Nadir Tipleri
Stiffman Sendromu
Anti-insülin Reseptör Antikorları
Diğerleri

β-hücre Fonksiyonlarının Genetik Defekti
(Monogenik Diyabet Formları)
Kromozom 12, HNF-1α (MODY3)
Kromozom 7, Glukokinaz (MODY2)
Kromozom 20, HNF-4α (MODY1)
Kromozom 13, İnsülin Destekleyici Faktör-1
(IPF-1; MODY4)
Kromozom 17, HNF-1β (MODY5)
Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6)
Mitokondriyal DNA
Diğerleri</td><td>Enfeksiyonlara Bağlı DM
Konjenital Rubella
Sitomegalovirüs
Koksaki B, Diğer (Adenovirüs, Kabakulak)

Diyabet İlişkili Diğer Genetik Sendromlar
Alström Sendromu
Down Sendromu
Friedreich Tipi Ataksi
Huntington Korea
Klinefelter Sendromu
Laurence-Moon-Biedl Sendromu
Miyotonik Distrofi
Porfiria
Prader-Willi Sendromu
Turner Sendromu
Wolfram (DIDMOAD) Sendromu
Diğerleri</td></tr>
</table>

2.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus, pankreasın β-hücrelerinin seçici ve progresif yıkımı sonucunda gelişen bir diyabet tipidir. Olguların yaklaşık %90'ında, hastalığın temelinde otoimmün mekanizmalar yer almakta olup, bağışıklık sisteminin pankreas β-hücrelerine karşı geliştirdiği yanıt bu hücrelerin harabiyetine yol açmaktadır. Geri kalan %10'luk bölüm ise immün aracılı olmayan nedenlerle ortaya çıkan formlardan oluşmaktadır. β-hücre yıkımının ilerlemesiyle, endojen insülin sekresyonu zamanla tükenmekte ve sonuçta hastalarda mutlak insülin eksikliği gelişmektedir (21). Bu nedenle, Tip 1 diyabetli bireylerde yaşamın sürdürülmesi için ekzojen insülin tedavisi zorunludur. Uygun insülin tedavisinin sağlanmadığı durumlarda ise diyabetik ketoasidoz gibi ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (22).

Tip 1 diyabet, çoğunlukla otoimmün bir süreç sonucunda gelişmekte olup hastaların önemli bir kısmında adacık hücresi otoantikorları (islet cell antibody, ICA), glutamik asit dekarboksilaz antikorları (anti-GAD) ve insülin otoantikorları pozitif olarak saptanabilmektedir. Bu otoantikorların varlığı, bağışıklık sisteminin pankreas β-hücrelerine karşı gelişen immün yanıtını göstermektedir. Otoimmün sürecin, çeşitli çevresel faktörler ve viral enfeksiyonlar tarafından tetiklenebileceği düşünülmektedir. Nonimmün tip 1 diyabet ise, herhangi bir otoimmün antikorun pozitif olmadığı ve sebebi bilinmeyen durumlardır. Tip 1 diyabetli bireylerin bir kısmında insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen, HLA) ile ilişkili genetik yatkınlık dikkati çekmektedir. Bununla birlikte, tek yumurta ikizlerinde tip 1 diyabet açısından bildirilen %30–70 arasındaki konkordans oranları, genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etkenlerin de hastalığın gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca, tip 1 diyabet, diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmekte olup, bu durum otoimmün sürecin yalnızca pankreas ile sınırlı olmadığını, farklı organ ve sistemleri de etkileyebileceğini göstermektedir (22,25).

2.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabet olgularının yaklaşık %90–95'ini oluşturan Tip 2 diyabet, geçmişte insüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmıştır. Rol oynayan çok sayıda faktör bulunmakla birlikte, çoğu olguda

spesifik bir etiyolojik neden tanımlanamamaktadır ve β-hücrelerine yönelik otoimmün yıkım söz konusu değildir. Tip 2 diyabet genellikle güçlü bir genetik yatkınlık ile ilişkilidir; ancak hastalığın genetik temeli ve kompleks olup tam olarak aydınlatılamamıştır (20).

Diyabetin klinik seyri, metabolik kontrol düzeyine bağlı olarak kompanzasyon, adaptasyon, erken dekompanzasyon (nonstabil dönem), stabil dekompanzasyon ve şiddetli dekompanzasyon evreleri şeklinde tanımlanmaktadır.

Kompanzasyon evresi, artmış insülin direncine karşı glisemik kontrolün korunabilmesi amacıyla insülin sekresyonunun artmasıyla karakterizedir. Bu dönemde β-hücre kütlesi normal sınırlar içinde kalabilir ya da artış gösterebilir.

Adaptasyon evresine geçişle birlikte, artan metabolik yük karşısında normogliseminin sürdürülmesi zorlaşır ve β-hücreleri bu gereksinimi karşılamakta yetersiz kalmaya başlar. Yükselen glukoz düzeyleri ve β-hücrelerde gelişen kalıcı fonksiyonel değişiklikler sonucunda insülin sekresyonunda azalma ortaya çıkar. Bu evre, klinik diyabet gelişmeden önce uzun süre devam edebilen bir süreç olarak tanımlanmaktadır.

Non-stabil dekompanzasyonda ise durum prediyabet aralığında olamayacak kadar kontrolsüz bir hal alır. Bu dönemde β-hücre fonksiyonunda belirgin azalma ve insülin direncinde artış söz konusu olup glisemik denge sürdürülemez hale gelir.

Stabil dekompanzasyon evresi, mevcut β-hücre rezervinin diyabetik ketoasidoz gelişimini önleyecek düzeyde olduğu, ancak hipergliseminin devam ettiği bir durumdur.

Son evre olan şiddetli dekompanzasyonda ise β-hücre kaybı ileri düzeydedir. Bu evrede hastalar ketoasidoza eğilimli olup çoğunlukla insüline bağımlı hale gelmektedir. Her ne kadar bu tablo daha çok Tip 1 diyabet hastalarında görülse de nadir durumlarda Tip 2 diyabet hastalarında da ortaya çıkabilmektedir (23).

2.5.2.1. Risk faktörleri

Obezite (vücut kitle indeksi (VKİ) >25 kg/m²), Tip 2 diabetes mellitus ile sıklıkla birlikte görülen ve hastalık gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Diyabet gelişme riski, yalnızca VKİ artışı ile değil, aynı zamanda özellikle abdominal bölgede yağ dokusu birikiminin artışı ile de doğru

orantılı olarak yükselmektedir. Bu nedenle abdominal yağlanmanın değerlendirilmesinde bel çevresi ölçümü ve bel/kalça oranının belirlenmesi klinik açıdan önemli parametrelerdir (22, 24, 26).

Genetik faktörler, Tip 2 diabetes mellitus gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Hastalık için güçlü bir genetik yatkınlık söz konusu olup, özellikle birinci derece akrabalarda Tip 2 diyabet bulunması bireyin riskini yaklaşık 3–6 kat artırmaktadır. Ailede diyabet sıklığının artmasıyla birlikte sonraki kuşaklarda hastalık görülme olasılığı da yükselmektedir. Ayrıca bazı ırk ve etnik gruplarda (örneğin Amerika'da yaşayan Pima yerlileri) diyabet prevalansının belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (24).

-Yaş: Tip 2 diyabet genellikle 30 yaş sonrasında ortaya çıkmakta olup, ilerleyen yaşla birlikte prevalansı artış göstermektedir.

-Fiziksel inaktivite: Sedanter yaşam tarzı, Tip 2 diyabet gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Buna karşılık, düzenli fiziksel aktivitenin diyabet gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (24,26).

-Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı: Bu durumlar, pankreatik β-hücre rezervinde ve fonksiyonunda azalmaya işaret etmekte olup, Tip 2 diyabete ilerleme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir (22,24).

-Diğer sebepler; Gestasyonel Diabetes Mellitus öyküsü, hipertansiyon, polikistik over sendromu (PCOS), dislipidemik bireyler (HDL<35 mg/dl veya triglserid>250 mg/dL), kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar olarak sıralanabilir (24).

2.5.2.2. Patofizyolojisi

İnsülin direnci, hücre-reseptör düzeyinde veya post-reseptör sinyal iletim basamaklarındaki defektlere bağlı olarak insülinin etkisinin azalması sonucu gelişmektedir. Bu durumda glukoz hücre içine yeterli düzeyde alınamaz ve enerji kaynağı olarak etkin şekilde kullanılamaz. Hücre içi glukoz kullanımı azalırken, periferik dokularda özellikle kas ve yağ dokusunda insülin etkisinin yetersizliği nedeniyle glukoz alımı azalmakta ve buna bağlı olarak kan glukoz düzeyleri yükselmektedir (8).

İnsülin sekresyonunda azalma ise pankreasın kan glukoz düzeylerindeki artışa yeterli insülin yanıtı verememesi ile karakterizedir. Genellikle insülin direnci, Tip 2

diabetes mellitus tanısından uzun yıllar önce başlayarak klinik sürece hâkim olurken, insülin sekresyonundaki belirgin azalma daha çok hastalığın ileri dönemlerinde veya ek stres durumlarında ön plana çıkmaktadır (8).

-Hepatik glukoz üretiminde artış: Karaciğerde glukoz üretiminin artması, Tip 2 diyabet patofizyolojisinin temel bileşenlerinden biridir. Bu artışta, insülin sekresyonundaki yetersizlik ile birlikte özellikle sabaha karşı etkisi belirginleşen kontrinsüliner hormonlar (kortizol, büyüme hormonu ve katekolaminler) rol oynamaktadır. Bu durum, şafak fenomeni (dawn fenomeni) olarak tanımlanmaktadır (8).

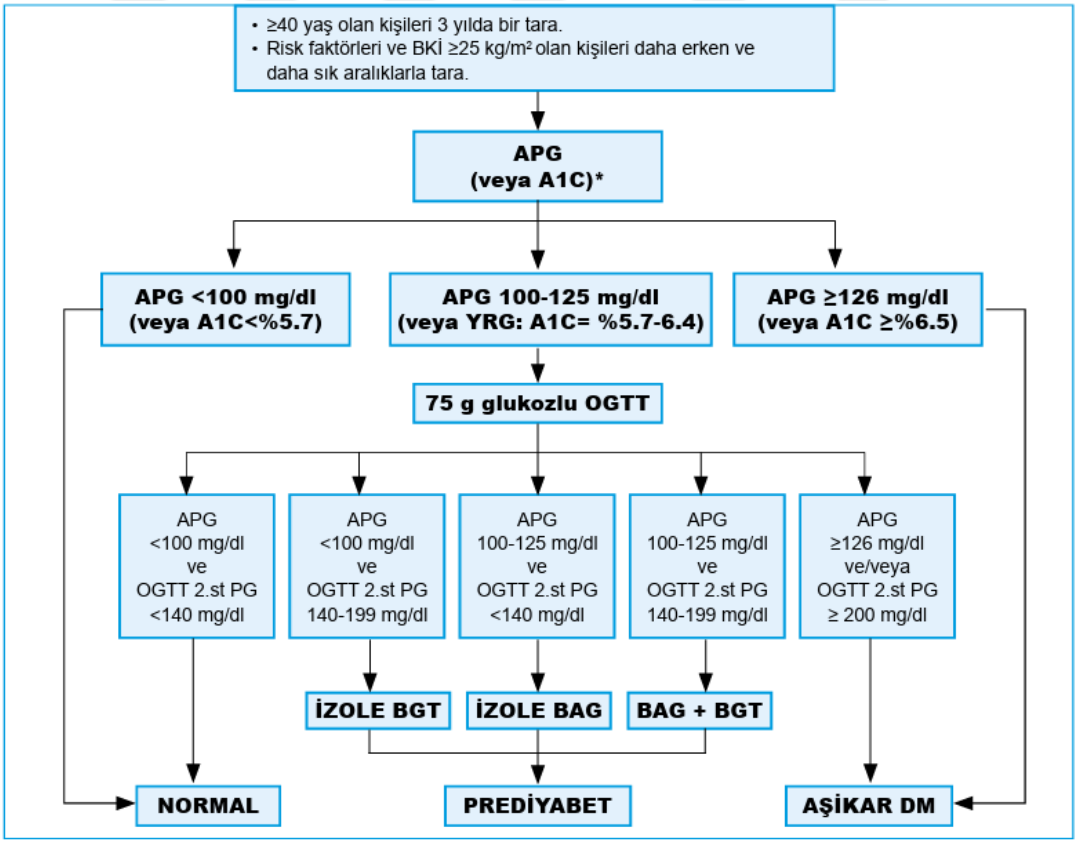
-İnkretin hormon yetersizliği: İnkretinler, besin alımına yanıt olarak gastrointestinal sistemden salgılanan ve insülin sekresyonunu artıran hormonlardır. Postprandiyal dönemde salgılanan insülinin yaklaşık %60'ından sorumlu oldukları bilinmektedir. İnkretin etkisindeki azalma, Tip 2 diyabet etiyopatogenezinde önemli bir rol oynayabilmektedir. Bunun yanı sıra, pankreas adacık hücrelerinden artmış glukagon salınımı, lipolizin artmasıyla dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve inflamatuvar sitokin düzeylerinde yükselme, nörotransmitter disfonksiyonu ve renal glukoz geri emiliminde artış da hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunan diğer mekanizmalardır. Ayrıca, son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının Tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıklarla ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır (8).

Tablo 3. Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus Farkları

Özellik	**Tip 1**	**Tip 2**
Başlangıç yaşı	Genellikle ≤ 30	Genellikle > 30
Başlangıç şekli	Genellikle akut, semptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik
Ketozis	Sıklıkla var	Sıklıkla yok
Başlangıç kilosu	Genellikle zayıf	Genellikle fazla kilolu/ obez
İnsülin direnci	Yok/ hafif	Var/ belirgin
Ailede diyabet yükü	Yok veya belirgin değil	Yoğun
C-peptid	Düşük	Normal/ yüksek/ düşük
Otoantikor	Genellikle pozitif	Negatif
Otoimmün hastalık birlikteliği	Var	Yok

2.6. DİYABET TARAMASI

Diyabet taraması, asemptomatik bireylerde hastalığın erken dönemde saptanmasını sağlayarak komplikasyonların önlenmesinde kritik bir role sahiptir (11, 23). Bu nedenle Amerika Diyabet Derneği (ADA), 35 yaş ve üzeri tüm bireylere üç yılda bir diyabet taraması yapılmasını önermektedir (23). Buna ek olarak, vücut kitle indeksi (VKİ) ≥25 kg/m² (Asya kökenli bireylerde ≥23 kg/m²) olan ve en az bir risk faktörü taşıyan kişilerde taramaya daha erken yaşlarda başlanması önerilmektedir (8, 20). Risk faktörleri arasında aile öyküsü, dislipidemi, hareketsiz yaşam biçimi, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve polikistik over sendromu (PCOS) yer almaktadır (8, 20, 27, 28). Tarama amacıyla açlık plazma glukozu, HbA1c ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılmakta olup, bu testlerden herhangi biri ile tanı konulabilmektedir. Erken dönemde tanı konulan bireylerde, uygun yaşam tarzı değişiklikleri ve gerektiğinde uygulanan farmakolojik tedaviler ile diyabetin ilerlemesi ve buna bağlı komplikasyonların gelişimi önemli ölçüde önlenebilmektedir. (8, 20, 27, 28). Erişkinlerde tip 2 diyabetin taranması ve tanılaması Şekil 1'de gösterilmiştir (8).



Şekil 1. Erişkinlerde Tip 2 diyabet taraması ve tanılama

2.7. TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

Diyabet tedavisinin temel amacı, glisemik kontrolün sağlanması ve diyabete bağlı gelişebilecek organ hasarlarının önlenmesi veya geciktirilmesidir (20). Geniş ölçekli klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, kan glukoz düzeylerinin kısa sürede ve agresif biçimde düşürülmesinden ziyade, uzun vadede komplikasyon riskini azaltmaya yönelik sürdürülebilir glisemik kontrolün daha etkili bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. Makrovasküler komplikasyonlar açısından, erken dönemde sağlanan glisemik kontrolün etkisi sınırlı olmakla birlikte, uzun süreli izlemde iyi glisemik kontrol sağlanan bireylerde bu komplikasyonların ve buna bağlı mortalite oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (29). Kan şekeri kontrolünü sağlarken glisemik kontrol hedefleri Tablo 4'te gösterilmiştir (30).

Tablo 4. Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef	Gebelikte İnsülin kullanmayan	Gebelikte İnsülin kullanan
Hba1c	≤%7 (53 mmol/mol)	<%6-6,5 (42-48 mmol/mol)	<%6-6,5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi	80-130 mg/dl	<95 mg/dl	70-95 mg/dl
1. saat PPG	-	<140 mg/dl	110-140 mg/dl
2. saat PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl	100-120 mg/dl

Çocukluk ve adolesan dönemde glisemik hedefler, yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. Okul öncesi dönemde (0–6 yaş) açlık ve öğün öncesi plazma glukozu 100–180 mg/dl, gece plazma glukozu 110–200 mg/dl ve HbA1c %7,5–8,5 (58–69 mmol/mol) olarak hedeflenmektedir. İlkokul çağındaki çocuklarda (7–12 yaş) açlık ve öğün öncesi plazma glukozu 90–180 mg/dl, gece plazma glukozu 100–180 mg/dl ve HbA1c <%8,0 (<64 mmol/mol) önerilmektedir. Adolesanlarda (13–18 yaş) ise erişkinlere benzer glisemik hedefler benimsenmekte olup; açlık ve öğün öncesi plazma glukozu 80–120 mg/dl, gece plazma glukozu 90–130 mg/dl, öğün sonrası 2. saat plazma glukozu <150 mg/dl ve HbA1c %6,5–7,0 (48–53 mmol/mol) düzeyleri hedeflenmektedir.

Yaşlı diyabet hastalarında glisemik hedefler, bireyin yaşam beklentisi, eşlik eden komorbiditeler ve hipoglisemi riski göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Genel durumu iyi, fonksiyonel olarak bağımsız ve hipoglisemi riski düşük olan hastalarda, HbA1c hedefinin genç bireylerde olduğu gibi yaklaşık %7 (53 mmol/mol) düzeyinde tutulması uygun olduğu görüşü yaygındır. Buna karşılık; hipoglisemi riski yüksek, çoklu komorbiditesi bulunan veya bakım gereksinimi olan hastalarda, daha esnek bir yaklaşım benimsenerek HbA1c hedefinin %7,1–8,5 (54–69 mmol/mol) aralığında belirlenmesi önerilmektedir.

Prekonsepsiyon döneminde ise glisemik kontrolün, non-diyabetik bireylerdeki normal üst sınırın en fazla 2 standart sapma üzerine çıkmayacak şekilde, yaklaşık %6,0–6,5 (42–48 mmol/mol) aralığında tutulması hedeflenmelidir (30,31).

2.7.1 İnsülin Dışı Antihiperglisemik İlaçlar (Oral Antidiyabetikler ve İnsülinomimetikler)

İnsülin dışı antihiperglisemik ajanlar; biguanidler, insülin sekretagogları, tiazolidindionlar, inkretin bazlı tedaviler, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), alfa-glukozidaz inhibitörleri ile sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT2 inhibitörleri; gliflozinler) ilaç gruplarını içermektedir. Tip 2 diyabet tedavisinde yer alan diğer ajanlar arasında; insülinomimetik etkiye sahip bir amilin analoğu olan pramlintid, dopamin-2 agonisti hızlı etkili bromokriptin ve safra asidi sekestranı kolesevelam bulunmaktadır. Ancak bu ilaçlar glisemik kontrol üzerine sınırlı düzeyde etkili olup, ülkemizde diyabet tedavisi için onaylı değildir (8).

2.7.1.1. Biguanidler

Biguanid grubu, sentetik guanidin türevlerinden oluşmakta olup bu grupta metformin ve fenformin yer bulunmaktadır Günümüzde klinik kullanımda olan tek ajan metformindir. Metformin, 60 yılı aşkın süredir Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmasına rağmen, etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, hepatik glukoneogenezin baskılanması, özellikle yağ ve kas dokusunda insülin duyarlılığının artırılması ve intestinal glukoz emiliminin azaltılması en iyi tanımlanmış etki mekanizmaları arasındadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar,

metforminin bağırsak mikrobiyotasını modüle edebileceğini ve GLP-1 düzeylerini artırabileceğini göstermektedir. Bu etkilerin, glukoz homeostazının sağlanmasına ve tokluk hissinin düzenlenmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (8,32,33).

2.7.1.2. Sekretogoglar

İnsülin sekretagogları, pankreas β-hücrelerinden insülin salınımını artıran ilaç grubunu oluşturmakta olup, başlıca sülfonilüreler ve etki mekanizması benzer ancak daha kısa etki süresine sahip olan glinidler bu grupta yer almaktadır. Her iki alt grup da, pankreas β-hücresi plazma membranında bulunan ATP'ye duyarlı potasyum (K-ATP) kanallarını glukozdan bağımsız olarak kapatarak insülin sekresyonunu artırır. Bu etkilerini sülfonilüre reseptörlerine (SUR1 ve SUR2) bağlanarak gösterirler. Endojen insülin sekresyonunu artırmaları nedeniyle, bu ilaçların kullanımı ile hipoglisemi riski söz konusudur ve bu risk özellikle böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda artış göstermektedir.

Sülfonilüre ve glinidlerin kullanımı, Tip 1 diabetes mellitus (özellikle LADA ile ayırıcı tanının dikkatle yapılması gereken durumlar), sekonder diyabetler (örn. pankreas hastalıklarına bağlı), hiperglisemik acil durumlar (hiperozmolar hiperglisemik durum ve diyabetik ketoasidoz), ağır enfeksiyon, gebelik, cerrahi girişimler, travma, ilaca karşı bilinen alerji, ağır hipoglisemiye yatkınlık, dekompanse karaciğer hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği gibi durumlarda kontrendikedir. Ayrıca, geriatrik hasta grubunda kullanımda dikkatli olunmalıdır (8,33,34).

2.7.1.3. Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar

Tiazolidindionlar grubunda yer alan pioglitazon ve rosiglitazon, nükleer transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR-γ) üzerinden etki göstererek insülin duyarlılığını artırırlar. Pioglitazon, düşük hipoglisemi riski, trigliserid düzeyini azaltıcı ve HDL kolesterol düzeyini artırıcı etkileri ile birlikte non-alkolik steatohepatit (NASH) tedavisindeki potansiyel yararları nedeniyle tercih edilebilmektedir; ancak yan etki profili açısından dikkatli kullanım gerektirir (39). Rosiglitazon ile ilgili bazı meta-analizlerde kardiyovasküler olay riskinde artış bildirilmiş olması nedeniyle, bu ajan ülkemizde kullanımdan

kaldırılmıştır (11). Bu ilaç grubunun başlıca yan etkileri arasında konjestif kalp yetersizliği, kilo artışı, kemik kırığı riskinde artış, sıvı retansiyonu (ödem), ve mesane kanseri ile olası ilişki yer almaktadır (20).

2.7.1.4. Alfa glukozidaz inhibitörleri

Alfa-glukozidaz inhibitörleri olan akarboz ve miglitol, intestinal alfa-glukozidaz enzimini inhibe ederek karbonhidratların emilimini geciktirir. Bu ilaçların, hipoglisemi riskinin düşük olması, vücut ağırlığı üzerine nötr etkili olması ve özellikle postprandiyal glisemiyi azaltmaları başlıca avantajlarıdır. Bununla birlikte, günde üç kez kullanım gereksinimi ve gastrointestinal yan etkiler (özellikle şişkinlik, gaz ve diyare) nedeniyle hasta uyumu sınırlı olabilmektedir (36).

2.7.1.5. Dipeptidil peptidaz- 4 inhibitörleri (DPP-4)

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, inkretin hormonların yıkımını engelleyerek postprandiyal glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) düzeylerini artırır. Bu mekanizma ile glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırırken, glukagon sekresyonunu azaltırlar. Hipoglisemi risklerinin düşük olması ve vücut ağırlığı üzerine nötr etkili olmaları önemli avantajları arasında yer almakla birlikte, diğer oral antidiyabetik ajanlara kıyasla daha maliyetli olmaları dezavantaj oluşturabilir. Bu ilaçların kullanımında eklem ağrısı ve akut pankreatit gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, özellikle alogliptin ve saksagliptin için bildirilen kalp yetersizliği risk artışı nedeniyle, kalp yetersizliği bulunan hastalarda kullanımları önerilmemektedir (20).

2.7.1.6. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 analogları)

GLP-1 reseptör agonistleri, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek glukoz bağımlı mekanizmalarla pankreas α-hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar ve β-hücrelerinden insülin salınımını artırır (20). Eksenatid kısa etkili bir GLP-1 analoğu iken; liraglutid, dulaglutid, semaglutid ve uzatılmış salınımlı eksenatid (exenatide XR) uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri arasında yer almaktadır. Eksenatidin HbA1c düşürücü etkisi, uzun etkili ajanlara kıyasla daha sınırlıdır.

Bu ilaç grubu, düşük hipoglisemi riski ve kilo kaybı üzerine olumlu etkileri ile öne çıkmakta olup genellikle subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır (semaglutidin oral formu da mevcuttur). En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve diyare olup genellikle geçici niteliktedir. Bununla birlikte, pankreatit ve nadiren kolelitiazis bildirilmiş olup bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, Tip 2 Multipl Endokrin Neoplazi (MEN 2) sendromu ya da kişisel veya aile öyküsünde medüller tiroid karsinomu bulunan hastalarda kontrendikedir (36).

Özellikle liraglutid (LEADER çalışması) (41) ve semaglutid (SUSTAIN-6 çalışması) (42) ile yapılan çalışmalarda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı bulunan veya bu açıdan yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler sonuçlar üzerinde olumlu etkiler gösterilmiştir (36).

2.7.1.7. Sodyum Glukoz Kotranspoter-2 İnhibitörleri (SGLT-2 İnhibitörleri - Glukoretikler - Gliflozinler)

SGLT-2 inhibitörleri (sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri), Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ve son yıllarda özellikle kalp yetersizliği ile kronik böbrek hastalığı olan bireylerde kardiyorenal koruyucu etkileri ile öne çıkan önemli bir ilaç grubudur.

SGLT-2 inhibitörleri, böbrek proksimal tübülünde yer alan ve filtre edilen glukozun yaklaşık %90'ının geri emiliminden sorumlu olan bir taşıyıcıdır. Bu inhibitörler, söz konusu geri emilim mekanizmasını bloke ederek idrarda glukoz atılımını artırır ve böylece plazma glukoz düzeylerini düşürür. Ayrıca, kalori kaybına bağlı kilo azalması sağlar ve oluşturdukları hafif osmotik diürez etkisi ile kan basıncında düşüşe katkıda bulunurlar (39).

Böbreğin glukoz homeostazındaki rolü, ilk olarak 1930'lu yıllarda tanımlanmış ve bu organın glukoz metabolizmasında önemli işlevler üstlendiği ortaya konmuştur. Böbreğin glukoz dengesinde üç temel görevleri vardır:

1. Glukoz üretimi
2. Glukoz kullanımı (tüketimi)
3. Glukozun filtrasyonu, geri emilimi

Glukoz üretimi, böbreğin özellikle renal korteksinde gerçekleşen glukoneogenez yoluyla sağlanmaktadır. Glukoz-6-fosfataz enzimi, insan vücudunda

yalnızca karaciğer ve böbrek dokusunda bulunduğundan, kan dolaşımına serbest glukoz salınımı bu iki organ aracılığıyla gerçekleşir. Açlık durumunda, dolaşıma verilen endojen glukozun yaklaşık %20'si böbrek kaynaklıdır. Glukoneogenez yoluyla üretilen toplam glukozun yaklaşık %40'ına böbrek katkı sağlamaktadır (40).

Glukoz filtrasyonu ve geri emilimi, böbreklerde glomerüler filtrasyon sonrasında gerçekleşen önemli bir süreçtir. Glomerülden filtre edilen plazma glukozunun yaklaşık 180–250 g/günlük kısmı, proksimal tübüller aracılığıyla geri emilmektedir. Plazma glukozu için renal eşik değer (~180–198 mg/dl), tübüler maksimum geri emilim kapasitesinin aşıldığı ve glukozun idrarla atılmaya başladığı düzeyi ifade etmektedir. Normal fizyolojik koşullarda renal glukoz geri emiliminin yaklaşık %90'ı SGLT-2 aracılığıyla gerçekleşmektedir. Proksimal tübülün S1 segmentinde sodyum ile birlikte glukozun geri emilimi, özellikle hiperglisemi durumunda bu sürecin devam etmesi nedeniyle kan glukoz düzeylerinin yüksek kalmasına katkıda bulunmaktadır (41).

Hiperglisemi varlığında SGLT2 üzerinden sağlanan glukoz emilim kapasitesinin %30 artması, diyabetik patofizyolojide önemli bir basamaktır. SGLT2 inhibitörleri, renal glukoz geri emilimini azaltarak günlük 60-80 gramlık bir glukozüri oluşturmakta ve bu yolla hiperglisemiyi normalize etmektedir (42,43). Sürecin bir diğer önemli boyutu ise kaybedilen glukozun yarattığı 240-320 kcal/gün'lük negatif enerji dengesidir. Bu enerji kaybı, sadece kilo kontrolüne yardımcı olmakla kalmayıp, abdominal obezite ve insülin direncinin gerilemesine de katkı sunmaktadır. Neticede; dislipidemi yönetimi, kan basıncının regülasyonu ve serum ürik asit düzeylerinin düşürülmesi gibi çok yönlü metabolik iyileşmeler gözlenmektedir.

SGLT-2 inhibitörlerinin farmakodinamik profili doğrudan renal filtrasyon kapasitesine bağımlıdır; bu nedenle azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) olan bireylerde bu ajanların glisemik etkinliğinde bir zayıflama öngörülmektedir. Klinik pratikte, GFR değerinin 45 ml/dk'nın altına indiği durumlarda glukozürik etkinin azaldığı saptanmıştır. Bununla birlikte, literatürdeki güncel çalışmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik etkisinden bağımsız olarak, GFR>30 ml/dk olan hastalarda dahi belirgin renoprotektif özellikler sergilediğini ortaya koymaktadır (44,45).

Güncel klinik kullanımda olan SGLT-2 inhibitörlerinden empagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin ve kanagliflozin; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış temel ajanlardır. Bu gruptaki ilaçlardan empagliflozin ve dapagliflozin ülkemizde ruhsatlı olup yaygın şekilde reçete edilmektedir (11). Bu bu temel moleküllerin yanı sıra luseogliflozin, tofogliflozin ve ipragliflozin gibi diğer türevler de literatürde yer almaktadır (50). SGLT-2 inhibitörleri genel olarak yapısal benzerlikler taşımakla birlikte, SGLT-2 reseptörüne karşı gösterdikleri selektivite oranları açısından moleküller arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır.

SGLT-2 inhibitörlerinin klinik etkinliği; HbA1c düzeylerinde ortalama %0,6–1,0 oranında azalma, yaklaşık 2-3 kg vücut ağırlığı kaybı ve sistolik kan basıncında 3-5 mmHg düzeyinde bir düşüş ile karakterizedir. Bu ajanlar, yalnızca glisemik kontrol sağlamakla kalmayıp, kardiyovasküler ve renal sistem üzerinde de koruyucu etkiler göstermektedir.

Özellikle empagliflozin ve dapagliflozin ile yapılan geniş ölçekli klinik çalışmalarda, kardiyovasküler mortalite, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve böbrek fonksiyon kaybı riskinde anlamlı azalma sağlandığı gösterilmiştir. Bu nedenle, başta düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ve diyabetik böbrek hastalığı olmak üzere, bu hasta gruplarında kullanımları güncel kılavuzlarda standart tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır.

Başlangıçta yalnızca antihiperglisemik ajanlar olarak geliştirilen SGLT-2 inhibitörleri, son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda kardiyorenal koruma sağlayan ajanlar olarak ön plana çıkmıştır. Özellikle kalp yetersizliği ve kronik böbrek hastalığı olan bireylerde, diyabet varlığından bağımsız olarak da morbidite ve mortaliteyi azaltıcı etkiler gösterdikleri ortaya konmuştur.

DAPA-CKD randomize kontrollü çalışması (2020), diyabetik ve diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı (KBH) bulunan bireylerde dapagliflozinin kardiyovasküler ve renal sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, eGFR değeri 25–75 ml/dk/1,73 m² ve idrar albümin/kreatinin oranı 200–5000 mg/g arasında olan hastalar dahil edilmiş olup, katılımcıların yaklaşık %67'sini diyabetik bireyler oluşturmuştur. Elde edilen bulgulara göre, dapagliflozin tedavisi, böbrek fonksiyon kaybı, son dönem böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm açısından birleşik sonlanım noktasında %39

oranında risk azalması sağlamıştır. Ayrıca, mortalitede %31 oranında azalma gözlenmiştir. Bu olumlu etkilerin yalnızca diyabetik hastalarda değil, diyabetik olmayan bireylerde de benzer şekilde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca antihiperglisemik etkilerle sınırlı olmadığını, aynı zamanda kardiyorenal koruma sağlayan ajanlar olarak diyabet dışı klinik alanlarda da kullanım potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır (47).

Kanagliflozin, ülkemizde rutin kullanımda bulunmamakla birlikte, uluslararası düzeyde onaylı bir SGLT-2 inhibitörüdür. CREDENCE çalışması (2019), Tip 2 diyabet ve albüminürik kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda kanagliflozinin kardiyovasküler ve renal etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülmüş, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya, eGFR 30–90 ml/dk/1,73 m² ve idrar albümin/kreatinin oranı >300 mg/g olan, tamamı diyabetik bireyler dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, kanagliflozin tedavisi, son dönem böbrek yetmezliği, serum kreatinin düzeyinde iki kat artış ve kardiyovasküler ölüm gibi birleşik sonlanım noktalarında yaklaşık %30 oranında risk azalması sağlamıştır. Bu çalışma, diyabetik böbrek hastalığında renal sonlanımları primer hedef olarak değerlendiren ilk büyük ölçekli çalışma olması açısından önemli bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir (48).

DAPA-HF randomize kontrollü çalışması (2021), ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetersizliği (EF ≤40%) olan hastalarda dapagliflozinin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, Tip 2 diyabeti olan ve olmayan, semptomatik kalp yetersizliği (NYHA sınıf II–IV) bulunan hastalar dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, dapagliflozin tedavisi, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölümden oluşan birleşik sonlanım noktasında %26 oranında risk azalması sağlamıştır. Bu etkinin, yalnızca diyabetik hastalarda değil, diyabetik olmayan bireylerde de benzer şekilde gözlenmesi, SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik etkilerinin ötesinde kardiyoprotektif özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca diyabet tedavisinde değil, aynı zamanda kalp yetersizliği yönetiminde de temel tedavi seçenekleri arasında yer aldığını ortaya koymaktadır (49).

Tip 2 diyabetli bireylerde SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı, vücut ağırlığında ortalama 1,7 kg (%2,4) azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, kalp hızında belirgin bir

artışa neden olmaksızın, sistolik kan basıncında yaklaşık 4 mmHg ve diyastolik kan basıncında yaklaşık 2 mmHg düşüş sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, tedavi ile ve HDL-kolesterol düzeyinde %6–9 oranında artış ve serum ürik asit düzeyinde 0,3–0,9 mg/dL azalma saptanmıştır (50).

Bazı çalışmalarda, SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda LDL-kolesterol düzeyinde %2–6 oranında artış bildirilmiştir. Ancak bu artışın, lipoprotein alt fraksiyonlarındaki değişimlerle ilişkili olduğu ve özellikle daha aterojenik olan küçük, yoğun LDL partiküllerinde azalma ile birlikte, daha az aterojenik büyük ve yüzer LDL partiküllerinde artış şeklinde gerçekleştiği gösterilmiştir. Nitekim, dapagliflozin ile 12 haftalık tedavi sonrasında bu yönde olumlu lipoprotein değişiklikleri bildirilmiştir. (50).

EMPEROR-Reduced randomize kontrollü çalışması (2020), empagliflozinin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (EF ≤40%) olan hastalardaki etkinliğini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, NYHA sınıf II–IV semptomatik kalp yetersizliği bulunan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, empagliflozin tedavisi, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölümden oluşan birleşik sonlanım noktasında %25 oranında risk azalması sağlamıştır. Ayrıca, e-GFR 'deki düşüş hızının yavaşladığı gösterilmiştir. Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca kardiyoprotektif değil, aynı zamanda renoprotektif etkilerinin de bulunduğunu desteklemektedir (53). SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan randomize güncel çalışmalar Tablo 5'te gösterilmiştir (53).

Tablo 5. SGLT-2 İnhibitörleri ile Yapılan Randomize Güncel Çalışmalar

Çalışma	**İlaç**	**Popülasyon**	**Ana Bulgular**
DAPA-CKD	Dapagliflozin	Diyabetik & nondiyabetik KBH	Böbrek sonlanımda %39 azalma
CREDENCE	Canagliflozin	Tip 2 DM + KBH	Böbrek + KV sonlanımlarda %30 azalma
DAPA-HF	Dapagliflozin	EF düşük KY	KY hastaneye yatış + KV ölümde %26 azalma
EMPEROR-Reduced	Empagliflozin	EF düşük KY	KY hastaneye yatış + eGFR düşüşünde azalma

SGLT-2 inhibitörleri, yaklaşık son on yıldır klinik kullanımda olan ve farklı endikasyonlara yönelik etkileri halen araştırılmakta olan ajanlardır. Solid organ nakli alıcılarında SGLT-2 inhibitörü kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. Bunun başlıca nedeni, bu hasta grubunun SGLT-2 inhibitörlerinin değerlendirildiği büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalara genellikle dahil edilmemiş olmasıdır. Bu nedenle, söz konusu hasta popülasyonunda bu ilaçların etkinlik ve güvenilirlik profiline ilişkin mevcut veriler kısıtlıdır (50).

2.7.2. İnsülin Tedavisi

İnsülin, hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerini aktive ederek glukozun hücre içine girişini artıran, hepatik glukoz üretimini azaltan ve ketogenezi baskılayan temel bir hormondur. Tip 1 diabetes mellitus Tip 2 diyabetli hastalar ve erişkinde görülen latent otoimmün diyabet (LADA) 'da insülin dışı antihiperglisemik ajanlarla yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda, ayrıca hiperglisemik aciller, gebelik ve laktasyon gibi özel klinik durumlarda insülin tedavisi endikedir. HbA1c düzeyini düşürmede en etkili ajanlardan biri olan insülin, buna karşın hipoglisemi, enjeksiyon bölgesinde gelişen reaksiyonlar ve kilo artışı gibi yan etkilere sahiptir. Mevcut veriler doğrultusunda, kardiyovasküler etkisinin genel olarak nötral olduğu kabul edilmektedir (20). İnsülin tedavisi olarak kullanılan ajanların tipleri ve etki profilleri Tablo 6'te gösterilmiştir (8).

Tablo 6. İnsülin tipleri ve etki profilleri (11)

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

2.8. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

2.8.1. Diabetes Mellitus Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz ve hipoglisemi olarak incelenebilir.

2.8.1.1. Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperosmolar Hiperglisemik Durum: Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), patogenezinde insülin eksikliği ve kontrregülatuvar hormon artışı bulunan iki önemli akut metabolik komplikasyondur. HHD ’de dehidratasyon ön planda iken, DKA ’da temel belirleyici faktör mutlak insülin eksikliğidir. DKA ’da insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz ve bunun sonucunda ketonemi ve ketonüri gelişir.

Buna karşılık, HHD ’de mevcut olan göreceli insülin varlığı, lipolizi baskılayabildiğinden keton oluşumu belirgin değildir. Her iki tabloda klinik bulgular benzer olmakla birlikte bazı farklılıklar mevcuttur. Bulantı, kusma ve karın ağrısı DKA ’da daha sık görülürken; HHD ’de nöbetler ve fokal nörolojik bulgular daha belirgindir. Tedaviye uyumsuzluk, enfeksiyonlar, miyokard enfarktüsü, pankreatit, serebrovasküler olaylar ve bazı ilaçlar, DKA gelişimini tetikleyen başlıca faktörler arasında yer almaktadır. HHD ’nin genellikle daha yavaş gelişmesi, hastaneye başvurunun gecikmesine yol açmakta; ayrıca ileri yaş grubunda daha sık görülmesi nedeniyle, mortalite oranları DKA ’ya kıyasla daha yüksek seyretmektedir (51).

2.8.1.2. Laktik asidoz: genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunan bireylerde, dokulara oksijen sunumu ve kullanımının yetersizliği sonucunda gelişen ve kanda laktat düzeyinin artışıyla karakterize bir metabolik asidoz tablosudur. Bu durum sıklıkla kronik böbrek hastalığı, kontrolsüz konjestif kalp yetersizliği, ileri derecede karaciğer yetmezliği ve şok gibi ağır klinik tablolarla ilişkilidir. Ayrıca, bu hasta gruplarında metformin kullanımının kontrendike olması, laktik asidoz gelişimi açısından önem taşımaktadır (8).

2.8.1.3. Hipoglisemi: Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Amerikan Endokrin Cemiyeti (The Endocrine Society) gibi yetkin kuruluşlar, kan glukoz düzeyinin <70 mg/dL olması durumunu hipoglisemi olarak tanımlamaktadır. Hipoglisemi sırasında, titreme, çarpıntı, soğuk terleme ve açlık hissi gibi adrenerjik semptomlar ile baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon ve konuşma güçlüğü gibi nöroglikopenik bulgular ortaya çıkabilmektedir (8).

2.8.2. Diabetes Mellitus Kronik Komplikasyonlar

2.8.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

Optimal glisemik kontrol ve kan basıncının etkin şekilde düzenlenmesi, mikrovasküler komplikasyonların gelişim riskini azaltmakta ve mevcut komplikasyonların progresyonunu yavaşlatmaktadır (20,52).

2.8.2.1.1. Retinopati: Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde 20–74 yaş aralığında en sık görülen körlük nedenlerinden biridir. Tip 1 diyabetli hastalarda, tanıdan yaklaşık 3–5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez göz dibi muayenesi önerilmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında yapılan değerlendirmede retinopati saptanmaması durumunda yıllık tarama yeterli kabul edilir. Tanı sırasında retinopati varlığının belirlenmesi halinde, hastaların daha sık aralıklarla izlenmesi gerekmektedir (20).

2.8.2.1.2 Nefropati: Diyabetik nefropati, diyabetli hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetli bireylerde, nefropati açısından tarama, retinopati taraması ile benzer zaman dilimlerinde yapılmalıdır. Tarama tahmini glomerüler filtrasyon hızı (e-GFR) değerlendirilmesi ve amacıyla idrar albümin/kreatinin oranı önerilmektedir. Persistan albuminüri saptanan hastalarda, hipertansiyon olmasa dahi, nefropati progresyonunu yavaşlatmak amacıyla anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılabilmektedir. Ayrıca, diyabetik nefropatisi bulunan ve e-GFR ≥15 ml/dk/1,73 m² olan Tip 2 diyabet hastalarında, hastalığın ilerlemesini geciktirmek amacıyla SGLT-2 inhibitörleri de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (23).

2.8.2.1.3. Nöropati: Diyabetik nöropati, sensoriyal, otonomik ve motor lifleri etkileyen periferik sinir sisteminin dejeneratif bir hastalığıdır (57). Diyabetli bireylerin yaklaşık %50'sinde semptomatik periferik nöropati gelişmektedir. Nöropati gelişiminde diyabet süresi, hasta yaşı ve glisemik kontrol düzeyi başlıca belirleyici faktörler arasında yer almaktadır (58). Nöropati taraması, yılda en az bir kez, fizik muayeneye ek olarak yapılan basit klinik testler ile gerçekleştirilebilir. Bu amaçla monofilaman testi ve diyapazon (titreşim) testi gibi yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır (52).

2.8.2.2. Makrovasküler komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar, diyabetli bireylerde morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Diyabet varlığında

aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı artmakta olup, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı bu grupta öne çıkan klinik tablolardır. Uzun süreli hiperglisemiye bağlı gelişen oksidatif stres ve kronik inflamasyon, endotelyal fonksiyon bozukluğu ve koagülasyon sisteminde değişikliklere yol açarak aterosklerotik süreci hızlandırmaktadır. Bu nedenle, diyabetli bireylerde koroner arter hastalığı gelişme riski diyabeti olmayan popülasyona kıyasla yaklaşık 2-4 kat daha yüksektir. Kardiyovasküler riskin azaltılmasında etkin glisemik kontrolün sağlanması, sigara kullanımının önlenmesi ve obezite, hipertansiyon ile dislipidemi gibi eşlik eden risk faktörlerinin uygun şekilde yönetilmesi büyük önem taşımaktadır (20).

2.9. NÜTRİSYONEL SKORLAMALAR

Nütrisyonel skorlar, hastaların beslenme durumunun objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan ve klinik pratikte kolay uygulanabilir araçlardır. Bu skorlar, malnütrisyonun klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini yansıtarak, hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında önemli bilgiler verir.

2.9.1. Prognostik Nutrisyonel İndeks

Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNİ), serum albümin düzeyi ile periferik lenfosit sayısını birleştiren basit bir parametre olup, özellikle sepsis gibi klinik durumlarda beslenme rezervi ve immün yanıtı eş zamanlı olarak yansıtabilmesi nedeniyle önemli bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (5).

Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNİ) kavramı, 1980'li yıllarda cerrahi hastalarda beslenme durumunu tek ve pratik bir skor ile ifade ederek perioperatif komplikasyon ve mortalite riskini öngörme gereksinimi doğrultusunda geliştirilmiştir. İlk olarak gastrointestinal cerrahi hastalarında kullanılan bu yaklaşım, beslenme yetersizliği ile olumsuz klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (60). Bu alandaki çalışmalar, Onodera ve arkadaşlarının 1984 yılında tanımladığı ve günümüzde "Onodera PNİ" olarak bilinen formül (PNİ = 10 × albümin [g/dL] + 0,005 × total lenfosit sayısı [/mm³]) ile standardize edilmiştir. Kolay hesaplanabilir olması, PNİ'nin özellikle cerrahi ve onkoloji alanlarında yaygın kullanım kazanmasını sağlamıştır (55). Aynı dönemde, Ingenbleek–Carpentier tarafından

geliştirilen Prognostik İnflamatuvar ve Nütrisyonel İndeks, inflamasyon belirteçleri (örn. CRP, α1-asit glikoprotein) ile visseral proteinleri (albümin, prealbümin) birlikte değerlendirerek, nütrisyon–inflamasyon etkileşimini daha geniş bir perspektifte ele alan bir yaklaşım sunmuştur (56).

Bu doğrultuda, Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNİ); düşük maliyetli, rutin klinik uygulamada kolay erişilebilir iki parametreye dayanması ve beslenme durumu ile immün yanıtı eş zamanlı olarak yansıtabilmesi nedeniyle pratik bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır.

Çok sayıda cerrahi ve onkolojik çalışmada PNİ değerleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır;

1. PNİ ≥50: Normal beslenme durumu
2. PNİ 45–49: Hafif malnütrisyon riski
3. PNİ 40–44: Orta derecede malnütrisyon riski
4. PNİ <40: Ciddi malnütrisyon

Bu sınıflandırmaların, özellikle cerrahi güvenlik, postoperatif komplikasyon riski ve hastalık prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

2.9.2. CONUT Skorlaması

Controlling Nutritional Status (CONUT) skoru, serum albümin düzeyi, total kolesterol ve lenfosit sayısı temel alınarak hesaplanan ve son yıllarda malnütrisyonun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir nütrisyonel indekstir. Hesaplanmasının pratik, noninvaziv ve düşük maliyetli olması, klinik kullanımını kolaylaştırmaktadır. Yüksek CONUT skorları, kötü beslenme durumunu yansıtmaktadır. Literatürde, CONUT skorunun başta onkolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve son dönem böbrek yetmezliği olmak üzere çeşitli klinik durumlarda prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (6).

CONUT skoru, ilk olarak 2005 yılında Dr. Ignacio de Ulibarri ve arkadaşları tarafından İspanya'da geliştirilmiştir (65). Bu skorun geliştirilmesindeki temel amaç, hastanede yatan bireylerin beslenme durumunu hızlı ve pratik bir şekilde değerlendirmek, malnütrisyonu erken dönemde saptamak ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonları öngörebilmektir. Geliştirme sürecinde, beslenme ve immün durumu en iyi yansıttığı düşünülen ve aynı zamanda rutin biyokimyasal

değerlendirmelerde yer alan parametreler tercih edilmiştir. Bu doğrultuda, serum albümin düzeyi, total lenfosit sayısı ve total kolesterol düzeyi, CONUT skorunun temel bileşenleri olarak belirlenmiştir ve bu bileşenlerin skora etkisi Tablo 7'de gösterilmiştir (58).

Tablo 7. CONUT skoru (66)

Değişken	**Normal**	**Hafif**	**Orta**	**Şiddetli**
Albumin (g/dl)	3.5-4.5	3.0-3.49	2.5-2.9	<2.5
Skor	**0**	**2**	**4**	**6**
Lenfosit (/mm3)	>1600	1200-1599	800-1199	<800
Skor	**0**	**1**	**2**	**3**
Kolesterol (mg/dl)	>180	140-180	100-139	<100
Skor	**0**	**1**	**2**	**3**
Total skor	0-1	2-4	5-8	9-12

CONUT skoru, kolorektal kanser, renal hücreli karsinom ve mide kanseri gibi çeşitli solid malignitelerde, ayrıca akut ve kronik kalp yetersizliği, son dönem karaciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalığı ve yaşlı hipertansif bireylerde beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar, CONUT skorunun bu hasta gruplarında prognoz ve sağkalımın öngörülmesinde anlamlı bir belirteç olabileceğini ortaya koymuştur (59,60).

2.9.3. Naples Prognostik Skoru

Naples prognostik skoru (NPS), son yıllarda çeşitli hastalık gruplarında prognozu öngörmede kullanılan, beslenme durumu ve sistemik inflamasyonu birlikte değerlendiren bir skorlama sistemidir. Bu skorun hesaplanmasında kullanılan temel parametreler; lenfosit/monosit oranı (LMO), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), total kolesterol düzeyi ve serum albümin düzeyidir.

Bu skorlama sistemi, bireyin immün yanıtını, beslenme durumunu ve inflamatuvar sürecini birlikte değerlendirerek bütüncül bir prognostik yaklaşım sunmaktadır. Naples prognostik skorunun (NPS), kolorektal, mide ve pankreas kanserleri gibi çeşitli malignitelerde prognoz ve sağkalım ile ilişkili öngörü sağlayabildiği gösterilmiştir. Ayrıca NPS'nin; karaciğer kanseri, üçlü negatif meme

kanseri ve mide kanseri gibi malignitelerin yanı sıra, akut pulmoner emboli, kalp yetmezliği ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi malignite dışı hastalıklarda da bağımsız bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (7). NPS bileşenleri ve skora etkileri Tablo 8'de gösterilmiştir (7).

Tablo 8. Naples Prognostik Skoru

Parametre	**Sonuç**	**Puan**
Serum albümin (mg/dl)	≥4	0
	≤4	1
Total kolesterol (mg/dl)	>180	0
	≤180	1
Nötrofil Lenfosit Oranı	≤2.96	0
	>2.96	1
Lenfosit Monosit Oranı	>4.44	0
	≤4.44	1
Naples Prognostik Skoru: 0 ise; NPS Grup 0 Naples Prognostik Skoru: 1-2 ise; NPS Grup 1 Naples Prognostik Skoru: 3-4 ise; NPS Grup 2		

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışma, 20.09.2023-20.09.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvurarak tip 2 diyabet tanısı ile ilk kez SGLT-2 inhibitörü ilaç başlanan hastalar üzerinde tek merkezli, retrospektif ve kesitsel olarak yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'nde takipli hastalar
- 18 yaş üstü hastalar
- Tip-2 diyabet tanılı hastalar
- İlk kez SGLT-2 inhibitörü ilaç (Empagliflozin, Dapagliflozin) başlanan ve takipleri boyunca düzenli kullanan hastalar

Hariç tutma kriterleri:

- 18 yaş altı hastalar
- Tip 2 diyabet dışındaki diyabetik hastalar
- Malignitesi olan hastalar
- Akut enfektif hastalığı olan hastakar
- Gebe hastalar
- Karaciğer sirozu tanısı alan hastalar
- Tip 2 diyabet dışında nefrolojik-endokrinolojik-hematolojik herhangi kronik orta-ağır bir hastalık tanısı olan hastalar
- Lipid düşürücü ilaç kullanan hastalar

Hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik özellikleri, tıbbi hikayeleri, kan tetkiki sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden incelenerek kaydedildi. Kan tetkiki sonuçlarından SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlangıcındaki PNI, NPS ve CONUT skorları hesaplanarak kayıt edildi ve hastalar bu skor puanlarına göre nütrisyon riski açısından gruplandırıldı. Tedavi başlangıcından sonraki 6. ay poliklinik kontrollerinde PNI, NPS ve CONUT skorları hesaplanarak kaydedildi.

PNI puanı şu formül ile hesaplandı: 10 x serum albümin (g/dL) + 0,005 x toplam lenfosit sayısı (µl). Elde edilen puanlar şu şekilde değerlendirildi: ≥45 puan: normal, <45 puan: beslenme yetersizliği olarak kabul edildi (55).

CONUT skoru hesabı; serum albümin düzeyi, toplam lenfosit sayısı ve toplam kolesterol düzeyine dayalı tablo skoru ile hesaplandı ve gruplandırıldı (5).

Her parametreye belirli bir puan atanır; daha düşük değerler daha yüksek bir puanla sonuçlanır ve daha kötü bir beslenme durumunu yansıtır. Hastalar albümin seviyesi için 0 ile 6 puan, lenfosit sayısı için 0 ile 3 puan ve toplam kolesterol için 0 ile 3 puan arasında puan alabilirler. Bireysel testlerin puanları daha sonra toplanır. Toplam 0-1 puan normal beslenme durumunu, 2-4 puan hafif yetersiz beslenmeyi, 5-8 puan orta derecede yetersiz beslenmeyi ve 9-12 puan şiddetli yetersiz beslenmeyi gösterir (66).

Naples prognostik skorunun hesaplanmasında lenfosit/monosit oranı (LMO), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), total kolesterol düzeyi ve serum albümin düzeyi kullanıldı ve tablo skoru ile gruplamalar yapıldı. Serum albümin düzeyinin ≥4 mg/dl, total kolesterol düzeyinin >180 mg/dl, NLR'nin ≤2,96 ve LMR'nin >4,44 olması durumunda her parametre için 0 puan; serum albümin düzeyinin <4 mg/dl, total kolesterol düzeyinin ≤180 mg/dl, NLR'nin >2,96 ve LMR'nin ≤4,44 olması durumunda ise 1 puan verilmektedir. Elde edilen toplam puana göre NPS 0 olan hastalar Grup 0, NPS 1-2 olan hastalar Grup 1, NPS 3-4 olan hastalar ise Grup 2 olarak sınıflandırılmaktadır (7).

Tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası sonuçlar arasında karşılaştırmalar yapıldı ve elde edilen veriler ile istatiksel analizler yapıldı.

Tüm hasta grubunda SGLT-2 inhibitörü başlangıcı ve sonrası 6.ay PNI, NPS ve CONUT skorları ve gruplarının dağılımları açısından karşılaştırmalar yapıldı. Ayrıca demografik özellikler, klinik ve laboratuvar parametrelerinde nütrisyonel parametreler üzerine etkileri değerlendirildi. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapıldı.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Hastaların tüm verileri, hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak alındı. Toplanan veriler SPSS 27.0 (IBM SPSS Statistics 27 Software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, ortanca (IQR:25. Ve 75. yüzdelikler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk test ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İndepent Samples T-test; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U Test kullanıldı. Parametrik şartlar sağlandığında bağımlı grupların farklılıkların değerlendirilmesinde Paired Sample T-test, parametrik şartlar sağlanmadığında ise bağımlı grupların farklılıklarının değerlendirilmesinde Wilcoxon Sign-Ranked test testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Chi-square test ve Fisher exact test ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen bağımsız faktörler arasındaki doğrusal ilişki Spearman's korelasyon katsayısı ile incelendi. İlaç tedavilerinin zamana bağlı etkinliğini ve iki farklı tedavi protokolünün laboratuvar parametreleri üzerindeki değişim oranları/seyirlerini karşılaştırmak amacı ile iki yönlü tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi (two-way repeated measures ANOVA) kullanıldı. Bu modelde zaman (tedavi öncesi ve sonrası) denekler içi faktör, tedavi grupları (Dapagliflozin ve Empagliflozin) ise denekler arası faktör olarak tanımlandı. Küresellik varsayımı Mauchly test ile kontrol edildi. Çoklı laboratuvar parametrelerinin incelenmesinden kaynaklanabilecek Tip 1 hata riskini önlemek amacı ile ve ikili grupların karşılaştırma analizinde Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Tedavi protokollerinin labotatuvar parametrelerini değiştirme hızları arasındaki farklar zamanxgrup etkileşimi ($p_{\text{etkileşim}}$) değeri ile raporlandı. Bu incelemede normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi zamansal değişimleri Wilcoxon sign-ranked test ile, gruplar arası karşılaştırması ise Mann-Whitney U test ile analiz edildi. PNI skorlarındaki değişimini etkileyen faktörlerin belirlenmesine yönelik doğrusal regresyon analizleri uygulandı. İlk aşamada her bir potansiyel bağımsız değişkenin bağımlı değişken üzerindeki etkileri tek değişkenli doğrusal regresyon analizi ile incelendi. Tek değişkenli analiz sonucunda p<0,25 anlamlılık düzeyine sahip olan ve klinik olarak bağımlı değişkeni etkileyebileceği

düşünülen tüm faktörler, çok değişkenli modele dahil edildi. İkinci aşamada karıştırıcı (confounding) faktörlerin kontrol edilmesi ve bağımlı değişkenleri en güçlü açıklayan bağımsız risk faktörlerinin netleştirilmesi amacı ile çok değişkenli doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Regresyon modellerinin geçerliliğini doğrulamak amacı ile çoklu doğrusal bağlantı (multicollinearity) varsayımı varyans artış faktörü (VIF) ve tolerans değerleri ile denetlendi. Hataların bağımsızlığı Durbin-Watson testi ile, kalıntıların normal dağılıma uygunluğu ise normal olasılık grafikleri ile (O-P plot) kontrol edildi. Analiz sonuçları; düzeltilmemiş katsayı (B), güven aralığı (95%CI), düzeltilmiş katsayı (β) ve *p* değerleri ile raporlandı. Tüm istatistiksel analizlerde çift yönlü $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak hazırlanmıştır. Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.02.2024 tarihli toplantısında E-46059653-050.99-237239286 sayılı onayı alındı (Ek-1).

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.01.2021 – 01.02.2026 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvurarak diyabet tanısı ile SGLT-2 inhibitörü ilaç (Empagliflozin, Dapagliflozin) başlanan 82 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları Tablo 9'da gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 52,8±11,8 yıl olarak izlendi. Hastaların 32'si (%39) erkek ve 50'si (%61) kadındı. Medyan vücut ağırlığı 80 (75–90) kg olarak saptandı. Hastaların %51,2'sinde diyabetten başka en az bir komorbid hastalık vardı. Komorbid hastalıklar incelendiğinde hastaların %43,9'unda hipertansiyon, %4,9'unda koroner arter hastalığı ve %12'sinde diğer komorbid durumlar izlendi. (Tablo 9)

Tablo 9. Hastaların SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlangıcındaki demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları

Değişken	Hasta Grubu (n=82)
Yaş (yıl)	52,8 ± 11,8 [a]
Cinsiyet, n (%)	
- **Erkek**	32 (%39)
- **Kadın**	50 (%61)
Kilo (kg)	80 [75–90] [b]
Komorbiditeler, n (%)	42 (%51,2)
- **Hipertansiyon**	36 (%43,9)
- **Koroner Arter Hastalığı**	4 (%4,9)
- **Diğer**	10 (%12)

[a]Ortalama±Standart Sapma, [b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık]

Hastaların diyabet süresi ve kullanılan tedaviler Tablo 10'da gösterilmiştir. Hastaların medyan diyabet süresi 2 [0–5] yıl olarak saptandı. Hastaların %89'u yalnızca SGLT-2 inhibitörüne ek olarak oral antidiyabetik tedavi kullanırken, %11'i oral antidiyabetik tedavi ve insülin kullanmaktaydı. Kullanılan oral antidiyabetik ajanlar incelendiğinde hastaların %89'unda metformin, %52,4'ünde DPP-4 inhibitörü ve %7,3'ünde sülfonilüre kullanımı mevcuttu. SGLT-2 inhibitörü türüne

göre hastaların %47,6'sı dapagliflozin, %52,4'ü empagliflozin kullanmaktaydı. (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların diyabet tanı süreleri ve kullanılan ilaç tedavileri

Değişken	Hasta Grubu (n=82)
Diyabet Süresi (yıl)	2 [0-5] [b]
Kullanılan tedavi, n (%)	
SGLT-2 inhibitörü ile diğer OAD + insülin Kullananlar	9 (%11)
SGLT-2 inhibitörü ile sadece diğer OAD tedavi Kullananlar	73 (%89)
SGLT-2 inhibitörü ile beraber kullanılan OAD türü, n (%)	
Metformin	73 (%89)
DPP-4 inhibitörü	43 (%52,4)
Sülfonilüre	6 (%7,3)
SGLT-2 inhibitörü türü, n (%)	
Dapagliflozin	39 (%47,6)
Empagliflozin	43 (%52,4)

[b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık], DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü, OAD: Oral antidiyabetik, SGLT-2: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2

Hastaların hemogram parametreleri Tablo 11'de gösterilmiştir. Ortalama lökosit değeri 8,1±2,0×10³/µL, ortanca nötrofil düzeyi 4,7 (3,9–5,6)×10³/µL, lenfosit 2,3 (1,8–2,8)×10³/µL ve monosit 0,4 (0,3–0,5)×10³/µL olarak saptandı. Hemoglobin değeri 13,8±1,7 g/dl, hematokrit değeri %41,6±4,4 ve trombosit değeri 253,8±65×10³/µL olarak saptandı. (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi hemogram parametreleri

Değişken	Hasta Grubu (n=82)
Lökosit (10^3/µL)	8,1 ± 2,0 [a]
Nötrofil (10^3/µL)	4,7 [3,9-5,6] [b]
Lenfosit (10^3/µL)	2,3 [1,8-2,8] [b]
Monosit (10^3/µL)	0,4 [0,3-0,5] [b]
Hemoglobin (gr/dl)	13,8 ± 1,7 [a]
Hematokrit (%)	41,6 ± 4,4 [a]
Trombosit (10^3/µL)	253,8 ± 65 [a]

[a]Ortalama ±Standart Sapma, [b]Ortanca [Çeyrekler arası açıklık]

Hastaların biyokimyasal parametreleri Tablo 12'de gösterilmiştir. Buna göre alanin aminotransferaz (ALT) değeri 22 (19–52) IU/L, aspartat aminotransferaz (AST) değeri 22 (15–42) IU/L, alkalen fosfataz (ALP) değeri 82 (68–115) IU/L ve gama glutamil transferaz (GGT) değeri 30 (21–32) IU/L olarak saptandı. Hastaların medyan HbA1c değeri %7,9 (7,1–9,8) ve plazma açlık glukozu 153 (129–228) mg/dl olarak saptandı. Hastaların üre düzeyi 27,7±8,3 mg/dl, kreatinin düzeyi 0,7±0,1 mg/dl olarak hesaplandı. Ortalama glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 96,5±17,1 ml/dk/1,73 m² olarak saptandı. Elektrolit değerleri incelendiğinde sodyum 138,5±2,1 mEq/L, potasyum 4,5±0,3 mEq/L, magnezyum 1,9±0,2 mEq/L ve kalsiyum 9,4±0,4 mEq/L olarak saptandı. Tiroid fonksiyon testlerinde TSH değeri 1,7 (1,3–3,1) mIU/L ve serbest T4 değeri 1,1±0,2 ng/dl olarak saptandı. Lipid parametreleri değerlendirildiğinde HDL kolesterol 44 (37–52) mg/dl, LDL kolesterol 116±28 mg/dl, total kolesterol 197±32 mg/dl ve trigliserid 145 (111–229) mg/dl olarak saptandı. Albümin 4,5 (4,1–4,6) g/dL, ferritin 66,9 (16,2–115) ng/mL, transferrin satürasyonu %23 (14,1–36,1) ve vitamin B12 düzeyi 330 (263–527) pg/mL olarak saptandı. (Tablo 12)

Tablo 12. Hastaların SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi biyokimyasal parametreleri

Değişken	Hasta Grubu (n=82)
ALT (IU/L)	22 [19-52] [b]
AST (IU/L)	22 [15-42] [b]
ALP (IU/L)	82 [68-115] [b]
GGT (IU/L)	30 [21-32] [b]
HbA1c (%)	7,9 [7,1-9,8] [b]
Plazma Açlık Glukozu (mg/dl)	153 [129-228] [b]
Üre (mg/dl)	27,7 ± 8,3 [a]
Kreatinin (mg/dl)	0,7 ± 0,1 [a]
GFR (ml/dk/1,73 m²)	96,5 ± 17,1 [a]
Sodyum (mEq/L)	138,5 ± 2,1 [a]
Potasyum (mEq/L)	4,5 ± 0,3 [a]
Magnezyum (mEq/L)	1,9 ± 0,2 [a]
Kalsiyum (mEq/L)	9,4 ± 0,4 [a]
TSH (mIU/L)	1,7 [1,3-3,1] [b]
Serbest T4 (ng/dl)	1,1 ± 0,2 [a]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	44 [37-52] [b]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	116 ± 28 [a]
Total Kolesterol (mg/dl)	197 ± 32 [a]
Trigliserid (mg/dl)	145 [111-229] [b]
Albümin (g/dL)	4,5 [4,1-4,6] [b]
Ferritin (ng/mL)	66,9 [16,2-115] [b]
Transferrin Saturasyonu (%)	23 [14,1-36,1] [b]
Vitamin B12 (pg/mL)	330 [263-527] [b]

[a]Ortalama±Standart Sapma, [b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık]

Hastaların nutrisyonel parametreleri Tablo 13'te gösterilmiştir. Buna göre CONUT skoruna göre hastaların %84,1'inde malnutrisyon saptanmazken, %14,6'sında hafif ve %1,2'sinde orta derecede malnutrisyon saptandı. Ortalama PNI skoru 55,9±5,2 olup hastaların %96,3'ünde beslenme yetersizliği saptanmadı. Naples skoruna göre hastaların %93,9'u düşük orta risk gurubunda yer aldığı saptandı. (Tablo 13)

Tablo 13. Hastaların SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi nutrisyonel parametreleri

Değişken	Hasta Grubu (n=82)
CONUT Skoru, n (%)	0 [0-1] [b]
0	48 (%58,5)
1	21 (%25,6)
2	8 (%9,8)
3	2 (%2,4)
4	2 (%2,4)
5	0 (%0)
6	1 (%1,2)
CONUT Grubu, n (%)	
Malnutrisyon yok	69 (%84,1)
Hafif malnutrisyon	12 (%14,6)
Orta malnutrisyon	1 (%1,2)
PNI Skoru	55,9 ± 5,2 [a]
PNI Grubu, n (%)	
Malnutrisyon riski yok	79 (%96,3)
Malnutrisyon riski var	3 (%3,7)
Naples Skoru , n (%)	1 [0-2] [b]
0	36 (%43,9)
1	23 (%28)
2	18 (%22)
3	5 (%6,1)
4	0 (%0)
NPS Grubu, n (%)	
Düşük risk	36 (%43,9)
Orta risk	41 (%50)
Yüksek risk	5 (%6,1)

[a]Ortalama±Standart Sapma, [b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık]. CONUT: Controlling Nutritional Status, NPS: Naples Prognostik Skoru, PNI: Prognostik Nutrisyon İndeksi

Hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri, komorbid hastalıkları ve kullanılan tedavilerin karşılaştırılması Tablo 14'te gösterilmiştir. Yaş, kilo, komorbiditeler, diyabet süresi, SGLT2 inhibitörü ile birlikte insülin kullanımı veya yalnızca oral antidiyabetik tedavi kullanımı, SGLT2 inhibitörü ile kullanılan oral antidiyabetik türü, SGLT2 inhibitörü türü (dapagliflozin ve empagliflozin) kullanımı

açısından erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi cinsiyete göre demografik özellikleri, vücut ağırlığı, komorbid hastalıklari ve kullanılan tedavilerinin karşılaştırılması

Değişken	Erkek (n=32)	Kadın (n=50)	*p*
Yaş (yıl)	54,2 ± 11,9 [a]	51,9 ± 11,8 [a]	0,38 [c]
Kilo (kg)	86,2 ± 17,4 [a]	81,8 ± 17,4 [a]	0,46 [c]
Komorbiditeler, n (%)			
- **Hipertansiyon**	15 (%46,9)	21 (%42)	0,66 [k]
- **Koroner Arter Hastalığı**	3 (%9,4)	1 (%2)	0,29 [f]
- **Hipotiroidi**	0 (%0)	3 (%6)	0,27 [f]
Diyabet Süresi (yıl)	2,5 [0-5] [b]	2 [0,7-5] [b]	0,65 [d]
Kullanılan tedavi, n (%)			
- SGLT-2 inhibitörü ile OAD+ insulin kullananlar	4 (%12,5)	5 (%10)	0,72 [f]
- SGLT-2 inhibitörü ile sadece OAD kullananlar	28 (%87,5)	45 (%90)	
SGLT-2 inhibitörü ile kullanılan OAD türü, n (%)			
- **Metformin**	28 (%87,5)	45 (%90)	0,72 [f]
- **DPP-4 inhibitörü**	17 (%53,1)	26 (%52)	0,92 [k]
- **Sülfonilüre**	1 (%3,1)	5 (%10)	0,39 [f]
SGLT-2 inhibitörü türü, n (%)			
- Dapagliflozin	16 (%50)	23 (%46)	0,73 [k]
- Empagliflozin	16 (%50)	27 (%54)	

[a]Ortalama±Standart Sapma, [b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık], [c]Independent t-test, [d]Mann-Whitney U test, [f]Fisher-exact test, [k]Pearson's chi-square test

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü, OAD: Oral antidiyabetik, SGLT-2: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2

Hastaların cinsiyete göre nutrisyonel skorlarının karşılaştırılması Tablo 15'te gösterilmiştir. Buna göre CONUT skoru, CONUT grubu, PNI skoru, PNI grubu, Naples skoru ve NPS grubu açısından erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p>0,05). (Tablo 15)

Tablo 15. Hastaların SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi cinsiyete göre nutrisyonel skorlamalarının karşılaştırılması

Değişken	Erkek (n=32)	Kadın (n=50)	*p*
CONUT Skoru, n (%)			
0	18 (%56,3)	30 (%60)	0,72 [f]
1	8 (%25)	13 (%26)	
2	4 (%12,5)	4 (%8)	
3	0 (%0)	2 (%4)	
4	1 (%3,1)	1 (%2)	
5	0 (%0)	0 (%0)	
6	1 (%3,1)	0 (%0)	
CONUT Grubu, n (%)			
Malnutrisyon yok	26 (%81,3)	43 (%86)	0,60 [f]
Hafif malnutrisyon	5 (%15,6)	7 (%14)	
Orta malnutrisyon	1 (%3,1)	0 (%0)	
PNI Skoru	56,2 ± 4,5 [a]	55,7 ±5,7 [a]	0,65 [c]
PNI Grubu, n (%)			
Malnutrisyon riski yok	31 (%96,9)	48 (%96)	0,83 [f]
Malnutrisyon riski var	1 (%3,1)	2 (%4)	
Naples Skoru, n (%)			
0	11 (%34,4)	25 (%50)	0,53 [f]
1	11 (%34,4)	12 (%24)	
2	8 (%25)	10 (%20)	
3	2 (%6,3)	3 (%6)	
4	0 (%0)	0 (%0)	
NPS Grubu, n (%)			
Düşük risk	11 (%34,4)	25 (%50)	0,33 [f]
Orta risk	19 (%59,4)	22 (%44)	
Yüksek risk	2 (%6,2)	3 (%6)	

[a]Ortalama±Standart Sapma,], [c]Independent t-test, [f]Fisher-exact test

CONUT: Controlling Nutritional Status, NPS: Naples Prognostik Skoru, PNI: Prognostik Nutrisyon İndeksi

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 16'da gösterilmiştir. Buna göre monosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış, lenfositte ise anlamlı azalış saptandı (**p=0,01, p=0,01, p<0,001, p=0,03**).

Lökosit, nötrofil ve trombosit değerlerinde ise tedavi öncesi ve sonrası arasındaki kıyaslamada istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 16)

Tablo 16. SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası 6. ay hemogram parametrelerinin karşılaştırması

Değişken	Tedavi öncesi (n=82)	Tedavi sonrası (n=82)	*p*
Lökosit (10^3/µL)	8,1 ± 2,0 [a]	8,2 ± 2,0 [a]	0,30 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	4,70 [3,98-5,62] [b]	4,74 [3,81-5,75] [b]	0,90 [d]
Lenfosit (10^3/µL)	2,38 [1,83-2,78] [b]	2,35 [1,94-2,88] [b]	**0,03*** [d]
Monosit (10^3/µL)	0,40 [0,37-0,53] [b]	0,47 [0,40-0,54] [b]	**0,01*** [d]
Hemoglobin (gr/dl)	13,8 ± 1,7 [a]	14,1 ± 1,6 [a]	**0,01*** [c]
Hematokrit (%)	41,6 ± 4,4 [a]	42,7 ± 4,2 [a]	**<0,001*** [c]
Trombosit (10^3/µL)	253 ± 65 [a]	254 ± 64 [a]	0,65 [c]

[a]Ortalama±Standart Sapma, [b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık], [c]Paired samples t-test, [d]Wilcoxon signed-rank test
*: İstatiksel olarak anlamlılık

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 17'de gösterilmiştir. Buna göre HbA1c, açlık plazma glukozu, trigliserid, ferritin ve spot idrarda kreatinin düzeylerinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında azalma saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001, p<0,001, p=0,03, p=0,02, p=0,02**).

Üre düzeyinde ise tedavi öncesine göre tedavi sonrasında artış saptanmış olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (**p=0,02**).

Diğer parametrelerden ALT, AST, ALP, GGT, kreatinin, mikroalbümin, mikroalbümin/kreatinin oranı, GFR, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, TSH, serbest T4, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, albümin, transferrin satürasyonu ve vitamin B12 düzeylerinde tedavi öncesi ile sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 17)

Tablo 17. SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası 6.ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması

Değişken	Tedavi öncesi (n=82)	Tedavi sonrası (n=82)	*p*
ALT (IU/L)	22 [19-52] [b]	17 [14-25] [b]	0,14 [d]
AST (IU/L)	22 [15-42] [b]	16 [13-22] [b]	0,42 [d]
ALP (IU/L)	82 [68-115] [b]	80 [63-91] [b]	0,89 [d]
GGT (IU/L)	30 [21-32] [b]	25,5 [17,2-30,5] [b]	0,12 [d]
HbA1c (%)	7,9 [7,1-9,8] [b]	7,2 [6,4-8,2] [b]	**<0,001*** [d]
Plazma Açlık Glukozu (mg/dl)	153 [129-228] [b]	127 [113-153] [b]	**<0,001*** [d]
Üre (mg/dl)	27,7 ± 8,3 [a]	30,8 ± 9,7 [a]	**0,02*** [c]
Kreatinin (mg/dl)	0,7 ± 0,1 [a]	0,7 ± 0,2 [a]	0,79 [c]
Spot İdrarda Mikroalbümin (mg/L	1,7 [0,5-9,2] [b]	0,9 [0,4-10,2] [b]	0,17 [d]
Spot İdrarda Kreatinin (mg/dL)	105 [70-145] [b]	73 [57-112] [b]	**0,02*** [d]
Spot İdrarda Mikroalbümin/ Kreatinin (mg/g)	12,9 [5,4-58] [b]	13,1 [7,1-71,9] [b]	0,31 [d]
GFR (ml/dk/1,73 m²)	96 ± 17 [a]	92 ± 16 [a]	0,51 [c]
Sodyum (mEq/L)	138,5 ± 2,1 [a]	138,9 ± 2,3 [a]	0,07 [c]
Potasyum (mEq/L)	4,5 ± 0,3 [a]	4,4 ± 0,3 [a]	0,12 [c]
Magnezyum (mEq/L)	1,9 ± 0,2 [a]	1,97 ± 0,2 [a]	0,14 [c]
Kalsiyum (mEq/L)	9,4 ± 0,4 [a]	9,4 ± 0,4 [a]	0,33 [c]
TSH (mIU/L)	1,7 [1,3-3,1] [b]	1,8 [1,2-3,1] [b]	0,22 [d]
Serbest T4 (ng/dl)	1,1 ± 0,2 [a]	1,15 ± 0,18 [a]	0,45 [c]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	44 [37-52] [b]	44 [38-51] [b]	0,64 [d]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	116 ± 28 [a]	116 ± 34 [a]	0,43 [c]
Total Kolesterol (mg/dl)	197 ± 32 [a]	195 ± 40 [a]	0,79 [c]
Trigliserid (mg/dl)	145 [111-229] [b]	131 [101-186] [b]	**0,03*** [d]
Albümin (g/dL)	4,40 ± 0,33 [a]	4,49 ± 0,28 [a]	0,11 [c]
Ferritin (ng/mL)	66 [16-115] [b]	45 [18-105] [b]	**0,02*** [d]
Transferrin Saturasyonu (%)	23 [14,1-36,1] [b]	26 [14,7-50,3] [b]	0,08 [d]
Vitamin B12 (pg/mL)	330 [263-527] [b]	355 [241-436] [b]	0,19 [d]

[a]Ortalama±Standart Sapma, [b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık], [c]Paired samples t-test, [d]Wilcoxon signed-rank

*: İstatiksel olarak anlamlılık

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası nutrisyonel parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 18'de gösterilmiştir. Buna göre PNI skorunda tedavi sonrası artış izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001**).

Diğer parametrelerden CONUT skoru, CONUT grubu, Naples skoru ve NPS grubu açısından ise tedavi öncesi ve sonrası arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 18)

Tablo 18. SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası 6.ay nutrisyonel parametrelerinin karşılaştırması

Değişken	Tedavi öncesi (n=82)	Tedavi sonrası(n=82)	*p*
CONUT Skoru, n (%)			
0	48 (%58,5)	49 (%59,7)	0,23 [d]
1	21 (%25,6)	21 (%25,6)	
2	8 (%9,8)	9 (%11)	
3	2 (%2,4)	3 (%3,7)	
4	2 (%2,4)	0 (%0)	
5	0 (%0)	0 (%0)	
6	1 (%1,2)	0 (%0)	
CONUT Grubu, n (%)			
Malnutrisyon yok	69 (%84,1)	70 (%85,4)	0,52 [d]
Hafif malnutrisyon	12 (%14,6)	12 (%14,6)	
Orta malnutrisyon	1 (%1,2)	0 (%0)	
PNI Skoru	55,9 ± 5,2 [a]	57,5 ± 5,8 [a]	**<0,001*** [c]
PNI Grubu, n (%)			
Malnutrisyon riski yok	79 (%96,3)	80 (%97,6)	0,56 [d]
Malnutrisyon riski var	3 (%3,7)	2 (%2,4)	
Naples Skoru, n (%)			
0	36 (%43,9)	32 (%39)	0,11 [d]
1	23 (%28)	38 (%46,4)	
2	18 (%22)	11 (%13,4)	
3	5 (%6,1)	1 (%1,2)	
4	0 (%0)	0 (%0)	
NPS Grubu, n (%)			
Düşük risk	36 (%43,9)	32 (%39)	0,10 [d]
Orta risk	41 (%50)	49 (%59,8)	
Yüksek risk	5 (%6,1)	1 (%1,2)	

[a]Ortalama±Standart Sapma,], [c]Paired samples t-test, [d]Wilcoxon signed-rank, *: İstatiksel olarak anlamlılık

CONUT: Controlling Nutritional Status, NPS: Naples Prognostik Skoru, PNI: Prognostik Nutrisyon İndeksi

SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda cinsiyete göre tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasındaki biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 19'da gösterilmiştir. Buna göre hem erkek hem de kadın hastalarda HbA1c ve plazma açlık glukozu değerlerinde tedavi sonrası azalma izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**her iki cinsiyette p<0,001**).

Erkek hastalarda üre ve transferrin saturasyonu değerlerinde tedavi sonrası artış izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,02, p=0,04**). Ferritin düzeylerinde erkeklerde tedavi sonrası düşüş izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,04**).

Kadın hastalarda ise GGT düzeylerinde tedavi sonrası azalma, magnezyum düzeyinde artış izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,04, p=0,02**). Albümin seviyesinde ise tedavi sonrası artış izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,006**). (Tablo 19)

Tablo 19. SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların cinsiyet gruplarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası 6.ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması

Değişken		**Erkek (n=32)**	***P***	**Kadın (n=50)**	***p***
ALT (IU/L)	**T.Ö.**	20,5 [16-27,5] [b]	0,93 [d]	18,5 [14-27,2] [b]	0,10 [d]
	T.S.	20,5 [15-26,7] [b]		16 [14-25] [b]	
AST (IU/L)	**T.Ö.**	16 [14-23] [b]	0,93 [d]	16 [13-24] [b]	0,28 [d]
	T.S.	18 [13-22] [b]		15 [13-20] [b]	
ALP (IU/L)	**T.Ö.**	68 [66,5-77,5] [b]	0,31 [d]	82 [70,5-117] [b]	0,81 [d]
	T.S.	68 [61-88] [b]		90 [69-126] [b]	
GGT (IU/L)	**T.Ö.**	32 [18-36] [b]	0,32 [d]	24 [16-33] [b]	**0,04*** [d]
	T.S.	27 [22-44] [b]		17,5 [13,2-28,2] [b]	
HbA1c (%)	**T.Ö.**	8,4 [7,4-11,2] [b]	**<0,001*** [d]	7,7 [6,8-9,1] [b]	**<0,001*** [d]
	T.S.	7,7 [6,3-8,7] [b]		6,8 [6,4-7,8] [b]	
Plazma Açlık Glukozu (mg/dl)	**T.Ö.**	155 [124-229] [b]	**0,003*** [d]	151 [129-229] [b]	**<0,001*** [d]
	T.S.	126 [111-145] [b]		128 [113-159] [b]	
Üre (mg/dl)	**T.Ö.**	29,9 ± 7,9 [a]	**0,02*** [c]	26,3 ± 8,4 [a]	0,25 [c]
	T.S.	34,2 ± 10,4 [a]		28,2 ± 8,4 [a]	
Kreatinin (mg/dl)	**T.Ö.**	0,90 ± 0,18 [a]	0,91 [c]	0,69 ± 0,13 [a]	0,66 [c]
	T.S.	0,90 ± 0,21 [a]		0,69 ± 0,15 [a]	

Spot İdrarda Mikroalbümin (mg/L)	**T.Ö.**	1,0 [0,7-11,5] [b]	0,46 [d]	1,7 [0,5-7,0] [a]	0,18 [d]
	T.S.	1,1 [0,4-16,4] [b]		0,8 [0,3-10,2] [a]	
Spot İdrarda Kreatinin (mg/dL)	**T.Ö.**	96 [67-146] [b]	0,11 [d]	109 [90-158] [b]	0,28 [d]
	T.S.	76 [66-126] [b]		70 [56-109] [b]	
Spot İdrarda Mikroalbümin/ Kreatinin (mg/g)	**T.Ö.**	10,6 [5,4-60] [b]	0,89 [d]	13,9 [5,4-50] [b]	0,27 [d]
	T.S.	13,1 [8-38,5] [b]		13,3 [5,8-118,9] [b]	
GFR (ml/dk/1,73 m²)	**T.Ö.**	95 ± 15 [a]	0,71 [c]	97 ± 18 [a]	0,59 [c]
	T.S.	91 ± 19 [a]		94 ± 15 [a]	
Sodyum (mEq/L)	**T.Ö.**	138 ± 2 [a]	0,15 [c]	138 ± 2 [a]	0,28 [c]
	T.S.	138 ± 2 [a]		139 ± 2 [a]	
Potasyum (mEq/L)	**T.Ö.**	4,5 ± 0,3 [a]	0,31 [c]	4,6 ± 0,3 [a]	0,26 [c]
	T.S.	4,4 ± 0,4 [a]		4,5 ± 0,3 [a]	
Magnezyum (mEq/L)	**T.Ö.**	2,01 ± 0,19 [a]	0,59 [c]	1,84 ± 0,22 [a]	**0,02*** [c]
	T.S.	2,03 ± 0,13 [a]		1,93 ± 0,23 [a]	
Kalsiyum (mEq/L)	**T.Ö.**	9,6 ± 0,3 [a]	0,74 [c]	9,3 ± 0,4 [a]	0,37 [c]
	T.S.	9,3 ± 0,5 [a]		9,5 ± 0,4 [a]	
TSH (mIU/L)	**T.Ö.**	1,6 [1,0-2,4] [b]	0,38 [d]	2,0 [1,2-3,4] [b]	0,06 [d]
	T.S.	1,6 [1,0-2,4] [b]		2,2 [1,3-3,9] [b]	
Serbest T4 (ng/dl)	**T.Ö.**	1,2 ± 0,2 [a]	0,10 [c]	1,0 ± 0,2 [a]	0,40 [c]
	T.S.	1,2 ± 01 [a]		1,1 ± 0,1 [a]	
HDL-Kolesterol (mg/dl)	**T.Ö.**	41 [31-48] [b]	0,36 [d]	44 [39-56] [b]	0,24 [d]
	T.S.	39 [34-47] [b]		46 [42-56] [b]	
LDL-Kolesterol (mg/dl)	**T.Ö.**	112 ± 31 [a]	0,72 [c]	115 ± 27 [a]	0,19 [c]
	T.S.	111 ± 35 [a]		120 ± 34 [a]	
Total Kolesterol (mg/dl)	**T.Ö.**	189 ± 36 [a]	0,61 [c]	197 ± 32 [a]	0,35 [c]
	T.S.	186 ± 43 [a]		200 ± 36 [a]	
Trigliserid (mg/dl)	**T.Ö.**	145 [121-267] [b]	0,23 [d]	139 [101-195] [b]	0,051 [d]
	T.S.	150 [114-197] [b]		119 [99-174] [b]	
Albümin (g/dL)	**T.Ö.**	4,44 ± 0,38 [a]	0,70 [c]	4,38 ± 0,30 [a]	**0,006*** [c]
	T.S.	4,49 ± 0,25 [a]		4,49 ± 0,30 [a]	
Ferritin (ng/mL)	**T.Ö.**	107 [39-186] [b]	**0,04*** [d]	39 [12-89] [b]	0,36 [d]
	T.S.	78 [39-148] [b]		28 [14-82] [b]	
Transferrin Saturasyonu (%)	**T.Ö.**	26,7 [20,4-41,4] [b]	**0,04*** [d]	15,1 [9,6-30,5] [b]	0,95 [d]
	T.S.	52,7 [26,5-73,4] [b]		24,3 [10,9-30,9] [b]	
Vitamin B12 (pg/mL)	**T.Ö.**	327 [270-423] [b]	0,13 [d]	321 [251-424] [b]	0,90 [d]
	T.S.	363 [234-434] [b]		352 [241-450] [b]	

[a]Ortalama±Standart Sapma,], [b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık], [c]Paired samples t-test, [d]Wilcoxon signed-rank

*: İstatiksel olarak anlamlılık, T.Ö.: Tedavi öncesi, T.S.: Tedavi sonrası

SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalarda cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası nutrisyonel parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 20'de gösterilmiştir. Buna göre kadın hastalarda PNI skorunda tedavi sonrası anlamlı artış izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,02**).

Erkeklerde PNI skorunda ve her iki cinsiyette diğer parametrelerden CONUT skoru, CONUT grubu, PNI grubu, Naples skoru, NPS grubunda hem erkek hem kadın hastalar için istatiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0,05). (Tablo 20)

Tablo 20. SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların cinsiyet gruplarının kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası 6.ay nutrisyonel parametrelerinin karşılaştırması

Değişken	**Erkek (n=32)**		***p***	**Kadın (n=50)**		***p***
	Tedavi öncesi	**Tedavi sonrası**		**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası**	
CONUT Skoru, n (%)						
0	18 (%56,3)	18 (%56,2)		30 (%60)	31 (%62)	
1	8 (%25)	9 (%28,1)		13 (%26)	12 (%24)	
2	4 (%12,5)	3 (%9,4)		4 (%8)	6 (%12)	
3	0 (%0)	2 (%6,3)	0,33[d]	2 (%4)	4 (%2)	0,48 [d]
4	1 (%3,1)	0 (%0)		1 (%2)	0 (%)	
5	0 (%0)	0 (%0)		0 (%0)	0 (%)	
6	1 (%3,1)	0 (%0)		0 (%0)	0 (%)	
CONUT Grubu, n (%)						
Malnutrisyon yok	26 (%81,3)	27(%84,4)		43 (%86)	43 (%86)	
Hafif malnutrisyon	5 (%15,6)	5(%15,6)	0,31[d]	7 (%14)	7 (%14)	1,00 [d]
Orta malnutrisyon	1 (%3,1)	0 (%0)		0 (%0)	0 (%0)	
PNI Skoru	56,2±4,5 [a]	57,4±5,1 [a]	0,09[c]	55,7±5,7 [a]	57,6±6,3 [a]	**0,002*[c]**
PNI Grubu, n (%)						
Malnutrisyon riski yok	31 (%96,9)	32 (%100)	0,31[d]	48 (%96)	48 (%96)	1,00 [d]
Malnutrisyon riski var	1 (%3,1)	0 (%0)		2 (%4)	2 (%4)	
Naples Skoru, n (%)						
0	11 (%34,4)	9 (%28,1)		25 (%50)	23 (%46)	
1	11 (%34,4)	17(%53,1)		12(%24)	21(%42)	
2	8 (%25)	5(%15,7)	0,49[d]	10 (%20)	6(%12)	0,14 [d]
3	2 (%6,3)	1(%3,1)		3 (%6)	0 (%0)	
4	0 (%0)	0 (%0)		0 (%0)	0 (%0)	

NPS Grubu, n (%)						
Düşük risk	11 (%34,4)	9 (%28,1)		25 (%50)	23 (%46)	
Orta risk	19(%59,4)	22 (%68,8)	0,73[d]	22 (%44)	27(%54)	0,79 [d]
Yüksek risk	2 (%6,2)	1(%3,1)		3 (%6)	0 (%0)	

[a]Ortalama±Standart Sapma,], [c]Paired samples t-test, [d]Wilcoxon signed-rank, *: İstatiksel olarak anlamlılık

CONUT: Controlling Nutritional Status, NPS: Naples Prognostik Skoru, PNI: Prognostik Nutrisyon İndeksi

SGLT-2 inhibitörlerinden dapagliflozin ve empagliflozin başlanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerininin karşılaştırılması Tablo 21'de gösterilmiştir. Buna göre empagliflozin başlanan grupta monosit düzeyinde tedavi sonrası artış izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,03**).

Dapagliflozin başlanan hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerleri tedavi sonrası artmış olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,002, p<0,001**).

Lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve diğer hemogram parametrelerinde her iki tedavi türünde de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0,05).

Dapagliflozin ve empagliflozin gruplarının hemogram parametrelerindeki değişim seyirleri arasındaki farkı gösteren grup-zaman etkileşimi kıyaslamasında dapagliflozin kullanan gruptaki hemoglobin artışı değişimi daha yüksek saptanmış olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001**).

Tedavi türüne göre grupların tedavi öncesine göre diğer hemogram parametrelerindeki değişim grup-zaman etkileşimi açısından kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 21)

Tablo 21. SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların tedavi türüne göre tedavi öncesi ve sonrası 6.ay hemogram parametrelerinin karşılaştırması

Değişken		Dapagliflozin (n=39)	Empagliflozin (n=43)	$p_{etkileşim}$
Lökosit (10^3/µL)	**T.Ö.**	7,8 ± 2,2 [a]	8,1 ± 1,7 [a]	0,08 [e]
	T.S.	7,7 ± 1,6 [a]	8,8 ± 2,3 [a]	
	p_{zaman}	0,71 [c]	0,13 [c]	
Nötrofil (10^3/µL)	**T.Ö.**	4,6 [3,5-5,7] [b]	4,7 [4,3-5,6] [b]	0,11 [f]
	T.S.	4,4 [3,7-5,2] [b]	5,1 [4,1-6,6] [b]	
	p_{zaman}	0,36 [d]	0,32 [d]	
Lenfosit (10^3/µL)	**T.Ö.**	2,26 [1,67-2,69] [b]	2,43 [1,92-2,81] [b]	0,56 [f]
	T.S.	2,30 [1,86-2,81] [b]	2,41 [1,98-2,93] [b]	
	p_{zaman}	0,22 [d]	0,20 [d]	
Monosit (10^3/µL)	**T.Ö.**	0,42 [0,33-0,49] [b]	0,46 [0,37-0,57] [b]	0,62 [f]
	T.S.	0,44 [0,36-0,51] [b]	0,49 [0,41-0,58] [b]	
	p_{zaman}	0,18 [d]	**0,03*** [d]	
Hemoglobin (gr/dl)	**T.Ö.**	13,5 ± 1,6 [a]	14,1 ± 1,7 [a]	0,14 [e]
	T.S.	13,9 ± 1,4 [a]	14,2 ± 1,7 [a]	
	p_{zaman}	**0,002*** [c]	0,33 [c]	
Hematokrit (%)	**T.Ö.**	40,8 ± 4,4 [a]	42,4 ± 4,3 [a]	**<0,001*** [e]
	T.S.	42,2 ± 4,0 [a]	43,1 ± 4,5 [a]	
	p_{zaman}	**<0,001*** [c]	0,08 [c]	
Trombosit (10^3/µL)	**T.Ö.**	245 ± 57 [a]	261 ± 71 [a]	0,74 [e]
	T.S.	245 ± 50 [a]	263 ± 75 [a]	
	p_{zaman}	0,87 [c]	0,76 [c]	

[a]Ortalama±Standart Sapma, [b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık], [c]Paired samples t-test, [d]Wilcoxon signed-rank test, [e]Two-Way Repeated Measures ANOVA, [f]Mann-Whitney U test, *: İstatiksel olarak anlamlılık

Dapagliflozin ve empagliflozin başlanan hastaların biyokimyasal parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırması Tablo 22'de gösterilmiştir. Her iki ilaç grubunda da HbA1c ve plazma açlık glukozu değerlerinde tedavi sonrası azalma saptanmış olup istatiksel olarak anlamlı fark saptandı (**her iki grupta p<0,001**).

Dapagliflozin grubunda ALT düzeyinde tedavi sonrasında azalış, üre değerinde artış saptanmış olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p=0,04, p=0,02**).

Diğer parametrelerden AST, ALP, GGT, kreatinin, mikroalbümin, mikroalbümin/kreatinin oranı, GFR, lipid profili, elektrolit düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, albümin, ferritin, transferrin satürasyonu ve vitamin B12 değerleri açısından tedavi öncesi–sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tedavi türüne göre grupların tedavi öncesine göre biyokimyasal parametrelerindeki değişim grup-zaman etkileşimi açısından kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 22)

Tablo 22. SGLT-2 inhibitörü başlanan hastaların tedavi türüne göre tedavi öncesi ve sonrası 6. ay biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması

Değişken		**Dapagliflozin (n=39)**	**Empagliflozin (n=43)**	$p_{etkileşim}$
ALT (IU/L)	**T.Ö.**	18 [13-24] [b]	20 [16-28] [b]	0,18 [f]
	T.S.	16 [14-24] [b]	19 [15-30] [b]	
	p_{zaman}	**0,04*** [d]	0,92 [d]	
AST (IU/L)	**T.Ö.**	16 [14-20] [b]	17 [13-27] [b]	0,07 [f]
	T.S.	15 [13-20] [b]	17,5 [13-29] [b]	
	p_{zaman}	0,06 [d]	0,60 [d]	
ALP (IU/L)	**T.Ö.**	72 [66-92] [b]	100 [77-134,5] [b]	0,55 [f]
	T.S.	71 [63-90] [b]	85 [66,2-94] [b]	
	p_{zaman}	0,76 [d]	1,00 [d]	
GGT (IU/L)	**T.Ö.**	18 [9,5-30,7] [b]	31 [23-37,2] [b]	0,15 [f]
	T.S.	25 [14-28] [b]	26 [17,5-40] [b]	
	p_{zaman}	1,00 [d]	0,07 [d]	
HbA1c (%)	**T.Ö.**	7,7 [7,1-9,8] [b]	8 [7,2-9,7] [b]	0,21 [f]
	T.S.	6,7 [6,4-8,0] [b]	7,3 [6,5-8,4] [b]	
	p_{zaman}	**<0,001*** [d]	**0,002*** [d]	
Plazma Açlık Glukozu (mg/dl)	**T.Ö.**	147 [127-189] [b]	160 [129-259] [b]	0,64 [f]
	T.S.	125 [115-145] [b]	128 [111-161] [b]	
	p_{zaman}	**<0,001*** [d]	**<0,001*** [d]	

Üre (mg/dl)	**T.Ö.**	27,6 ± 8,0 [a]	27,94 ± 8,89 [a]	0,11 [e]
	T.S.	31,5 ± 9,9 [a]	30,1 ± 9,7 [a]	
	p_{zaman}	**0,02*** [c]	0,43 [c]	
Kreatinin (mg/dl)	**T.Ö.**	0,75 ± 0,17 [a]	0,80 ± 0,19 [a]	0,06 [e]
	T.S.	0,78 ± 0,19 [a]	0,77 ± 0,21 [a]	
	p_{zaman}	0,08 [c]	0,21 [c]	
Spot İdrarda Mikroalbümin (mg/L)	**T.Ö.**	1,7 [0,7-6,2] [b]	1,5 [0,4-9,6] [b]	0,78 [f]
	T.S.	0,9 [0,4-3,5] [b]	0,9 [0,4-20,9] [b]	
	p_{zaman}	1,00 [d]	0,10 [d]	
Spot İdrarda Kreatinin (mg/dL)	**T.Ö.**	138 [82-166] [b]	98 [68-125] [b]	1,00 [f]
	T.S.	91 [71-133] [b]	68 [56-88] [b]	
	p_{zaman}	0,19 [d]	0,22 [d]	
Spot İdrarda Mikroalbümin/ Kreatinin (mg/g)	**T.Ö.**	9,3 [4,9-33,7] [b]	15,2 [7,3-80,8] [b]	0,80 [f]
	T.S.	12,3 [6,9-26] [b]	13,6 [8,3-232,2] [b]	
	p_{zaman}	0,71 [d]	0,50 [d]	
GFR (ml/dk/1,73 m²)	**T.Ö.**	98 ± 14 [a]	95 ± 18 [a]	0,13 [e]
	T.S.	94 ± 15 [a]	91 ± 18 [a]	
	p_{zaman}	0,09 [c]	0,58 [c]	
Sodyum (mEq/L)	**T.Ö.**	138,5 ± 2,4 [a]	138,5 ± 2,0 [a]	0,31 [e]
	T.S.	139,1 ± 2,1 [a]	138,8 ± 2,4 [a]	
	p_{zaman}	0,11 [c]	0,32 [c]	
Potasyum (mEq/L)	**T.Ö.**	4,4 ± 0,3 [a]	4,6 ± 0,3 [a]	0,25 [e]
	T.S.	4,5 ± 0,3 [a]	4,4 ± 0,4 [a]	
	p_{zaman}	0,96 [c]	0,07 [c]	
Magnezyum (mEq/L)	**T.Ö.**	1,98 ± 0,14 [a]	1,84 ± 0,26 [a]	0,12 [e]
	T.S.	1,94 ± 0,15 [a]	1,98 ± 0,22 [a]	
	p_{zaman}	0,42 [c]	0,08 [c]	
Kalsiyum (mEq/L)	**T.Ö.**	9,4 ± 0,3 [a]	9,4 ± 0,4 [a]	0,98 [e]
	T.S.	9,6 ± 0,3 [a]	9,4 ± 0,5 [a]	
	p_{zaman}	0,63 [c]	0,44 [c]	
TSH (mIU/L)	**T.Ö.**	1,7 [1,1-3,1] [b]	1,6 [1,1-2,8] [b]	0,81 [f]
	T.S.	1,7 [1,1-3,1] [b]	1,89 [1,4-2,7] [b]	
	p_{zaman}	0,20 [d]	0,056 [d]	
Serbest T4 (ng/dl)	**T.Ö.**	1,09 ± 0,28 [a]	1,13 ± 0,28 [a]	0,26 [e]
	T.S.	1,13 ± 0,18 [a]	1,16 ± 0,18 [a]	
	p_{zaman}	0,27 [c]	1,00 [c]	
HDL-Kolesterol	**T.Ö.**	44 [39-56] [b]	42 [36,5-49] [b]	0,28 [f]

(mg/dl)	**T.S.**	44 [40-52] [b]	43 [37,5-49] [b]	
	p_{zaman}	0,55 [d]	0,22 [d]	
LDL-Kolesterol (mg/dl)	**T.Ö.**	116 ± 24 [a]	112 ± 32 [a]	0,27 [e]
	T.S.	122 ± 30 [a]	111 ± 37 [a]	
	p_{zaman}	0,11 [c]	0,85 [c]	
Total Kolesterol (mg/dl)	**T.Ö.**	196 ± 29 [a]	192 ± 38 [a]	0,77 [e]
	T.S.	198 ± 33 [a]	191 ± 44 [a]	
	p_{zaman}	0,61 [c]	0,29 [c]	
Trigliserid (mg/dl)	**T.Ö.**	141 [100-195] [b]	145 [118-249] [b]	0,81 [f]
	T.S.	120 [109-156] [b]	149 [99-218] [b]	
	p_{zaman}	0,07 [d]	0,22 [d]	
Albümin (g/dL)	**T.Ö.**	4,4 ± 0,2 [a]	4,3 ± 0,3 [a]	0,96 [e]
	T.S.	4,5 ± 0,2 [a]	4,4 ± 0,2 [a]	
	p_{zaman}	0,07 [c]	0,10 [c]	
Ferritin (ng/mL)	**T.Ö.**	58 [16-101] [b]	85 [26-168,5] [b]	0,76 [f]
	T.S.	40 [18-80] [b]	61 [17,5-139,7] [b]	
	p_{zaman}	0,054 [d]	0,19 [d]	
Transferrin Saturasyonu (%)	**T.Ö.**	25,4 [12,2-36,1] [b]	17,8 [14,1-35,1] [b]	0,90 [f]
	T.S.	28,7 [22,3-52,7] [b]	25,9 [13,7-43,3] [b]	
	p_{zaman}	0,26 [d]	0,23 [d]	
Vitamin B12 (pg/mL)	**T.Ö.**	327 [256-382] [b]	321 [257-432] [b]	0,78 [f]
	T.S.	355 [260-438] [b]	358 [235-431] [b]	
	p_{zaman}	0,23 [d]	0,56 [d]	

[a]Ortalama±Standart Sapma, [b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık], [c]Paired samples t-test, [d]Wilcoxon signed-rank test, [e]Two-Way Repeated Measures ANOVA, [f]Mann-Whitney U test, *: İstatiksel olarak anlamlılık , T.Ö.: Tedavi öncesi, T.S.: Tedavi sonrası

Tedavi türüne göre nutrisyonel parametrelerin karşılaştırılması Tablo 23'te gösterilmiştir. Dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalarda tedavi sonrası PNI skorunda artış izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı **(p=0,02, p=0,009**).

Dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalarda PNI skoru haricindeki diğer parametrelerde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 23)

Tablo 23. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda tedavi türlerinin kendi içinde tedavi başlangıcı ile tedavi 6. ayı arasındaki nutrisyonel parametrelerin karşılaştırması

Değişken	**Dapagliflozin (n=39)**		***p***	**Empagliflozin (n=43)**		***p***
	Tedavi öncesi	**Tedavi sonrası**		**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası**	
CONUT Skoru, n (%)						
0	24 (%61,6)	24 (%61,6)		24 (%55,8)	25 (%58,1)	
1	10 (%25,6)	11 (%28,1)		11 (%25,6)	10 (%23,3)	
2	2 (%5,1)	4 (%10,3)		6 (%14)	5 (%11,6)	
3	2 (%5,1)	0 (%)	0,24[d]	0 (%0)	3 (%7)	0,55[d]
4	1 (%2,6)	0 (%)		1 (%2,3)	0 (%0)	
5	0 (%)	0 (%)		0 (%0)	0 (%0)	
6	0 (%)	0 (%)		1 (%2,3)	0 (%0)	
CONUT Grubu,n (%)						
Malnutrisyon yok	34 (%87,2)	35 (%89,7)		35 (%81,4)	35 (%81,4)	
Hafif malnutrisyon	5 (%12,8)	4 (%10,3)	0,56[d]	7 (%16,3)	8 (%18,6)	0,70[d]
Orta malnutrisyon	0 (%0)	0 (%0)		1 (%2,3)	0 (%0)	
PNI Skoru	56,2±5,8[a]	57,6±6,6[a]	**0,02 *** [c]	55,7±4,8[a]	57,4±5,1[a]	**0,009*** [c]
PNI Grubu, n (%)						
Malnutrisyon riski yok	37 (%94,9)	38 (%97,4)	0,31[d]	42 (%97,7)	42 (%97,7)	1,00[d]
Malnutrisyon riski var	2 (%5,1)	1 (%2,6)		1 (%2,3)	1 (%2,3)	
Naples Skoru, n (%)						
0	18 (%46,2)	18 (%46,2)		18 (%41,9)	14 (%32,6)	
1	10 (%25,6)	14 (%35,8)		13 (%30,2)	24 (%55,8)	
2	9 (%23,1)	6 (%15,4)	0,33[d]	9 (%20,9)	5 (%11,6)	
3	2 (%5,1)	1 (%2,6)		3 (%7)	0 (%0)	0,22[d]
4	0 (%0)	0 (%0)		0 (%0)	0 (%0)	
NPS Grubu, n (%)						
Düşük risk	18 (%46,2)	18 (%46,2)		18 (%41,9)	14 (%32,6)	
Orta risk	19(%48,7)	20(%51,2)	0,76[d]	22(%51,1)	29(%67,4)	0,78[d]
Yüksek risk	2 (%5,1)	1 (%2,6)		3 (%7)	0 (%0)	

[a]Ortalama±Standart Sapma, [c]Paired samples t-test, [d]Wilcoxon signed-rank, *: İstatiksel olarak anlamlılık, CONUT: Controlling Nutritional Status, NPS: Naples Prognostik Skoru

SGLT-2 inhibitörüne ek olarak yalnızca oral antidiyabetik tedavi (OAD) kullanan hastalar ile OAD + insülin kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırmaları Tablo 24'te gösterilmiştir. Buna göre OAD grubunda HbA1c, plazma açlık glukozu, GGT, trigliserid ve albümin değerlerinde azalma izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001, p<0,001, p=0,02, p=0,007, p=0,01**).

OAD + insülin kullanan grupta diğer parametrelerde tedavi öncesine göre tedavi sonrası 6. ayda istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 24)

Tablo 24. SGLT2 inhibitörü başlanması ile beraber sadece oral antidiyabetik alanlar ve oral antidiyabetik ajan + insülin alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması

Değişken		**OAD (n=73)**	***P***	**OAD + insülin (n=9)**	***p***
ALT (IU/L)	**T.Ö.**	19 [15-28] [b]	0,20 [d]	18 [15-20] [b]	0,40 [d]
	T.S.	17 [14-26] [b]		17 [14-19] [b]	
AST (IU/L)	**T.Ö.**	16 [13-24] [b]	0,49 [d]	16 [14,5-17,5] [b]	0,52 [d]
	T.S.	17 [13-22] [b]		13 [13-14] [b]	
ALP (IU/L)	**T.Ö.**	84,5 [69,7-111,2] [b]	0,27 [d]	-	-
	T.S.	84 [68,7-92,2] [b]		-	
GGT (IU/L)	**T.Ö.**	30 [18-35] [b]	**0,02 *** [d]	18 [14,5-20,5] [b]	0,28 [d]
	T.S.	27 [17,5-39] [b]		25 [22-26] [b]	
HbA1c (%)	**T.Ö.**	7,8 [7,0-9,7] [b]	**<0,001*** [d]	8,4 [7,6-10] [b]	0,10 [d]
	T.S.	7,2 [6,4-8,2] [b]		7,4 [7,0-9,1] [b]	
Plazma Açlık Glukozu (mg/dl)	**T.Ö.**	150 [129-226] [b]	**<0,001*** [d]	153 [142-297] [b]	0,76 [d]
	T.S.	126 [113-146] [b]		156 [127-164] [b]	
Üre (mg/dl)	**T.Ö.**	27,8 ± 8,1 [a]	0,06 [c]	27,1 ± 11,7 [a]	0,17 [c]
	T.S.	30,1 ± 8,8 [a]		35,8 ± 15,0 [a]	
Kreatinin (mg/dl)	**T.Ö.**	0,78 ± 0,18 [a]	0,6 [c]	0,76 ± 0,19 [a]	0,67 [c]
	T.S.	0,78 ± 0,19 [a]		0,76 ± 0,30 [a]	
Spot İdrarda Mikroalbümin (mg/L)	**T.Ö.**	1,4 [0,6-5,5] [b]	0,17 [d]	3,9 [2,2-36,6] [b]	-
	T.S.	0,9 [0,4-8,6] [b]		-	
Spot İdrarda Kreatinin (mg/dL)	**T.Ö.**	109 [76-152] [b]	0,06 [d]	105 [85-124] [b]	-
	T.S.	73 [57-108] [b]		-	

Spot İdrarda Mikroalbümin Atılım oranı (mg/g)	**T.Ö.**	13,6 [7,6-46,9] [b]	0,31 [d]	4,0 [3,1-18] [b]	-
	T.S.	13,1 [7,4-50,1] [b]		-	
GFR (ml/dk/1,73 m²)	**T.Ö.**	95 ± 17 [a]	0,44 [c]	111 ± 9 [a]	-
	T.S.	92 ± 17 [a]		-	
Sodyum (mEq/L)	**T.Ö.**	138,4 ± 2,2 [a]	0,09 [c]	139,6 ± 1,3 [a]	0,57 [c]
	T.S.	138,8 ± 2,3 [a]		139,4 ± 2,6 [a]	
Potasyum (mEq/L)	**T.Ö.**	4,5 ± 0,3 [a]	0,06 [c]	4,4 ± 0,2 [a]	0,22 [c]
	T.S.	4,4 ± 0,4 [a]		4,6 ± 0,2 [a]	
Magnezyum (mEq/L)	**T.Ö.**	1,90 ± 0,22 [a]	0,09 [c]	1,95 ± 0,29 [a]	0,65 [c]
	T.S.	1,98 ± 0,22 [a]		1,94 ± 0,16 [a]	
Kalsiyum (mEq/L)	**T.Ö.**	9,3 ± 0,3 [a]	0,21 [c]	9,7 ± 0,4 [a]	0,65 [c]
	T.S.	9,4 ± 0,4 [a]		9,5 ± 0,5 [a]	
TSH (mIU/L)	**T.Ö.**	1,8 [1,3-3,1] [b]	0,12 [d]	1,5 [0,7-1,6] [b]	0,09 [d]
	T.S.	1,8 [1,3-3,1] [b]		1,7 [1,3-2,5] [b]	
Serbest T4 (ng/dl)	**T.Ö.**	1,07 ± 0,27 [a]	0,49 [c]	1,39 ± 0,21 [a]	0,06 [c]
	T.S.	1,14 ± 0,20 [a]		1,28 ± 0,16 [a]	
HDL-Kolesterol (mg/dl)	**T.Ö.**	43 [37-52] [b]	0,64 [d]	46 [42-48] [b]	1,00 [d]
	T.S.	44 [38-50] [b]		47 [43-52] [b]	
LDL-Kolesterol (mg/dl)	**T.Ö.**	114 ± 28 [a]	0,45 [c]	113 ± 35 [a]	0,88 [c]
	T.S.	117 ± 34 [a]		114 ± 34 [a]	
Total Kolesterol (mg/dl)	**T.Ö.**	194 ± 34 [a]	0,97 [c]	189 ± 33 [a]	0,40 [c]
	T.S.	194 ± 39 [a]		197 ± 41 [a]	
Trigliserid (mg/dl)	**T.Ö.**	148 [112-230] [b]	**0,007 *** [d]	127 [110-146] [b]	0,39 [d]
	T.S.	129 [101-183] [b]		172 [102-234] [b]	
Albümin (g/dL)	**T.Ö.**	4,40 ± 0,34 [a]	**0,01 *** [c]	4,46 ± 0,23 [a]	0,91 [c]
	T.S.	4,49 ± 0,28 [a]		4,47 ± 0,23 [a]	
Ferritin (ng/mL)	**T.Ö.**	63,4 [20,5-111,2] [b]	0,11 [d]	97,5 [45,5-112,7] [b]	0,06[d]
	T.S.	45 [18-105,5] [b]		47,2 [25,8-7] [b]	
Transferrin Saturasyonu (%)	**T.Ö.**	23,0 [13,2-36,8] [b]	0,06 [d]	-	-
	T.S.	25,9 [15,2-53,5] [b]		33,0 [20,6-41,5] [b]	
Vitamin B12 (pg/mL)	**T.Ö.**	320 [250-392] [b]	0,13 [d]	427 [401-670] [b]	0,50[d]
	T.S.	358 [238-435] [b]		322 [302-377] [b]	

[a]Ortalama±Standart Sapma,], [b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık], [c]Paired samples t-test, [d]Wilcoxon signed-rank

*: İstatiksel olarak anlamlılık , T.Ö.: Tedavi öncesi, T.S.: Tedavi sonrası

Nutrisyonel parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası OAD ve OAD + insülin gruplarında karşılaştırılması Tablo 25'da gösterilmiştir. OAD grubunda PNI skorunda tedavi sonrası artış izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p<0,001**).

Her iki grupta CONUT skoru/grubu, PNI grubu, NAPLES skoru ve NPS grubu açısından tedavi öncesi-sonrası anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 25)

Tablo 25. SGLT2 inhibitörü başlanması ile beraber sadece oral antidiyabetik alanlar ve oral antidiyabetik ajan + insülin alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası nutrisyonel parametrelerinin karşılaştırması

Değişken	**OAD (n=73)**		***P***	**OAD + insülin (n=9)**	**OAD (n=73)**	***p***
	Tedavi öncesi	**Tedavi sonrası**		**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası**	
CONUT Skoru, n (%)						
0	43 (%58,9)	44 (%60,3)		5 (%55,6)	5 (%55,6)	
1	19 (%26,1)	18 (%24,6)		2 (%22,2)	3 (%33,3)	
2	6(%8,2)	8 (%11,0)		2 (%22,2)	1 (%11,1)	
3	2 (%2,7)	3 (%4,1)	0,27 [d]	%0	%0	0,70 [d]
4	2 (%2,7)	0 (%0)		%0	%0	
5	0 (%0)	0 (%0)		%0	%0	
6	1 (%1,4)	0 (%0)		%0	%0	
CONUT Grubu, n (%)						
Malnutrisyon yok	62 (%84,9)	62 (%84,9)		7 (%77,8)	8 (%88,9)	
Hafif malnutrisyon	10 (%13,7)	11 (%15,1)	0,73 [d]	2 (%22,2)	1 (%11,1)	0,31[d]
Orta malnutrisyon	1 (%1,4)	0 (%0)		%0	%0	
PNI Skoru	56,2±5,3[a]	57,8±6,0[a]	**<0,001*** [c]	55,7±3,9[a]	55,2±3,6[a]	0,80 [c]
PNI Grubu, n (%)						
Malnutrisyon riski yok	70 (%95,9)	71 (%97,3)	0,56 [d]	9(%100)	9(%100)	1,00 [d]
Malnutrisyon riski var	3(%4,1)	2(%2,7)		%0	%0	

NAPLES Skoru, n (%)						
0	32 (%43,8)	30 (%41,0)		4 (%44,4)	2 (%22,2)	
1	21 (%28,8)	31 (%42,5)		2 (%22,2)	7 (%77,8)	
2	16 (%21,9)	11 (%15,1)		2 (%22,2)	%0	
3	4(%5,5)	1(%1,4)	0,15 [d]	1 (%11,2)	%0	0,48 [d]
4	0 (%0)	0 (%0)		%0	%0	
NPS Grubu, n (%)						
Düşük risk	32 (%43,8)	30 (%41,1)		4 (%44,4)	2 (%22,2)	
Orta risk	37 (%50,7)	42 (%57,5)	0,82 [d]	4 (%44,4)	7 (%77,8)	0,56 [d]
Yüksek risk	4(%5,5)	1(%1,4)		1 (%11,1)	%0	

[a]Ortalama±Standart Sapma, [c]Paired samples t-test, [d]Wilcoxon signed-rank, *: İstatiksel olarak anlamlılık
CONUT: Controlling Nutritional Status, NPS: Naples Prognostik Skoru, PNI: Prognostik Nutrisyon İndeksi

Komorbid hastalıklara göre nutrisyonel skorların karşılaştırılması Tablo 26'de gösterilmiştir. Komorbidite varlığı ve hipertansiyon durumuna göre CONUT skoru, PNI skoru ve NPS skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 26)

Tablo 26. Komorbid hastalıklara göre nutrisyonel skorların karşılaştırılması

		CONUT skoru	*p*	PNI skoru	*p*	Naples skoru	*p*
Herhangi bir komorbidite	Yok	0 [0-1] [b]	0,66 [d]	55,9±5,7 [a]	0,91 [c]	0,5 [0-2] [b]	0,41 [d]
	Var	0 [0-1] [b]		56,0±4,8 [a]		1 [0-2] [b]	
Hipertansiyon	Yok	0 [0-1] [b]	0,75 [d]	55,3±5,7 [a]	0,22 [c]	1 [0-2] [b]	0,76 [d]
	Var	0 [0-1] [b]		56,7±4,5 [a]		1 [0-1,7] [b]	

[a]Ortalama±Standart Sapma, [b]Ortanca[Çeyrekler arası açıklık], [c] Independent t-test, [d]Mann-Whitney U test

SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası PNI skorunu etkileyen faktörlerin belirlenmesine yönelik analiz Tablo 27 ve Tablo 28'da gösterilmiştir. Dizayn olarak SGLT2 inhibitörü tedavisi alan hastalarda PNI skoru değişimi üzerinde etkili olabilecek demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri belirlemek amacıyla öncelikle tek değişkenli (univariable) doğrusal regresyon analiz uygulandı.

Sonrasında anlamlı olan veya anlamlılık sınırına yakın değerler çok değişkenki analiz (multivariable) ile incelendi.

Tek değişkenli regresyon analiz sonuçları incelendiğinde insülin kullanımı, yaş ve hemoglobin değeri anlamlılık sınırına yakın izlendi. Diyabet süresinin PNİ skoru üzerine etkisi de istatiksel olarak anlamlılık sınırına yakın saptandı (B=-0,323, %95 GA=[-0,670 - 0,025], p=0,06).

Hastaların LDL kolesterol düzeyinin PNİ skoru üzerinde istatistiksel olarak anlamlı öngördürücü (prediktör) olduğu saptandı. LDL kolesterol düzeyindeki her 1 mg/dl'lik artışın, PNİ skorunda 0,056 birimlik istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açtığı saptandı (B=0,052, %95 GA=[0,012 - 0,099], p=**0.012**).

Tablo 27. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda tedavi sonrası ölçülen PNİ skorunu etkileyen faktörlerin belirlenmesine yönelik tek değişkenli doğrusal regresyon analizi

Değişkenler	**Tek değişkenli analiz**		
	Düzeltilmemiş katsayı (B)	**Güven aralığı (95%CI)**	***p***
Cinsiyet: Erkek (Ref:Kadın)	-0,209	[-2,870 - 2,460]	0.87
Komorbid hastalık: Var (Ref: Yok)	-0,643	[-3,240 - 1.950]	0.62
İnsülin kullanımı: Var (Ref: Yok)	-2,61	[-6,72 – 1,51]	**0,21**
Tedavi türü: Dapagliflozin (Ref: Empagliflozin)	0,201	[-2,401 - 2,804]	0.87
Diyabet süresi (yıl)	-0,323	[-0,670 - 0,025]	**0.06**
Yaş (yıl)	-0,060	[-0,170 - 0,048]	**0.27**
Kilo (kg)	0,052	[-0,058 - 0,163]	0.34
Nötrofil (10^3/µL)	0,269	[-0,610 - 1,15]	0.54
Hemoglobin (gr/dl)	0,531	[-0,214 - 1,28]	**0.16**
Plazma Açlık Glukozu (mg/dl)	0,001	[-0,013 - 0,017]	0.82
HbA1c (%)	-0,101	[-0,786 - 0,584]	0.77
LDL-Kolesterol (mg/dl)	0,056	[0,012 - 0,099]	**0.012***
ALT (IU/L)	0,029	[-0,042 - 0,101]	0.42
AST (IU/L)	0,028	[-0,072 - 0,129]	0.57
Kreatinin (mg/dl)	-2,26	[-9,37 - 4,85]	0.52
Spot İdrar Mikroalbümin (mg/L)	0,032	[-0,036 - 0,101]	0.34
Serbest T4 (ng/dl)	-3,24	[-10,0 - 3,55]	0.34
TSH (mIU/L)	0,221	[-0,336 - 0,779]	0.43
Ferritin (ng/mL)	-0,002	[-0,019 - 0,016]	0.82

Tek değişkenli doğrusal regresyon analizi sonrası anlamlılık sınırına yakın saptanan insulin kullanımı, diyabet süresi, yaş, hemoglobin değeri ve LDL kolesterol parametreleri çok değişkenli doğrusal regresyon analizi ile incelenmiş olup sonuçlar Tablo 28'de gösterilmiştir. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde bu parametrelerin PNI skoru üzerinde istatistiksel olarak bağımsız ve anlamlı etki saptanmadı (p>0,05). (Tablo 28)

Tablo 28. SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda tedavi sonrası ölçülen PNİ skorunu etkileyen faktörlerin belirlenmesine yönelik çok değişkenli doğrusal regresyon analizi

Değişkenler	**Çok değişkenli analiz**			
	Düzeltilmemiş katsayı (B)	**Güven aralığı (95%CI)**	**Düzeltilmiş katsayı (β)**	***p***
İnsülin kullanımı: Var (Referans: Yok)	-2,384	[-6,391 – 1,623)]	-0,405	0,24
Diyabet süresi (yıl)	-0,182	[-0,534 – 0,169]	-0,114	0,30
Yaş (yıl)	-0,082	[-0,191 – 0,026]	-0,166	0,13
Hemoglobin (gr/dl)	0,473	[-0,247 – 1,195]	0,140	0,14
LDL Kolesterol (mg/dl)	0,055	[0,011 – 0,099]	0,014	0,27
Model: F**=2,85,** p**=0,021;** R^2**=0,158;** $R^2_{Düzeltilmiş}$ **=0,103; Durbin–Watson=1,73.** Tüm değişkenlerde **VIF<5** olup anlamlı çoklu doğrusal bağlantı (multicollinearity) saptanmadı.				

CI (confidence interval): Güven aralığı, Ref: Referans, p<0,05 istatiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Son dönemlerde Tip 2 diyabet tedavisinde SGLT-2 inhibitörlerinin önemli bir yere sahip olduğu ve sık kullanıldığı bilinmektedir (61). SGLT-2 inhibitörlerinin, kilo verdirme etkisi pek çok araştırma tarafından kanıtlanmış olup bu bilgi kılavuzlarda yer almaktadır (62). Glukoz kontrolüne ek olarak, SGLT-2 inhibitörlerinin vücut ağırlığının yanı sıra önemli kardiyovasküler, sistolik kan basıncı ve renal olay riskleri üzerinde de faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir (63). Naples prognostik skoru (NPS), son yıllarda çeşitli hastalık gruplarında prognozu öngörmede kullanılan, beslenme durumu ve sistemik inflamasyonu birlikte değerlendiren bir skorlama sistemidir (64). CONUT skoru, kolorektal kanser, renal hücreli karsinom ve mide kanseri gibi çeşitli solid malignitelerde, ayrıca akut ve kronik kalp yetersizliği, son dönem karaciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalığı ve yaşlı hipertansif bireylerde beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar, CONUT skorunun bu hasta gruplarında prognoz ve sağkalımı öngörmede anlamlı bir belirteç olabileceğini ortaya koymuştur (58,60). Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNİ); düşük maliyetli, rutin klinik uygulamada kolay erişilebilir iki parametreye dayanması ve beslenme durumu ile immün yanıtı eş zamanlı olarak yansıtabilmesi nedeniyle pratik bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. (55,56)

Biz de çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörü kullanan bireylerde tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası 6. ayda bu parametreleri inceleyerek, söz konusu ilaçların Tip 2 diyabet hastalarında nutrisyonel durum üzerine olası etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü kullanan hasta grubu, 32'si (%39) erkek ve 50'si (%61) kadın olmak üzere 82 hastadan oluşmaktadır. Ülkemizde yapılan TURDEP II verilerinin sonuçların göre diyabet sıklığı kadınlarda erkeklerden daha fazladır (13). Grubun yaş ortalaması 52,8±11,8 yıldır. Medyan vücut ağırlığı 80 (75–90) kg olarak saptanmıştır. Komorbid hastalıklar incelendiğinde hastaların %43,9'unda hipertansiyon, %4,9'unda koroner arter hastalığı ve %12'sinde diğer komorbid durumlar izlenmiştir. Wu ve arkadaşlarının yürüttüğü çok merkezli retrospektif çalışmada, SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM hastalarında hipertansiyon prevalansı %74,5, hiperlipidemi prevalansı ise %66,7 olarak saptanmıştır (65). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, en sık görülen

hipertansiyon olarak kaydedilmiştir. Literatürde yer alan sistematik derlemeler, Tip 2 diyabetli hastalarda en sık eşlik eden hastalıkların hipertansiyon ve dislipidemi olduğunu ortaya koymakta ve önemli risk faktörleri arasında bulunduğunu göstermektedir (66).

Çalışmamıza göre; CONUT skoru sonuçlarında hastaların %84,1'inde malnutrisyon saptanmazken, %14,6'sında hafif ve %1,2'sinde orta derecede malnutrisyon saptanmıştır. Ortalama PNI skoru 55,9±5,2 olup hastaların %96,3'ünde beslenme yetersizliği saptanmamıştır. Naples skoruna göre hastaların %93,9'u düşük orta risk gurubunda yer aldığı saptandı. Piersa ve arkadaşlarının yapmış çalışmada diyabetik hastalarda beslenme durumunu araştırmış, Ortalama PNI değeri 42,23'tür. Bu çoğu hastada genel olarak iyi bir protein beslenme rezervi olduğunu göstermektedir (67). Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu diyabetik hastalarda, başlangıç CONUT skoru düşük olanlar yoğunlukta olarak izlenmiştir (68). Çalışmamızda başlangıçta malnütrisyon prevalansının düşük bulunması, tedavi altındaki değişikliklerin mevcut beslenme bozukluğundan ziyade tedaviye dayanan, daha pür bir sonuç gösterdiğini düşündürmektedir.

CONUT skoru, CONUT grubu, PNI skoru, PNI grubu, NAPLES skoru ve NPS grubu açısından erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Piersa ve arkadaşlarının yapmış çalışmada diyabetik hastalarda beslenme durumunu araştırmış olup, PNI skorunun erkek ve kadın hastalar arasında fark bulunmamıştır (67). Han ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde CONUT skorunun cinsiyetten bağımsız olduğu bulunmuştur (69). Gu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada NPS'nin cinsiyetten bağımsız bir skorlama olduğu belirtilmiştir (70). Bu bulgular, nutrisyonel ve immünolojik durumun değerlendirilmesinde kullanılan bu skorların cinsiyetten bağımsız olarak benzer performans gösterebildiğini düşündürmektedir. Literatürde de CONUT ve PNI skorları ve diğer nutrisyonel skorlamalar açısından kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda saptadığımız bu sonuçlar literatür ile uyumludur.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırılmasına göre monosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde tedavi sonrası 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı artış, lenfositte ise anlamlı azalış

saptanmıştır (p=0,01, p=0,01, p<0,001, p=0,03). Hematokrit SGLT-2 inhibitörü tedavi öncesi ortalaması 41,6 ± 4,4, tedavi sonrası 6. ay ortalaması 42,7 ± 4,2 saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür (p<0.001). Herspink ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 12 hafta boyunca dapagliflozin ile SGLT-2 inhibisyonu, kan basıncında, vücut ağırlığında, GFR'de ve muhtemelen plazma hacminde azalmalara yol açmıştır. Eritropoietinde geçici artış olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte hematokrit artışı, retikülosit sayısındaki ve serum eritropoietin konsantrasyonlarındaki geçici artışa sekonder kırmızı kan hücresi üzerindeki artış etkisi ile açıklanabilir (71). Liang Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da SGLT-2 inhibitörü kullanımının (özellikle empagliflozin), antiinflamatuar parametreleri artırdığı gösterilmiştir (72). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin ve ertugliflozinin hematokrit seviyelerini hafifçe arttırdığı izlenmiştir (73). Kishimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle erkeklerde hemoglobin, hematokrit, eritrosit, ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu ve trombosit değerinde düzeylerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur (74). SGLT-2 inhibitörlerine bağlı hemoglobin ve hematokrit artışının yalnızca natriürez ve osmotik diürez sonucu gelişen hemokonsantrasyona bağlı olduğu düşünülmekteydi. Ancak güncel veriler, bu artışın altında daha karmaşık mekanizmaların yer aldığını göstermektedir. SGLT-2 inhibitörleri renal hipoksiyi azaltarak eritropoetin üreten fibroblastların fonksiyonlarını iyileştirmekte ve buna bağlı olarak eritropoetin düzeylerinde artış ile eritropoezi uyarmaktadır. Sonuçta hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde kademeli bir yükselme meydana gelmekte, bu artış genellikle ilk 3-4 ay içerisinde belirginleşerek daha sonraki dönemde plato çizmektedir (75,76). SGLT-2 inhibitörlerinin lenfosit sayısı üzerindeki etkileri ile ilgili veriler sınırlıdır. Mevcut çalışmalardan Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin mutlak lenfosit sayısı üzerinde belirgin ve tutarlı bir değişiklik sağladığı gösterilememekte ve lenfosit sayısı üzerinde koruyucu etkisi vurgulanmakla birlikte, SGLT-2 inhibitörlerinin inflamatuvar belirteçleri azaltarak immünomodülatör etki gösterdiği bildirilmiştir (73). Çalışmamızda saptanan hemogramdaki değişimler literatür ile uyumlu çıkmıştır.

HbA1c, açlık plazma glukozu, trigliserid, ferritin ve spot idrarda kreatinin düzeylerinde tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 6. ayda azalma saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,03$, $p=0,02$, $p=0,02$). Üre değerinde ise tedavi başlangıcına göre tedavi sonrası 6. ay kontrolünde artış saptanmış olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,02$). Sposito ve arkadaşlarının çalışmasında, dapagliflozin grubunda HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş gözlemlenmiştir; bizim çalışmamızda da HbA1c düzeyinde anlamlı azalma kaydedilmiştir, bu da SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik kontrol üzerindeki tutarlı etkilerini doğrulamaktadır (77). Shikuma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 36 ay sonraki çeşitli parametrenin incelenmesinde HbA1c, lipid parametreleri ve üre değerinin anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir (78). Guo J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çoğu SGLT-2 inhibitörünün renal koruyucu etkisi olduğu, HbA1c ile kan basıncında azalma gibi etkilerinin olduğu gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörleri, fazla glikozun vücuttan atılmasıyla doza bağlı olarak kilo kaybına yol açabilir. Aynı zamanda, lipoliz ve yağ asidi oksidasyonu yoluyla yağ yakımını da hızlandırabilir. Bu da kolesterol parametrelerindeki düşüşü açıklamaktadır (79). SGLT-2 inhibitörleri, intraglomerüler basıncı azaltarak albuminüriyi düşürmekte ve kronik böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatmaktadır. Büyük ölçekli meta-analizlerde bu etkinin normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalarda benzer şekilde devam ettiği gösterilmiştir (80). Çalışmamızdaki bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda serum üre düzeylerinde saptanan artışının, SGLT-2 inhibitörlerinin tedavinin başlangıç döneminde ortaya çıkan hemodinamik etkilerine bağlı olduğu ve uzun dönemde olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olmayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda PNI skoru ortalaması tedavi başlangıcında $55,9 \pm 5,2$ iken, tedavi sonrası $57,5 \pm 5,8$ olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir ($p<0,001$). Arslan ve arkadaşlarının düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında, SGLT-2 inhibitörlerinin nütrisyonel duruma etkisini incelediği çalışmada SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası 6.ayda beslenme durumu değerlendirmesi için kullanılan ortalama indeks skorlarında tedavi öncesine kıyasla anlamlı bir iyileşme olduğunu saptanmıştır (81). Diğer parametrelerden CONUT skoru, CONUT grubu, NAPLES skoru ve NPS grubu açısından ise başlangıç ile

tedavi sonrası 6. ay kontrolü arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. PNI skorunun yalnızca serum albümin ve lenfosit sayısından oluşması nedeniyle beslenme durumundaki küçük değişikliklere daha duyarlı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrasında lenfosit sayısında anlamlı değişiklik saptanırken, nötrofil sayısındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. SGLT-2 inhibitörlerinin immün sistem üzerindeki etkilerinin daha çok inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve immün hücre fonksiyonlarının modülasyonu yoluyla gerçekleştiği bildirilmektedir. Literatürde SGLT-2 inhibitörünün Naples skorlamasında kullandığımız nötrofil/lenfosit oranına (NLO) etkisi ile ilgili Ray ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 6 aylık takipte iki çalışma grubu arasında NLO'da bir farkı saptanmamıştır (82). Canet ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada empagliflozin tedavisi ile lökosit-endotel etkileşimini azaltmış, ROS üretimi azalmış, inflamatuvar belirteçlerde düzelme sağlamıştır (83). SGLT-2 inhibitörlerinin NLO üzerindeki etkisini doğrudan değerlendiren çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte, mevcut veriler bu ilaçların NLRP3 inflamamazom aktivitesini baskılayarak, oksidatif stresi azaltarak ve lökosit fonksiyonlarını modüle ederek anti-inflamatuvar etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. EMPA-HEART CardioLink-6 çalışmasının alt analizinde empagliflozin tedavisinin kardiyak yeniden şekillenme üzerindeki olumlu etkilerinin başlangıç NLO düzeyinden bağımsız olduğu gösterilmiş, ancak altı aylık takipte NLO değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörlerinin inflamatuvar süreçler üzerindeki etkilerinin mutlak nötrofil veya lenfosit sayılarındaki değişimden ziyade immün hücre fonksiyonları ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi yoluyla ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (83,84). Gözlenen değişikliklerin nötrofil sayısından ziyade lenfositler üzerinden ortaya çıktığı düşünülmüştür. Ayrıca nötrofil sayısındaki değişimin istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, hasta sayısının sınırlı olması ve bireysel farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. CONUT ve Naples skorları kolesterol ve çeşitli inflamatuar parametreleri de içeren daha kompleks indeksler olduğundan, tedavi süresince meydana gelen sınırlı nutrisyonel değişikliklerin bu skorlar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmamış olması mümkündür. Mevcut bulgularımız, SGLT-2 inhibitörlerinin kilo kaybı, kan basıncında düşüş ile kardiyovasküler ve renal koruma gibi bilinen yararlı

etkilerinin yanı sıra, nütrisyonel durum üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığını, aksine PNI skorlarında anlamlı iyileşme sağladığını ortaya koymuştur.

Kadın hastalarda ise GGT düzeylerinde tedavi sonrası azalma, magnezyum düzeyinde artış izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,04, p=0,02). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında SGLT-2 inhibitörlerinin serum magnezyumunu artırma üzerindeki etkisi gösterilmiştir (85). Sinha ve arkadaşlarının yapmış olduğu non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında gerçekleştirilen meta-analizlerde SGLT-2 inhibitörlerinin GGT düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (86). Albümin seviyesinde ise tedavi sonrası artış izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,006). Literatürde SGLT-2 inhibitörlerinin intraglomerüler basıncı azaltarak albuminüriyi düşürdüğü ve böbrek fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir. İdrarla protein kaybının azalması ve sistemik inflamasyondaki iyileşme serum albümin düzeylerinin korunmasına veya artmasına katkıda bulunabilir (92,93). Fujita ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullanan grupta daha yüksek albümin ve hemoglobin seviyeleri gözlendi (89). Çalışmamızda saptadığımız SGLT-2 inhibitörü sonrası albümin, magnezyum artışı ve GGT azalışı literatür ile uyumlu olarak izlenmiştir.

SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda cinsiyete göre tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasındaki nutrisyonel parametrelerin karşılaştırılmasında kadın hastalarda PNI skorunda tedavi sonrası anlamlı artış izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.002). Erkeklerde PNI skorunda ve her iki cinsiyette diğer parametrelerden CONUT skoru, CONUT grubu, PNI grubu, NAPLES skoru, NPS grubunda hem erkek hem kadın hastalar için anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Literatürde SGLT-2 inhibitörlerinin cinsiyete göre PNI üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte, önceki çalışmalarda PNI 'nın prognostik değerinin kadın ve erkeklerde benzer olduğu bildirilmiştir (90,91). Kadın hastalarda gözlenen anlamlı artışın, SGLT-2 inhibitörlerinin antiinflamatuvar etkileri ve cinsiyete özgü metabolik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ancak bu bulgunun doğrulanması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda dapagliflozin kullanan grupta ALT düzeyinde tedavi sonrasında azalış, üre değerlerinde artış saptanmış olup istatiksel olarak anlamlı

farklılık saptanmıştır (p=0,04, p=0,02). Sun L. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada dapagliflozin kullanımı ile ALT düzeylerinde anlamlı düşüş izlenmiştir (92). Tobita H. ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada NASH ve tip 2 diyabetli hastalarda 24 haftalık dapagliflozin tedavisi sonrası ALT ve AST düzeylerinde anlamlı azalma bildirilmiştir (93). Çalışmamızda saptaığımız ALT düzeyindeki tedavi sonraı azalış literatür ile uyumluluk göstermektedir.

PNI skoru ortalaması empagliflozin kullanan hasta grubunda tedavi başlangıcında 55,7±4,8 iken, tedavi sonrası 57,4±5,1 olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (p=0.009). PNI skoru ortalaması dapagliflozin kullanan hasta grubunda tedavi başlangıcında 56,2±5,8 iken, tedavi sonrası 57,6±6,6 olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (p=0.02). Dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalarda PNI skoru haricindeki diğer parametrelerde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Literatürde, empagliflozin ve dapagliflozinin PNI, CONUT veya NAPLES skorları üzerindeki etkilerini karşılaştıran çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Birebir bizim bulgularımızı destekleyen bir yayın bulunmamaktadır. Fujita ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin CONUT skorunu iyileştirdiği gösterilmiştir (89). Altınsoy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası PNI anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (94). Gözlenen değişikliklerin klinik öneminin ortaya konulabilmesi için daha büyük hasta popülasyonlarında gerçekleştirilecek çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Çalışmamızda komorbidite varlığı ve hipertansiyon durumuna göre CONUT skoru, PNI skoru ve NPS skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürde bu skorların esas olarak inflamasyon, beslenme durumu ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu, hipertansiyon varlığından tek başına belirgin şekilde etkilenmediği gösterilmiştir. Ignacio de Ulíbarri ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada CONUT skorunun serum albümin, total kolesterol ve lenfosit sayısından oluştuğu ve beslenme durumunu multifaktöriyel olarak değerlendiren bir araç olduğu vurgulanmıştır (95). Miyasato Y. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PNİ skorunun mortalite ve nütrisyonel durumla ilişkili olduğu, ancak cinsiyet veya komorbiditelerden bağımsız olarak prognostik değer taşıdığı

bildirilmiştir (91). Çalışmada saptadığımız bu sonuç literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Tarafımızca yapılan çalışmada kullanılan parametrelere bakacak olursak nütrisyonel skorlamalar ve SGLT-2 inhibitörlerinin bu parametreler üzerindeki etkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Yakın zamanda gerçekleştirilen geniş kapsamlı retrospektif bir çalışmada, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda CONUT skorunda zaman içerisinde kötüleşmenin daha az olduğu, hatta bazı hastalarda beslenme durumunda iyileşme eğilimi görüldüğü bildirilmiştir (89). Sasaki ve arkadaşlarının 52 haftalık prospektif LIGHT çalışmasında, luseogliflozin tedavisi sonrasında vücut ağırlığındaki azalmanın esas olarak yağ kitlesindeki azalmadan kaynaklandığı, visseral yağ dokusunda gerileme görüldüğü ve belirgin sarkopeni gelişmediği bildirilmiştir (96). Araştırmacılar, SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca glisemik kontrol sağlamadığını, aynı zamanda sistemik metabolik dengeyi koruyarak malnütrisyon gelişimini önleyebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizim bulgularımız da bu sonuçları desteklemekte olup, SGLT-2 inhibitörlerinin oluşturduğu kilo kaybının beslenme durumunda bozulmaya yol açmadığını, aksine immünonutrisyonel durumun korunmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Tek değişkenli regresyon analiz sonuçları incelendiğinde LDL kolesterol düzeyinin PNİ skoru üzerinde istatistiksel olarak anlamlı birer öngördürücü (prediktör) olduğu saptanmıştır (p=0.012).Tek değişkenli doğrusal regresyon analizi sonrası anlamlılık sınırına yakın saptanan insulin kullanımı, diyabet süresi, yaş, hemoglobin değeri ve LDL kolesterol parametreleri çok değişkenli doğrusal regresyon analizi ile incelenmiştir ve hiçbir parametrenin PNI skoru üzerinde istatistiksel olarak bağımsız ve anlamlı etkisi saptanmamıştır (p>0,05 Fei Lui ve arkadaşları tarafından yapılan kohort çalışmasında PNI düzeyi lipid ve protein metabolizması belirteçleriyle pozitif ilişkili bulunmuş, PNI'ın prognostik değeri çok değişkenli modellerde birçok metabolik parametreden bağımsız olarak değerlendirilmiştir ve komplikasyon/mortalite açısından prognostik etkisi istatiksel olarak anlamlı izlenmiştir (97). Xie K. ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada PNİ skorunu etkileyen bağımsız faktörler doğrusal regresyon analizi sonucu ile incelenmiş ve tek değişkenli ile çok değişkenli modelde total kolesterol,

yaş ve beden kitle indeksinin PNİ skoruna etkisi istatiksel olarak anlamlı saptanmıştır (98). Çalışmamızda PNİ skorununun bağımsız faktörlerle ilişkine dair sonuçlar literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Bu sonuçlar, SGLT-2 inhibitörlerinin metabolik ve kardiyorenal faydalarının yanında nütrisyonel açıdan da güvenli bir profil sergileyebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, elde edilen bulguların doğrulanması ve uzun dönem etkilerin daha iyi ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamızda saptadığımız bu bulgular literatür ile uyumlu izlenmiştir.

ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜ YANLARI

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak, tek merkezli ve küçük örneklem büyüklüğü (n=82) nedeniyle sonuçlarımızın genellenebilirliği sınırlıdır. Ayrıca takip süresinin 6 ay ile sınırlı olması, SGLT-2 inhibitörlerinin uzun dönem etkilerini ortaya koymaya yetmemektedir. Bunun yanında, vücut ağırlıkları gibi antropometrik ölçümlerin tek bir zaman aralığında yapılmış olup vücut kitle indeksi olmaması diğer bir kısıtlılıktır.

Çalışmanın Güçlü Yanları:

Çalışmamızın literatürde, Tip 2 diabetes mellitus tanılı HASTALARDA İLK KEZ SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanan hastalarda nutrisyonel durumu değerlendiren sınırlı çalışma olması ve 3 ayrı nutrisyonel skorlama kullanılması ve SGLT-2 inhibitörleri konusunda farklı bir bakış açısı sunması çalışmamızın güçlü yanlarındandır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, tip 2 diyabet tanısı olan bireylerde SGLT-2 inhibitörü tedavisinin nutrisyonel parametreler ile hematolojik, metabolik ve biyokimyasal göstergeler üzerindeki etkileri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Tip 2 diyabet yalnızca metabolik bozukluklar, glukoz kontrolü ve kilo kaybı ile yakından ilişkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda nutrisyonel parametreler üzerinde etkisi görülmüştür. Bu bağlamda yürütülen çalışmamız, SGLT-2 inhibitörlerinin diyabetik bireylerde nutrisyonel skorlamalar üzerindeki etkilerini inceleyerek, bu ilaçların nutrisyonel durum üzerine olası etkileri konusunda dikkat çekici bulgular sunmuştur.

Hastaların 32'si (%39) erkek ve 50'si (%61) kadındı. Toplam 82 hasta dahil eilmiştir. Tüm hasta grubumuzun yaş ortalaması 53 idi.

Hastaların %51,2'sinde diyabetten başka en az bir komorbid hastalık vardı. Komorbid hastalıklar incelendiğinde hastaların %43,9'unda hipertansiyon, %4,9'unda koroner arter hastalığı ve %12'sinde diğer komorbid durumlar izlendi.

CONUT skoruna göre hastaların %84,1'inde malnutrisyon saptanmazken, %14,6'sında hafif ve %1,2'sinde orta derecede malnutrisyon saptandı. Ortalama PNI skoru 55,9±5,2 olup hastaların %96,3'ünde beslenme yetersizliği saptanmadı. Naples skoruna göre hastaların %93,9'u düşük-orta risk grubunda yer aldığı saptandı.

Çalışmamızda PNI skorunda tedavi başlangıcına göre 6. ayda artış izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Diğer parametrelerden CONUT skoru, CONUT grubu, NAPLES skoru ve NPS grubu açısından ise başlangıç ile tedavi sonrası 6. ay kontrolü arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda dapagliflozin ve empagliflozin kullanan hastalarda tedavi sonrası PNI skorunda artış izlenmiş olup istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.02$, $p=0.009$). Dapagliflozin kullanan hastalarda tüm nutrisyonel parametrelerde, empagliflozin kullanan hastalarda da PNI skoru haricindeki diğer parametrelerde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak, çalışmamızda Tip 2 diyabetli bireylerde SGLT-2 inhibitörü tedavisinin,6 aylık takiplerde PNI, NPS ve CONUT skorları ile değerlendirdiğimiz

nutrisyonel durum üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını, PNI skorunda anlamlı iyileşme sağladığını bulduk. Günümüzde kılavuzlarda tip 2 diyabetin tedavisinde kardiyovasküler ve renal koruma gibi kanıtlanmış olumlu etkileri ve kilo verdirici pleotropik etkileri nedeniyle önerilen ve yaygın olarak kullanılan SGLT-2 inhibitörlerinin bu etkileri yanında nütrisyonel durum üzerine olumsuz etkileri olmadığını hatta iyileştirici etkileri olabileceğini gösterdik. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla daha kesin sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2021;372:m4573.
2. Hussain M, Atif M, Babar M, Akhtar L. Comparison of efficacy and safety profile of empagliflozin versus dapagliflozin as add-on therapy in type 2 diabetic patients. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2021;33(4):593-597.
3. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481-1486.
4. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(2):145-154.
5. Hongya D, Linfan D, Chunyuan H, Jun J, Bin L, Jian Z. Prognostic Nutritional Index Enhances the Discriminatory Ability of Procalcitonin for Predicting Pediatric Sepsis. Glob Pediatr Health;11.
6. Takagi K, Buettner S, Ijzermans JNM. Prognostic significance of the controlling nutritional status (CONUT) score in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2020;78:91-6.
7. Zhao J, Fan X, Li X, Luo Y, Liu S. The Naples prognostic score as a nutritional and inflammatory biomarkers of stroke prevalence and all-cause mortality: insights from NHANES. J Health Popul Nutr. 2025 Mar 25;44(1):85.
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları; 2024. Erişim tarihi: 26 Nisan 2025. Erişim adresi: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf
9. Rewers M, Norris JM, Eisenbarth GS. Beta-cell autoantbodies in infants and toddlers without IDDM relatives: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). J Autoimmun 1996;9:405-410.
10. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013;13 (3): 368 70.
11. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. Sequence of the human insülin gene. Nature. 1980;284 (5751): 26-3.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2020. pp. 1–32.
13. Satman İ. TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: Türk toplumuna özgü normal referans değerleri: TSH, FT4, IGF1, IGFBP3, Vitamin D ve eGFR. 2013.
14. IDF Diabetes Atlas. IDF Diabetes Atlas. 8th Edition: International Diabetes Federation: 2017.

15. Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. International Journal of Noncommunicable Diseases. 2016;1(1):3.
16. 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.
17. Mayorov A. Insulin resistance in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, Diabetes. Mellitus. 14 (2011) 35–45.
18. Ojha A, Ojha U, Mohammed R, Chandrashekar A, Ojha H. Current perspective on the role of insulin and glucagon in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacol. 2019;11:57-65.
19. Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. 2017; 66(2), 241–255.
20. American Diabetes Association. Standards of care in diabetes—2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S1-S352.
21. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Endocr Rev. 2016;37(3):278-316.
22. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization; 1999.
23. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. Diabetes. 2004;53 Suppl 3:S16-21.
24. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. J Cardiovasc Nurs. 2002;16(2):17-23.
25. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. McGraw-Hill Professional; 2015. [Erişim tarihi: 20 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2715874
26. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. PLoS One. 2018;13(3).
27. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013. pp. 2968–3009.
28. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. pp. 1383–1446.
29. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577–1589.
30. 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.
31. 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.

32. Rosell-Díaz M, Fernández-Real JM. Metformin, Cognitive Function, and Changes in the Gut Microbiome. Endocr Rev. 2024;45(2):210-226.
33. Wang Y, Jia X, Cong B. Advances in the mechanism of metformin with wide-ranging effects on regulation of the intestinal microbiota. Front Microbiol. 2024 May 24;15:1396031.
34. Seino S, Sugawara K, Yokoi N, Takahashi H. β-cell signalling and insulin secretagogues: a path for improved diabetes therapy. Diabetes Obes Metab. 2017 Sep;19(Suppl 1):22–9.
35. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.(1997). Diabetes care, 20(7),1183–1197.
36. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10(10):CD012151.
37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
38. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844.
39. Karahan İ, Alp Ç, Güngüneş A. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes treatment. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2018 Sep;10(3):381–5.
40. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. Diabetologia. 1997;40(7):749-757.
41. Triplitt, Curtis L. "Understanding the kidneys' role in blood glucose regulation." American Journal of Managed Care 18.1 (2012): S11.
42. DeFronzo, Ralph A. 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.
43. Norton L, Shannon CE, Fourcaudot M. Sodium-glucose co-transporter (SGLT) and glucose transporter (GLUT) expression in the kidney of type 2 diabetic subjects. Diabetes Obes Metab. 2017;19(9):1322-1326.
44. Neuen, Brendon L. 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.
45. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, Oshima M, Agarwal R, Bakris G; CREDENCE Study Investigators. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. J Am Soc Nephrol. 2020 May;31(5):1128-1139.
46. Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: the Star in the Treatment of Type 2 Diabetes?. Diseases. 2020;8(2):E14.
47. Wheeler DC, Stefansson B V, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. Nephrology Dialysis Transplantation. 2020 Oct 1;35(10):1700–11.

48. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. New England Journal of Medicine. 2019 Jun 13;380(24):2295–306.
49. McMurray JJ V, Solomon SD, Docherty KF, Jhund PS. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF) in context. Eur Heart J. 2021 Mar 31;42(13):1199–202.
50. Mreyoud H, Walter K, Wilpula E, Park JM. The efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in solid organ transplant recipients: a scoping review. Pharmacotherapy. 2024 Jun;44(6):444–66.
51. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1335-1343.
52. İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. Diabetes Mellitusun Tanı, Tedavi ve İzlemi. Bursa Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2022.
53. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. Int J Mol Sci. 2016;17(6):917.
54. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(1):136–154.
55. Duan W, Qian J, Chen W, Tong K, Zhang M. Value of the Prognostic Nutritional Index in Surgery for Crohn Disease in China and the Effects on Outcome: A Retrospective Study. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2023;33(3):291-296.
56. Nozoe T, Kimura Y, Ishida M. Correlation of preoperative nutritional condition with postoperative complications in surgical treatment for oesophageal carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2002;28:396–400
57. Zhang Y, Chen Q, Lu C, Yu L. Prognostic role of controlling nutritional status score in hematological malignancies. Hematology. 2022 Dec;27(1):653-658.
58. Wang A, He Z, Cong P. Controlling Nutritional Status (CONUT) Score as a New Indicator of Prognosis in Patients With Hilar Cholangiocarcinoma Is Superior to NLR and PNI: A Single-Center Retrospective Study. Front Oncol. 2021 Jan 11;10:593452.
59. Baysal M, Bas V, Demirci U. The Utility of CONUT Score in Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients. Niger J Clin Pract. 2021 Aug;24(8):1194-1199.
60. Elghiaty A, Kim J, Jang WS. Preoperative controlling nutritional status (CONUT) score as a novel immune-nutritional predictor of survival in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma of ≤ 7 cm on preoperative imaging. J Cancer Res Clin Oncol. 2019 Apr;145(4):957-965.
61. Linden R, Finkelstein P. Mechanism of action of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(4):803–813.
62. Danpanichkul P, Manosroi W, Nilsirisuk T, Tosukhowong T. Predictors of weight reduction effectiveness of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus type 2 patients. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;14:1251798.

63. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. Drugs. 2019 Feb;79(3):219-230.
64. Li S, Wang H, Yang Z, Zhao L, Lv W, Du H. Naples Prognostic Score as a novel prognostic prediction tool in video-assisted thoracoscopic surgery for early-stage lung cancer: a propensity score matching study. Surg Endosc. 2021;35(7):3679-3697.
65. Wu VC-C, Lin Y-H, Chang C-H, Huang T-M, Chen S-W, Chu T-S. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based cohort study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:934193.
66. Layton AT, Vallon V. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibition in diabetes and chronic kidney diseases. Acta Physiol (Oxf). 2018;222(4):e13050.
67. Piersa J, Bajek W, Pilśniak A, Jarosińska A, Pietrukaniec M, Holecki M. Nutrition Indicators in Type 2 Diabetes Mellitus-Retrospective Study. Biomedicines. 2025 May 8;13(5):1137.
68. Chen WH, Hsieh KL, Chen JY, Chen CT. Association Between Controlling Nutritional Status (CONUT) Score and Retinopathy in Adults With Diabetes Mellitus: An NHANES Analysis. J Diabetes Res. 2025;2025:7303131.
69. Han YN, Wang T, Lin Q, Li L, Ren YR. Sex-specific associations of the controlling nutritional status score with diabetic kidney disease among Chinese individuals: a retrospective cross-sectional study. Front Nutr. 2025 Sep 5;12:1662140.
70. Gu J, Deng S, Jiang Z. Modified Naples prognostic score for evaluating the prognosis of patients with obstructive colorectal cancer. BMC Cancer. 2023;23(1):941.
71. 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 Sep;15(9):853-62.
72. Xu L, Nagata N, Chen G, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Sakai Y, Kaneko S, Ota T. Empagliflozin reverses obesity and insulin resistance through fat browning and alternative macrophage activation in mice fed a high-fat diet. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019 Oct 25;7(1):e000783.
73. Wang X, Fu R, Liu H, Ma Y, Qiu X, Dong Z. The effects of sodium glucose co-transporter (SGLT) 2 inhibitors on hematocrit levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Palliat Med. 2021;10(6):6467-6481.
74. Kishimoto S, Maruhashi T, Kajikawa M, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y. Hematocrit, hemoglobin and red blood cells are associated with vascular function and vascular structure in men. Sci Rep. 2020 Jul 10;10(1):11467.
75. Ekanayake, Preethika, Sunder Mudaliar. “Increase in hematocrit with SGLT-2 inhibitors - Hemoconcentration from diuresis or increased erythropoiesis after amelioration of hypoxia?.” Diabetes & metabolic syndrome vol. 17,2 (2023): 102702.
76. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. J Clin Med Res. 2016 Dec;8(12):844-847.

77. Sposito AC, Breder I, Soares AAS. Dapagliflozin effect on endothelial dysfunction in diabetic patients with atherosclerotic disease: a randomized active-controlled trial. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):74.
78. Shikuma J, Sakakura K, Sugiyama-Takahashi M, Nakamura Y, Nagai Y, Suwanai H. Hematocrit elevation after SGLT2 inhibitor administration may be associated with the degree of proximal tubular damage. Medicine (Baltimore). 2022 Oct 21;101(42):e31122.
79. Guo J, Wei M, Zhang W, Jiang Y, Li A, Wang C, Yin D, Sun A, Gong Y. Clinical efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, and Finerenone in type 2 diabetes mellitus with non-dialysis chronic kidney disease: a network meta-analysis of randomized clinical trials. Front Pharmacol. 2025 Mar 27;16:1517272.
80. Neuen BL, Fletcher RA, Anker SD. SGLT2 Inhibitors and Kidney Outcomes by Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Meta-Analysis. JAMA. 2026;335(3):233-244.
81. Arslan K, Yılmaz E, Aydın E. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on nutritional status in heart failure with reduced ejection fraction. Rev Assoc Med Bras, 2022;68(11):1576-1581.
82. Verma R, Moroney M, Hibino M, Mazer CD, Connelly KA, Yan AT. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio and efficacy of SGLT2 inhibition with empagliflozin on cardiac remodelling. ESC Heart Fail. 2023 Jun;10(3):2127-2133.
83. Canet F, Iannantuoni F, Marañon AM. Does Empagliflozin Modulate Leukocyte-Endothelium Interactions, Oxidative Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes?. Antioxidants (Basel). 2021;10(8):1228.
84. Kim SR, Lee SG, Kim SH. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. Nat Commun. 2020;11(1):2127.
85. Zhang J, Huan Y, Leibensperger M, Seo B, Song Y. Comparative Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Serum Electrolyte Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Kidney360. 2022 Jan 19;3(3):477-487.
86. Sinha B, Datta D, Ghosal S. Meta-analysis of the effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes. JGH Open. 2020 Dec 7;5(2):219-227.
87. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446.
88. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. Annu Rev Physiol. 2021;83:503-528.
89. Fujita S, Nagata K, Kinjo K. The Effect of Diabetes Medication on the Scores of the GNRI and CONUT Nutritional Indices: Cross-Sectional and Longitudinal Retrospective Studies. Clin Transl Sci. 2025;18(11):e70423.

90. Cheng YL, Sung SH, Cheng HM. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients With Acute Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2017;6(6):e004876.
91. Miyasato Y, Hanna RM, Morinaga J, Mukoyama M, Kalantar-Zadeh K. Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Mortality in 101,616 Patients Undergoing Hemodialysis. Nutrients. 2023;15(2):311.
92. Sun L, Deng C, Gu Y, He Y, Yang L, Shi J. Effects of dapagliflozin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022;46(4):101876.
93. Tobita H, Sato S, Miyake T, Ishihara S, Kinoshita Y. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study. Curr Ther Res Clin Exp. 2017;87:13-19.
94. Altınsoy M, Bozduman F, Tunca Ç, Üçgül E, Demirci H. Impact of SGLT2 ınhibitors on nutritional and ımmunologic status in chronic heart failure. BMC Cardiovasc Disord.
95. Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. Nutr Hosp. 2005;20(1):38-45.
96. Sasaki T, Sugawara M, Fukuda M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52-week prospective LIGHT (Luseogliflozin: the Components of Weight Loss in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) Study. J Diabetes Investig. 2019;10(1):108-117.
97. Liu F, Jiang Z, Luo W. Implications of prognostic nutritional index in predicting adverse outcomes of uncontrolled diabetic patients: a cohort study of the national health and nutrition examination survey from 2005 - 2018. Diabetol Metab Syndr. 2024;16(1):315.
98. Xie K, Zhang C, Nie S, Kang S, Wang Z, Zhang X. Prognostic nutritional index (PNI) as an influencing factor for in-hospital mortality in patients with stroke-associated pneumonia: a retrospective study. PeerJ. 2025;13:e19028.