T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN ARİTMOJENİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rıdvan Ayaz

İSTANBUL / 2025

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

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN ARİTMOJENİK PARAMETRELER ÜZERİNE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rıdvan Ayaz

Tez Danışmanı: Doç Dr. Kadem Arslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, benden her türlü desteklerini, hoşgörülerini ve karşılaştığım her türlü sorunda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanlarım ve hocalarım sayın Doç. Dr. Kadem Arslan'a ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Baş'a,

Asistanlık eğitimim süresince deneyim ve birikimlerinden yararlandığım, bizleri eğiten ve destekleyen hocalarım sayın Prof. Dr. Beyza Macunluoğlu Atakan'a ve sayın Doç. Dr. Nezahat Müge Çatıkkaş'a,

Asistanlık eğitimimizde uzmanlarımız olan bizlere iç hastalıklarını sevdiren Dr. Mustafa Can Şenoymak'a, Dr. Murat Yeniçeri'ye, Dr. Güngör Sitar'a, Dr. Sultan Gözde Temiz'e, Dr. İsmail Nazlı'ya, Dr. Ali Arınç Harman'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,

Asistanlık sürecimde bana arkadaşlık eden eş kıdemlerim Dr. Hasan Bademici'ye, Dr. Metin Can Ersoy'a, Dr. İlker Kızmaz'a ve bana yardımcı olan değerli asistan arkadaşlarım, klinik hemşirelerimiz ve personellerimize teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Bugüne kadar bana büyük emekler vermiş olan annem Sarıya Ayaz'a, babam Yahya Ayaz'a, daima yanımda olan eşim Uzm. Dr. Büşra Ayaz'a,

Sonsuz minnetimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rıdvan Ayaz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER i
KISALTMALAR iv
TABLO DİZİNİ vi
ŞEKİL DİZİNİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. DİABETES MELLİTUS 2
2.1.1 Diabetes Mellitus'un Tanımı 2
2.1.2 Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojik Özellikleri 2
2.1.3 Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri 4
2.1.4 Diabetes Mellitus'un Etiyolojisi ve Fizyopatolojisi 5
2.1.4.1 Tip 2 Diabetes Mellitus 6
2.1.5 Diyabet Taraması 7
2.2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ 8
2.2.1 Glisemik Kontrolde Hedefler 9
2.2.2 Diyabette Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Diyabetin farmakolojik Tedavisi 11
2.3 DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI 14
2.3.1 Diyabetin Akut Komplikasyonları 14
2.3.2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları 15
2.3.2.1 Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları 16
2.3.2.1.1 Kardiovaskğüler Komplikasyonlar 17
2.3.2.1.2 Serebrovasküler Komplikasyonlar 18
2.3.2.1.3 Periferik Arter Hastalığı 18
2.3.2.2 Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları 19
2.3.2.2.1 Diyabetik Retinopati 19
2.3.2.2.2 Diyabetik Nefropati 20
2.3.2.2.3 Diyabetik Nöropati 21
2.2 SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ 22

2.2.1 SGLT-2 İnhibitörlerinin Moleküler Yapısı ve Genel Özellikleri 23
2.2.2 SGLT-2 İnhibitörlerinin Emilimi..... 23
2.3 ELEKTROKARDİOGRAFİ.....25
2.3.1 Kalbin İleti Sistemi.....25
2.3.2 Elektrokardigramın Kaydedilmesi ve Derivasyonları.....27
2.3.3 Elektrokardiografide İzlenen Dalgalar ve Aralıklar.....27
2.3.4 QT Aralığı ve QTc 29
2.3.5 Tp-e ve Tp-e /QT oranı.....30
3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
4. BULGULAR 36
5.TARTIŞMA 50
6. SONUÇLAR 59
KAYNAKLAR 61
EKLER 67
ÖZGEÇMİŞ 69

KISALTMALAR

DM: Diabetes Mellitus – Kronik metabolik hastalık

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

EKG: Elektrokardiyografi – Kalbin elektriksel aktivitesini kaydetmek için kullanılan yöntem

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

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi – Diyabet tanısında kullanılan test

QT: QT intervali – Ventrikül depolarizasyonu ile repolarizasyonu arasındaki süre

QTc: Düzeltilmiş QT intervali – Kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı

ROS: Reaktif Oksijen Türleri – Oksidatif stres aracısı, hücre hasarında rol oynar

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

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

Tp-e: Tpeak-Tend intervali – T dalgasının tepe noktası ile bitişi arasındaki süre

Tp-e/QT, Tp-e/QTc: Tp-e intervalinin QT veya QTc'ye oranı – Ventriküler repolarizasyon dispersiyonunu gösterir

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

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: TEMD'e göre Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı kriterleri (26)

Tablo 2: Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması (26)

Tablo 3: Glisemik kontrol hedefleri (26)

Tablo 4: Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri

Tablo 5: Hastaların komorbid hastalıkları

Tablo 6: Hastaların hemogram parametreleri

Tablo 7: Hastaların biyokimyasal parametreleri

Tablo 8: Hastaların EKG parametreleri

Tablo 9: Hastaların cinsiyete göre yaş ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Hastaların cinsiyete göre komorbid hastalıklarının karşılaştırılması

Tablo11: Hastaların cinsiyete göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 13: Hastaların cinsiyete göre EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Hastaların EKG parametreleri ile yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arasındaki korelasyon analizi

Tablo 15: Hastaların EKG parametreleri ile HbA1c ve glukoz düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

Tablo 16: SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 17: SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 18: SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Erişkinlerde Tip 2 diyabet taraması ve tanılama (26)

Şekil 2: Yeni Tanı Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi algoritması (26)

Şekil 3: Takip Altındaki Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi algoritması (26)

Şekil 4: Sglt-2 inhibitörlerinin moleküler yapısı

Şekil 5: Sglt-2 inhibitörlerinin böbrek üzerine etkisinin mekanizması

Şekil 6: EKG'nin kaydedildiği standardize edilmiş kağıt

Şekil 7: EKG'de ekstremite derivasyonları

Şekil 8: EKG'de göğüs derivasyonları

Şekil 9: EKG'yi oluşturan dalgalar ve intervaller

Şekil 10: QT aralığı ve QTc hesaplanmasına örnek

Şekil 11: Tp-e intervalinin hesaplanmasına örnek

Şekil 12: Hastaların antropometrik özellikleri

ÖZET

Amaç: Güncel kılavuzlarda Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörü ilaçlar, glukoz kontrolünden bağımsız olarak Tip 2 diyabet hastalarında kardiovasküler hastalıkların risk azaltılmasında önerilen ana ilaç gruplarındandır. Ancak SGLT-2 inhibtörlerinin kardiyak aritmi üzerine olası etkileri henüz netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda, birçok çalışmada aritojenik etkiyi göstermede etkileri kanıtlanmış RR, QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc gibi elektrokardiyografi (EKG) paremetrelerini kullanarak SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi ve sonrası değişimleri hesaplayarak, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak artimi üzerine olası olumlu etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğinde 27.06.2024-27.06.2025 tarihleri arasında Tip 2 diyabet tanısı ile ilk kez SGLT-2 inhibitörü ilaç tedavisi başlanan 18-65 yaş arası hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi; başlangıçta biyokimyasal testler, tam kan sayımı, HbA1c, lipid profili ve antropometrik ölçümler değerlendirildi. Tüm katılımcılardan EKG kayıtları alınarak RR, QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc gibi EKG parametreleri ölçüldü. Aynı parametreler tedavi başlangıcından 6 ay sonra tekrarlandı. EKG'ler standart koşullarda tek bir hekim tarafından kaydedilip manuel olarak analiz edildi. Hastaların SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay değerleri arasında karşılaştırmalar yapıldı. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 32 kadın 35 erkek olmak üzere toplam 67 hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaş ortalaması 58,15±10,61 yıldı. Tüm grupta komorbid hastalık oranı %89,4 olup, en sık dislipidemi (%74,6) ve hipertansiyon (%70,1) saptandı. Hastaların EKG parametrelerinde cinsiyete göre fark izlenmedi. SGLT-2 inhibitörü sonrası üre düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p=0,023). Açlık kan glukoz düzeyleri ile TPe/QTc oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık (p=0,012). SGLT2-i tedavisi sonrası nötrofil ve eritrosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (p=0,045 ve p=0,038). Tüm hasta

grubunda RR, QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde SGLT-2 inhibitörü tedavisi öncesi ve 6.ay kontrol değerleri karşılaştırmasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, Tip 2 diyabetli bireylerde SGLT2 inhibitörü tedavisi sonrası 6. ayda elektrokardiyografik parametreler, hematolojik ve biyokimyasal göstergeler üzerindeki etkileri değerlendirildi. SGLT2 inhibitörlerinin kardiyak repolarizasyon belirteçlerinde (QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc) anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını gözledik. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı, uzun süreli ve çok merkezli araştırmalarla SGLT2 inhibitörlerinin kardiyak elektriksel aktivite ve aritmojenik etkilerine etkilerinin daha net ortaya koyulacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Aritmi, Düzeltilmiş QT (QTc), Elektrokardiyografi, Kardiyak repolarizasyon, SGLT-2 inhibitörleri, Tip 2 diyabetes mellitus, Tp-e intervali, Tp-e/QTc

ABSTRACT

Objective: According to current guidelines, sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are among the main drug groups recommended for reducing the risk of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus, independent of glucose control. However, the potential effects of SGLT-2 inhibitors on cardiac arrhythmias remain unclear. In this study, we aimed to investigate the possible favorable effects of SGLT-2 inhibitors on cardiac arrhythmia by evaluating the changes in electrocardiographic (ECG) parameters such as RR, QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc, which have been proven in several studies to be useful indicators of arrhythmogenic risk.

Materials and Methods: This study included patients aged 18–65 years who were newly prescribed SGLT-2 inhibitors for type 2 diabetes between June 27, 2024, and June 27, 2025, in the Department of Internal Medicine at Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital. Demographic data, comorbidities, and current medications were recorded. Baseline biochemical parameters, complete blood count, HbA1c, lipid profile, and anthropometric measurements were assessed. ECG recordings were obtained from all participants, and RR, QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc parameters were manually measured under standard conditions by a single physician. The same parameters were re-evaluated after 6 months of SGLT-2 inhibitor therapy, and pre- and post-treatment values were statistically compared.

Results: A total of 67 patients (32 females and 35 males) were included, with a mean age of 58.15 ± 10.61 years. The overall comorbidity rate was 89.4%, with dyslipidemia (74.6%) and hypertension (70.1%) being the most common. No significant gender differences were observed in ECG parameters. After SGLT-2 inhibitor therapy, a statistically significant increase was detected in blood urea levels ($p = 0.023$). A significant positive correlation was found between fasting blood glucose levels and the Tp-e/QTc ratio ($p = 0.012$). Neutrophil and erythrocyte counts showed a statistically significant increase following SGLT-2 inhibitor therapy ($p = 0.045$ and $p = 0.038$, respectively). No significant differences were found between

baseline and 6-month measurements in RR, QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc values.

Conclusion: In this study, the effects of SGLT-2 inhibitor therapy on electrocardiographic, hematological, and biochemical parameters after 6 months were evaluated in patients with type 2 diabetes. We observed that SGLT-2 inhibitors did not produce significant changes in cardiac repolarization indices (QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTc). Further large-scale, multicenter, and long-term studies are needed to better elucidate the potential effects of SGLT-2 inhibitors on cardiac electrical activity and arrhythmogenic risk.

Keywords: Arrhythmia, Corrected QT (QTc), Electrocardiography, Cardiac repolarization, SGLT-2 inhibitors, Type 2 diabetes mellitus, Tp-e interval, Tp-e/QTc

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sodyum-Glukoz Kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri, böbrek proksimal tübüllerinde yer alan SGLT-2 taşıyıcılarını bloke ederek glukozun geri emilimini azaltan, oral kullanılan bir antidiyabetik ilaç grubudur. Tip 2 diyabet tedavisinde glisemik kontrol sağlamanın yanı sıra, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik böbrek yetmezliği riskini azaltıcı etkileriyle de önem kazanmışlardır. İnsülinden bağımsız etki göstermeleri nedeniyle hipoglisemi riski düşüktür; en sık yan etkileri üriner sistem enfeksiyonları, dehidratasyon ve nadiren diyabetik ketoasidozdur. Son yıllarda kardiyo-renal koruyucu özellikleri nedeniyle diyabet dışı endikasyonlarda da kullanılmaktadır (1–3).

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki faydaları; inflamasyonun azalması, oksidatif stresin baskılanması, endotelyal fonksiyonun iyileşmesi ve sol ventrikül fonksiyonunun korunması gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır (4–8). Ancak bu ilaçların kardiyak elektriksel aktivite ve aritmi gelişimi üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Kalp repolarizasyonundaki bozulmalar ventriküler aritmilere zemin hazırlayabilir. Bu süreçte QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc gibi EKG parametreleri repolarizasyon heterojenitesinin değerlendirilmesinde önemli göstergelerdir (9–13).

Bu çalışmada, SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 diabetes mellitus hastalarının RR (mm), QT (mm), Tp-e (mm), RR (ms), QT (ms), Qtc (ms), Tp-e(ms), Tp-e/Qtc, Tp-e/QT, RR (karakök) gibi EKG parametrelerini, sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırılarak, SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak elektriksel aktiviteye etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece SGLT-2 inhibitörlerinin Tip-2 diyabetes mellitus hastalarında aritmojenik etki üzerine olası etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Diabetes Mellitus'un Tanımı

Diyabet mellitus (DM), insülin üretimindeki yetersizlik ya da vücutta insüline karşı gelişen direnç nedeniyle kan şekerinin yükseldiği bir metabolik hastalıktır. Bu durum, ya pankreasın yeterince insülin üretememesi (mutlak insülin eksikliği) ya da hücrelerin insüline yeterince yanıt verememesi (insülin direnci) nedeniyle ortaya çıkar. Sonuç olarak, vücudun glukozu etkin bir şekilde kullanamaması kronik yüksek kan şekeri seviyelerine neden olur. Diyabet tanısı koymak için kullanılan kriterler arasında, açlık kan şekeri seviyesinin 126 mg/dL ve üstü olması ile 75 gramlık oral glukoz tolerans testinin 2. saatinde kan şekerinin 200 mg/dL veya daha yüksek çıkması, HbA1c seviyesinin %6,5'in üzerinde olması veya hiperglisemi semptomları mevcut olan birisinde randomize ölçülen kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması yer alır (14).

2.1.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojik Özellikleri

Diyabetes mellitus (DM)**,** küresel ölçekte önemli bir hastalık durumu olarak hızla artan bir prevalansa sahip metabolik bir hastalıktır. Diyabetin epidemiyolojik özellikleri, hastalığın prevalansı, dağılımı, risk faktörleri, yaş grupları, cinsiyet farklılıkları ve coğrafi bölgelerdeki etkisi gibi birçok unsuru içerir. Diyabetin epidemiyolojisi, toplum sağlığını etkileyen bir hastalık olarak, global sağlık politikaları ve müdahaleleri açısından büyük önem taşımaktadır (14).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi kuruluşlar, diyabetin küresel prevalansını takip etmektedir. 2019 yılı itibarıyla, dünya çapında ortalama 463 milyon kadar diyabetli yetişkin olduğu öngörülmektedir. Bu rakamın 2045 yılına kadar 700 milyonun üzerine çıkacağı öngörülmektedir. Prevalans, son yıllarda özellikle Tip 2 diyabetin artış göstermesiyle dikkat çekmektedir (15).

Diyabetin küresel artışı, çoğunlukla batı tipi yaşam tarzına (fast food tüketimi, hareketsizlik, obezite) bağlıdır. Obezite oranlarının artışı, diyabetin prevalansını doğrudan etkilemektedir. Ayrıca, diyabetli bireylerin çoğunluğu tip 2 diyabet hastalarından oluşmaktadır. Tip 1 diyabet ise genetik faktörlere dayalı olarak daha genç yaş gruplarında görülen bir hastalıktır, ancak tüm diyabet vakalarının küçük bir yüzdesini oluşturur (15).

Diyabetin prevalansı, yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır. Tip 1 diyabet genellikle çocukluk ve genç erişkinlik dönemlerinde tanı konurken, Tip 2 diyabet daha çok orta yaşlı ve yaşlı bireylerde görülmektedir. 45 yaş ve üzerindeki bireylerde diyabet riski önemli ölçüde artmaktadır, Bununla birlikte, son yıllarda yaşam biçimindeki değişimler ve obezitenin giderek artması, Tip 2 diyabet vakalarının daha genç yaş gruplarında da görülmesine yol açmaktadır. Genç nüfusta Tip 2 diyabet vakalarının artması, kaygı uyandıran bir durumdur (16).

Diyabetin prevalansı cinsiyete göre değişiklik gösterebilir. Genel olarak, diyabet erkeklerde daha erken yaşlarda ortaya çıkarken, kadınlarda hastalığın kronikleşme ve komplikasyon riski daha yüksek olabilmektedir. Kadınlarda diyabetin gelişmesi genellikle hormonlar, gebelik ve yaşam tarzı faktörleri ile ilişkilidir. Gebelik sırasında ortaya çıkan diyabet (gestasyonel diyabet), ilerleyen dönemlerde Tip 2 diyabet gelişme olasılığını artırabilir (17).

Diyabetin küresel prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Asya-Pasifik bölgesindeki ülkeler, özellikle Hindistan ve Çin, diyabet oranlarında büyük artışlar yaşamaktadır. Çin'de diyabetin prevalansı, büyük bir hızla artmaktadır ve Hindistan, dünya çapında diyabetli bireylerin sayısının en fazla olduğu ülkelerden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise diyabet, özellikle Hispanik, Afro-Amerikan ve Yerli Amerikalılar arasında daha yaygındır. Afrika ve Orta Doğu gibi gelişmekte olan bölgelerde sanayileşme ve şehirleşmenin hızlı artışıyla birlikte diyabet sıklığında önemli bir artış yaşanmaktadır (18, 19).

2.1.3. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

Diyabet mellitus (DM) tanısı, birkaç biyokimyasal testin sonuçlarına dayanarak konulur. Tanı kriterleri arasında açlık kan glukozunun 126 mg/dL (7.0 mmol/L) veya yüksek düzeyde seyretmesi, 75 gramlık oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dL (11.1 mmol/L) veya daha yüksek çıkması, HbA1c düzeyinin %6,5 veya daha yüksek olması ve hiperglisemi semptomları gösteren bir hastada randomize ölçülen kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL (11.1 mmol/L) veya üstünde seyretmesi de bu kriterlere dahildir. Diyabet tanısı için bu kriterlerden en az birinin sağlanması gerekir. Ek olarak, pre-diyabet tanısı, açlık kan glukozunun 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L) aralığında veya OGTT'nin 2. saatinde plazma glukozunun 140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L) arasında olması durumunda konabilir (20). (Tablo 1)

Tablo 1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne (TEMD) göre Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı kriterleri

	DM	**İzole BAG**	**İzole BGT**	**BAG+BGT**	**YRG**	**Ara Hiperglisemi**
APG (≥8 sa 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 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 + semptomlar	-	-	-	-	
HbA1c	≥%6.5 (≥48 mmol/ mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/ mol)	

2.1.4. Diabetes Mellitus'un Etiyolojisi ve Fizyopatolojisi

Etiyolojik sınıflama güncel 2024 TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'ndaki, etiyolojik sınıflamayı özetleyen tabloya göre yapılabilir (21). (Tablo 2)

Tablo 2. Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması

<table>
<tr><td colspan="2">Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan B-hücre yıkımı vardır)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Tip 2 diyabet (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Gestasyonel diyabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)</td></tr>
<tr><td>Diğer spesifik diyabet tipleri
A. B-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
• 20. Kromozom, HNF4A-MODY (MODY1)
• 7. Kromozom, GCK-MODY (MODY2)
• 12. Kromozom, HNF1A-MODY(MODY3)
• 13. Kromozom, PDX1/IPF-MODY(MODY4)
• 17. Kromozom, HNF1B-MODY (MODY5)
• 2. Kromozom, NeuroD1-MODY (MODY6)
• 2. Kromozom, KLF11-MODY (MODY7)
• 9. Kromozom, CEL-MODY (MODY8)
• 7. Kromozom, PAX4-MODY (MODY9) 11. Kromozom, INS-MODY (MODY10)
• 8. Kromozom, BLK-MODY (MODY11) Mitokondriyal DNA
• 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonları) 11. Kromozom, KCNJ11-MODY (MODY13)
• 3. Kromozom, APLL1-MODY (MODY14) Diğerleri</td><td>E. İlaç veya kimyasal ajanlar
• Atipik anti-psikotikler
• Anti-viral ilaçlar
• b-adrenerjik agonistler
• Diazoksid
• Fenitoin
• Glukokortikoidler
• a -İnterferon
• Nikotinik asit
• Pentamidin
• Proteaz inhibitörleri
• Tiyazid grubu diüretikler
• Tiroid hormonu
• Vacor
• Statinler
• Diğerleri (transplant rejeksiyonunu
• önlemek için kullanılan ilaçlar)</td></tr>
<tr><td>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
• Leprechaunism
• Lipoatrofik diyabet
• Rabson-Mendenhall sendromu
• Tip A insülin direnci
• Diğerleri</td><td>F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
• Anti insülin-reseptör antikorları
• Stiff-Person sendromu
• Diğerleri</td></tr>
<tr><td>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
• Fibrokalkulöz pankreatopati
• Hemokromatoz
• Kistik fibroz
• Neoplazi
• Pankreatit
• Travma/pankreatektomi
• Diğerleri</td><td>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
• Alström sendromu
• Down sendromu
• Friedreich tipi ataksi
• Huntington korea
• Klinefelter sendromu
• Laurence-Moon-Biedl sendromu Miyotonik distrofi
• Porfiria</td></tr>
</table>

	• Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri
D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	**H. Enfeksiyonlar** • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • SARS-CoV- 2 • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.1.4.1. Tip 2 Diabetes Mellitus

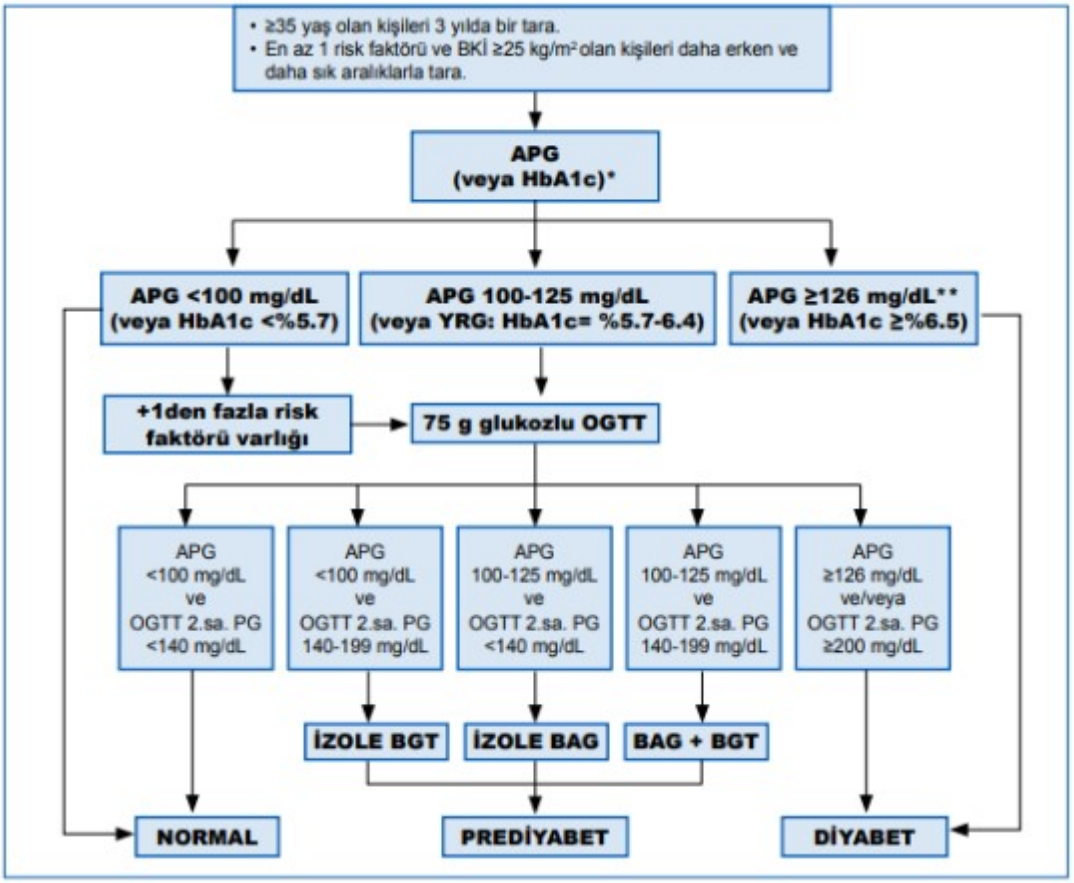
Tip 2 Diyabet (T2DM), diyabet olgularının %90'ını oluşturur (20). Tip 1 Diyabet (T1DM) gibi, Tip 2 Diyabet de çok sayıda genetik faktörün etkisiyle gelişen, poligenik bir hastalıktır (22). Yapılan geniş çaplı genom çalışmalarında, 130'dan fazla genetik varyantın T2DM, glikoz ve insülin seviyelerinin kontrolü ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (23). Ancak bu varyantlar, T2DM'in kalıtsal yapısının sadece %15'ini açıklayabilmektedir (24). Bu nedenle, T2DM'in genetik temelini anlamak için gen etkileşimlerinin ve epigenetik faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir (25). Gelecek yıllarda yeni nesil dizileme teknikleri sayesinde bu hastalığın genetik temelleri daha ayrıntılı olarak incelenebilecektir (26). Ancak şu ana kadar yapılan çalışmalarda 400'den fazla genomik varyantın T2DM ile ilişkilendirildiği görülmüştür (27). Çevresel faktörler, özellikle yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, obezite oranlarındaki artış, sedanter yaşam tarzı ve sosyoekonomik düzey gibi etmenler diyabet sıklığının artmasında önemli bir rol oynamaktadır (28). T2DM'in gelişimi, insülin etkisinin azalması, insülin sekresyonunun yetersizliği ve inkretinlerin salınımındaki azalma gibi mekanizmalarla şekillenir (29). Daha derinlemesine incelendiğinde, bu hastalığa zemin hazırlayan temel patofizyolojik süreçler "ominous octet" olarak adlandırılan sekiz faktörle özetlenebilir (30). Günümüzde tedavi yaklaşımı, yalnızca HbA1c değerini düşürmekle kalmayıp, aynı zamanda bu sekiz faktörün her birini hedef

almayı amaçlamaktadır (31). Bu sekiz faktör arasında insülin sekresyonundaki azalma, inkretin etkilerindeki azalma, artan lipoliz, böbreklerden artan glukoz reabsorbsiyonu, kaslarda glukoz alımındaki azalma, nörotransmitter disfonksiyonu, artmış karaciğer glukoz üretimi ve glukagon seviyelerindeki yükselme yer alır (30). Bu süreçlerin temelinde ise, kas ve karaciğerde gelişen insülin direnci ve pankreas β hücrelerinin işlev kaybı bulunur. İnsülin direnci karaciğerde, hepatik glukoz üretiminin baskılanamamasıyla kendini gösterirken, kaslarda ise glukoz alımındaki azalma ile ortaya çıkar (32). İnsülin direnci genetik faktörlere dayansa da, obezite ve fiziksel hareketsizlik bu durumu daha da kötüleştirir (33). İnsüline karşı duyarlılığın azalması durumunda, pankreas β hücreleri, bu durumu dengelemek bakımından daha fazla insülin üretmeye çalışır (34, 35). Ancak zamanla β hücreleri, aşırı insülin üretimiyle baş edemez hale gelir ve bu durum glukoz seviyelerinin yükselmesine yol açar (34, 35). Sonuç olarak, diyabet tanısı konulduğunda pankreasın β hücrelerinin %80'i kaybedilmiş olur (30). Bu durumu "Triumvirate" olarak adlandırdığımız insülin direnci ve β hücre yetmezliği üçlüsü, yukarıda belirtilen sekiz mekanizma ile birlikte işlev görür (30). Ayrıca, bu süreçte adipositlerde insülinin antilipolitik etkisine karşı direnç, inkretinlerin etkilerine karşı direnç, β hücre disfonksiyonu, artan renal glukoz reabsorbsiyonu ve santral sinir sistemindeki insülin direnci gibi beş faktör daha etkili olur (30). Bu mekanizmalar sonucu ortaya çıkan hiperinsülinemi uzun süre devam eder, ancak zamanla β hücreleri bu durumu sürdüremez ve sarih diyabet gelişir (30, 34, 35). Diyabet tanısı konulduğunda, β hücrelerinin işlevselliği %20'ye kadar düşmüş olur ve tedavi, kalan β hücre fonksiyonlarını korumaya yönelik hedefler belirler (30, 34, 35).

2.1.5. Diyabet Taraması

Diyabet taraması, asemptomatik bireylerde hastalığın erken tanısını sağlayarak komplikasyonların önlenmesinde kritik rol oynar (20, 21). Bu nedenle, Amerikan Diyabet Derneği (ADA), 35 yaş ve üzerindeki tüm bireylerde her 3 yılda bir diyabet taramasını önermektedir (20). Ayrıca vücut kitle indeksi (VKİ) ≥25 kg/m² (Asya kökenlilerde ≥23 kg/m²) olan ve en az bir risk faktörüne sahip bireylerde tarama daha erken yaşta başlatılmalıdır (20, 21). Risk faktörleri arasında aile öyküsü,

hareketsiz yaşam biçimi, dislipidemi, hipertansiyon, gestasyonel diyabet öyküsü ve polikistik over sendromu (PCOS) yer alır (20, 21, 34, 35). Tarama testleri arasında açlık plazma glukozu, HbA1c ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) bulunur; bu testlerden herhangi biri tanı koydurucu olabilir (20, 21, 34, 35). Erken tanı alan bireylerde yaşam tarzı değişiklikleri ve gerektiğinde farmakolojik müdahalelerle diyabetin ilerlemesi ve komplikasyonları büyük ölçüde önlenebilir (20, 21, 34, 35). (Şekil 1)



Şekil 1. Erişkinlerde Tip 2 diyabet taraması ve tanılama

2.2. TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

Son yıllarda diyabet tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir; bu gelişmelerin temelinde hastalığın patofizyolojisinin ve bu süreçlerde yer alan moleküler hedeflerin daha iyi anlaşılması yatmaktadır (36). Bununla birlikte,

tedavinin ana hedefi hâlâ glisemik kontrolü sağlamak ve diyabete bağlı gelişen organ hasarlarını önlemek ya da geciktirmektir (14). Geniş ölçekli çalışmalardan elde edilen veriler, kan şekeri düzeylerinin hızlı ve agresif bir şekilde düşürülmesinden ziyade, uzun vadede komplikasyonları azaltmaya odaklanmanın daha etkin bir yaklaşım olduğunu göstermiştir (31). Bu konuda öne çıkan araştırmalardan biri olan UKPDS, yoğun glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymuştur (31). Benzer şekilde, Steno-2 çalışmasında da çok yönlü ve yoğun tedavi yaklaşımı ile kardiyovasküler ve mikrovasküler olayların azaltılabildiği gösterilmiştir (37). Makrovasküler komplikasyonlar açısından, erken dönemde glisemik kontrolün etkisi sınırlı olabilir; ancak uzun vadeli takiplerde, kan şekeri düzeyleri daha iyi yönetilen bireylerde bu komplikasyonların ve ilişkili ölüm oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (31). Bazı çalışmalarda bu durum "metabolik hafıza" kavramıyla açıklanmakta; erken dönemde sağlanan etkili glisemik kontrolün, ilerleyen yıllarda da olumlu sonuçlar doğurabileceği belirtilmektedir (38). Sonuç olarak, diyabetin başarılı bir şekilde yönetilmesi ve komplikasyonların önlenmesi açısından, hastalığın başlangıcından itibaren yaşam tarzı değişiklikleri, sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz gibi koruyucu önlemlerin önemi giderek daha fazla kabul görmektedir (39).

2.2.1. Glisemik Kontrolde Hedefler

Tıpta giderek daha fazla önem kazanan bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı, diyabet yönetiminde de temel bir prensip hâline gelmiştir. Ancak bu yaklaşımın yanı sıra, diyabetli bireyler için belirlenmiş bazı genel hedef aralıkları klinik uygulamalarda yol gösterici olmaktadır (40). Güncel rehberlerde önerilen bu hedef değerler Tablo 3'te özetlenmiştir (26):

Tablo 3. Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef	Gebelikte	
		İnsülin kullanmayan	**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. sa PPG	-	<140 mg/dl	110-140 mg/dl
2. sa PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl	100-120 mg/dl

Bu genel hedeflerin yanında, bazı hasta gruplarında glisemik hedeflerin esnekleştirilmesi gerektiği de gösterilmiştir. Özellikle yaşam süresi kısıtlı olan ya da sık hipoglisemi yaşayan hastalarda, kan şekeri hedeflerinin daha yumuşak belirlenmesi önerilmektedir (14). Bu bağlamda, sıkı metabolik kontrolün her zaman faydalı olmadığı, özellikle ileri yaş ve eşlik eden hastalıkları olan diyabetlilerde riskli olabileceği ACCORD ve VA Diabetes Trial gibi çalışmalarla açıkça gösterilmiştir. Söz konusu çalışmalarda, uzun süredir diyabeti olan ve ileri yaş grubundaki hastalarda agresif glisemik kontrolün kardiyovasküler olayları artırabileceği ve bunun özellikle hipoglisemi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (41, 42). Bu nedenle diyabetli bireylerde hedef belirlenirken yalnızca takvim yaşı değil, bireyin genel sağlık durumu ve yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır (20).

Bu doğrultuda:

- Tahmini yaşam süresi 15 yıldan fazla ve ciddi ek hastalığı olmayanlarda HbA1c <%7 (53 mmol/mol),
- Yaşam beklentisi 5–15 yıl arasında bulunan ve orta seviyede eşlik eden hastalığı bulunanlarda HbA1c %7.5–%8 (58–64 mmol/mol),

- Yaşam beklentisi 5 yıldan kısa ile ciddi eşlik eden hastalığı bulunanlarda ise HbA1c %8–%8.5 (64–69 mmol/mol) altında tutulması uygun kabul edilir (19).

Yaşlı hastalarda da benzer şekilde, genel durumu iyi, bağımsız yaşayan ve hipoglisemi riski düşük olan bireylerde hedeflenen HbA1c düzeyi %7–%7.5 (53–58 mmol/mol) olarak önerilir. Buna karşılık, fiziksel veya bilişsel olarak düşkün, bakım desteğine ihtiyaç duyan ya da hipoglisemiye yatkın bireylerde bu hedefin %8–%8.5 (64–69 mmol/mol) düzeyine çıkarılması uygun kabul edilmektedir. Gebe kalmayı düşünen diyabetli kadınlarda, HbA1c seviyesinin ideal olarak %6'nın (42 mmol/mol) altında olması tercih edilir. Bu hedefe ulaşılamıyorsa, en azından %6.5'in (48 mmol/mol) altına indirilmesi önerilmektedir (14).

2.2.2. Diyabette Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Diyabetin Farmakolojik Tedavisi

Diyabet tedavisinin temel yapıtaşlarından biri, hastaları yaşam tarzı değişikliklerine teşvik ederek bu süreci sürdürülebilir hâle getirmektir. Beslenme düzenlemeleri, egzersiz önerileri ve davranışsal değişimlerin sağlanması bu yaklaşımın en kritik bileşenleridir. (43)

Özellikle obezite, diyabet gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir ve etkili kilo yönetimi hem diyabetin ortaya çıkışını geciktirme hem de mevcut Tip 2 diyabetin kontrolünde anlamlı bir rol oynar. Aşırı kilolu ya da obez diyabetik bireylerde sağlanan kilo kaybı, sadece glisemik kontrol üzerinde olumlu etkiler yaratmakla kalmaz, aynı zamanda diyabet tedavisinde kullanılan medikal ajanların dozlarında da azalmaya olanak sağlar. (43)

Davranışsal terapi, diyet ve fiziksel aktiviteyle birlikte %5 oranında bir kilo kaybı sağlanması, diyabet yönetimiyle birlikte kardiyovasküler riskin azaltılmasında da maksimum faydayı sağlar (43).

Tip 2 diyabetli bireylerde, hastalığın gidişatı ve patogenezdeki farklı evreler dikkate alınarak çeşitli tedavi seçenekleri ve ilaç kombinasyonları tercih

edilebilmektedir (44). Tedavi planları yalnızca HbA1c düzeylerini kontrol altına almayı değil, aynı zamanda β-hücre işlevlerini destekleyerek hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı da hedeflemelidir (45).

Daha önce detaylandırılan patofizyolojik mekanizmalara yönelik çok sayıda spesifik tedavi seçeneği geliştirilmiştir. Bu tedaviler genel olarak insülin dışı ve insülin bazlı yaklaşımlar olarak iki ana gruba ayrılır. İnsülin dışı tedaviler ise; oral antidiyabetikler ile insülin benzeri etkiler gösteren ajanlar (insülin mimetikler) olmak üzere ikiye ayrılabilir. Türkiye'de onaylanarak kullanılan insülin dışı diyabet ilaçları arasında biguanidler, insülin salgısını uyaran ajanlar, tiazolidindionlar, GLP-1 reseptör agonistleri, DPP-4 inhibitörleri, alfa-glukozidaz inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri ile bunların farklı kombinasyonları yer almaktadır (21).

İnsülin tedavisi, 1921 yılında keşfedilerek tıp alanında önemli bir dönüm noktası olmuş ve 1922'den itibaren klinik uygulamalarda yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır (21). Bu tedavi, eksik olan insülinin yerine geçmenin yanı sıra, gerektiğinde ek insülin desteği sağlamaktadır.

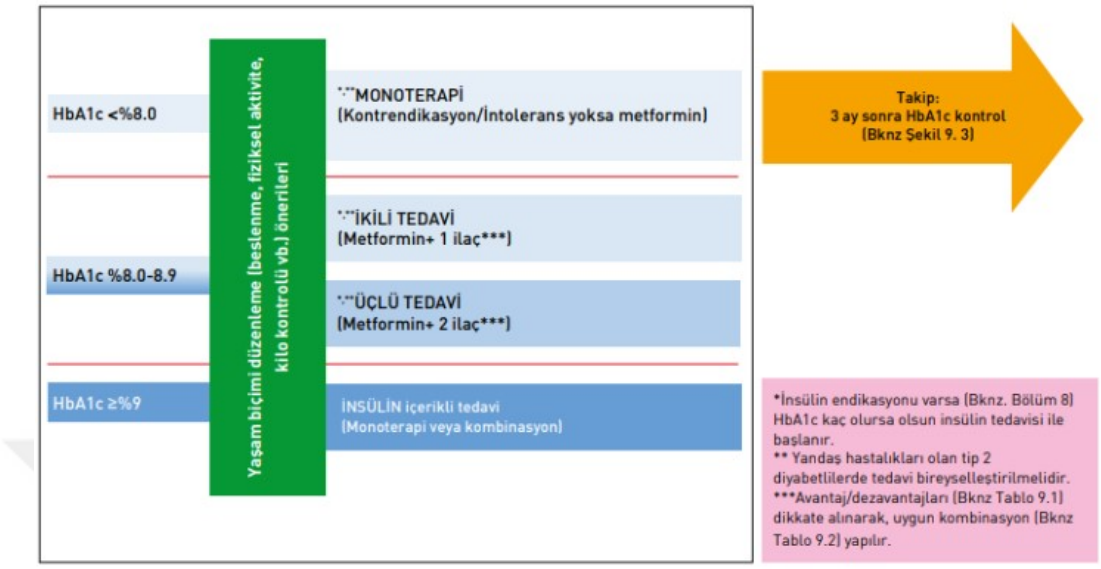
İnsülin preparatları, etki sürelerine göre hızlı**,** kısa**,** orta ve uzun etkili olmak üzere farklı gruplara ayrılmaktadır, ayrıca bu türlerin karışım formları da bulunmaktadır.

Türkiye'de mevcut insülin preparatları arasında;

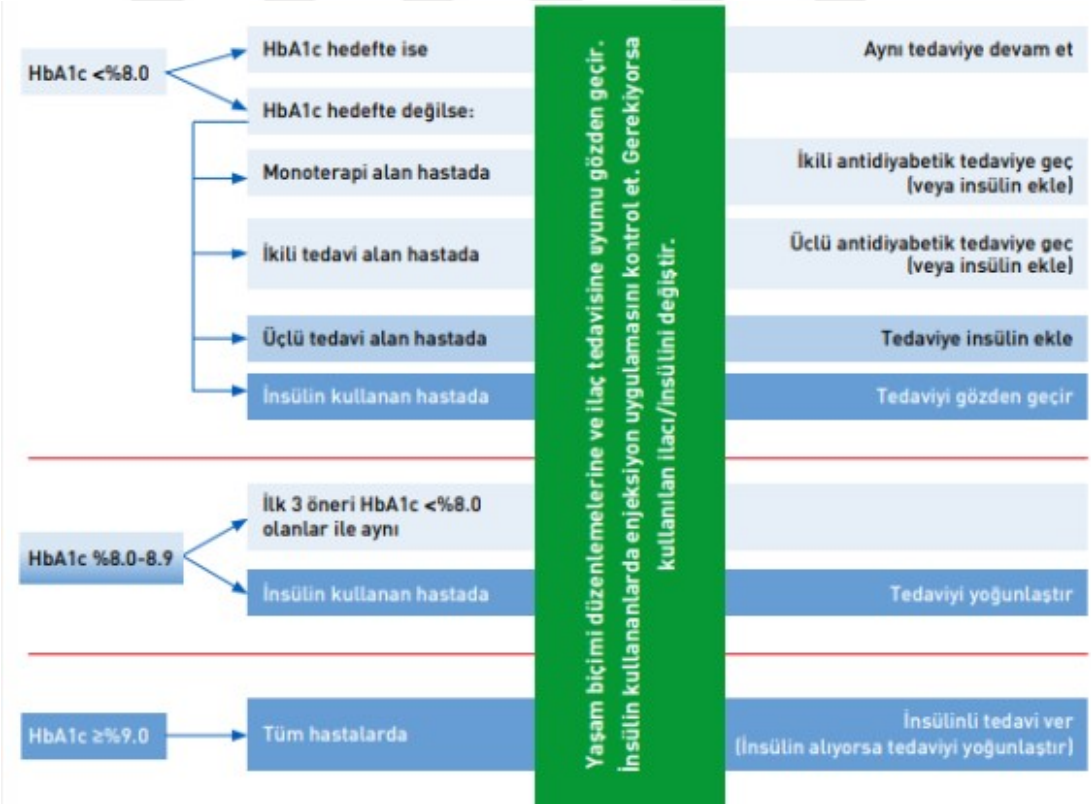
- Ultra kısa süreli insülinler: lispro (U100, U200), glulisin, aspart,
- Kısa süreli insülin: regüler U100,
- Orta süreli insülin: NPH (Nötral Protamin Hagedorn),
- Uzun süreli insülinler: detemir, glargin (U100 ve U300), degludec (U100) yer almaktadır(21).

Bu insülinlerin çeşitli premiks formları da mevcuttur.

Tüm bu seçenekler dikkate alındığında, hastalar için uygun tedavi planının oluşturulmasında önemli olan bir diğer unsur da hastalığın yeni tanı almış mı yoksa önceden bilinen bir durum mu olduğudur. Zira TEMD 2024 kılavuzu bu doğrultuda iki ayrı tedavi algoritması sunmakta olup, bu algoritmalar tedavi seçiminde pratik bir yol haritası sunmaktadır (21). (Şekil 1.) (Şekil 2.)



Şekil 2. Yeni Tanı Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi algoritması



Şekil 3. Takip Altındaki Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi algoritması

2.3. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Diyabet, patogenezine ve tedavi yöntemlerine dair her geçen yıl yeni bilgiler elde edilmesine rağmen, hâlâ ciddi yaşam kalitesi kaybına, iş gücü kaybına, organ hasarlarına ve yüksek mortaliteye neden olan ciddi bir toplum sağlığı problemidir. Bu nedenle, diyabet tanısı almış bireylerin takibinde öncelikli hedeflerden biri, komplikasyonların önlenmesi ve hastaların yaşam kalitesinin korunması olmalıdır (21).

Diyabet tanısı bulunan kişilerde koroner arter hastalığı gelişme riski, diyabeti olmayanlara kıyasla 2 ila 4 kat artmış olup, bu hastaların yaklaşık %60–75'i makrovasküler komplikasyonlara bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (21). Ayrıca 2024 yılı itibarıyla dünya genelinde diyabete bağlı ölümler yılda yaklaşık 6,7 milyona ulaşmakta, bu da her 5 saniyede bir bireyin diyabetle ilişkili nedenlerle hayatını kaybettiği anlamına gelmektedir. Aynı yıl boyunca dünya çapında sağlık bütçelerinin yaklaşık %11'i, diyabet ve buna bağlı komplikasyonların tedavisi için harcanmıştır (46).

Bu veriler ışığında diyabetin komplikasyonlarını akut ve kronik olarak iki başlıkta incelemek mümkündür. Akut gelişen komplikasyonlar içerisinde hipoglisemi, hiperglisemik hiperosmolar durum (HHS) ve diyabetik ketoasidoz (DKA) yer alırken; diyabetin kronik komplikasyonları, etkilenen damar yapısına göre mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı) olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmektedir. (21).

2.3.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları, dört ana klinik durumu kapsamaktadır: DKA, HHS, laktik asidoz ve hipoglisemi. DKA ve hipoglisemi, özellikle Tip 1 diyabet hastalarında daha sık gözlenirken; HHS genellikle Tip 2 diyabetli bireylerde görülmektedir. Her ne kadar önlenebilir kabul edilseler de, bu durumlar hâlen yüksek morbidite, sağlık harcaması ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir (14).

DKA'da ana patofizyolojik özellik, insülin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan katabolik süreç ve keton cisimleri birikimidir; buna karşılık HHS, daha çok ciddi dehidratasyon ve hiperosmolarite tablosuyla karakterizedir; her iki durum da metabolik dengenin bozulduğu farklı spektrumlar olarak ele alınır (14). Dolaşımdaki insülin yetersizliği, glukagon, kortizol ve katekolamin gibi hormonların artışıyla birlikte yağ yıkımını artırır; bu da ketonemi ve metabolik asidoza yol açar; sıvı ve elektrolit kaybı ile durum ağırlaşır (47).

HHS durumunda, insülin seviyesi lipolizi engelleyebilecek düzeydedir ancak bu miktar hiperglisemiyi kontrol etmek için yetersiz kalır; bunun sonucunda osmotik diürez gelişir ve su ile elektrolit kaybı ön plana çıkar (14). Bu durumların en etkin önleyici yöntemi, hastalara uygulamalı diyabet eğitimi verilmesidir (14, 47).

Her iki durumda da tedavinin temel amacı, dolaşımdaki sıvı ve elektrolit dengesini sağlamak, mikrovasküler perfüzyonu korumak ve serum glukoz ile osmalariteyi düzenlemektir (14).

Laktik asidoz, diğer akut komplikasyonlara göre nadir görülse de mortalitesi oldukça yüksektir; genellikle doku hipoperfüzyonu, metformin birikimi gibi ek olarak durumlara bağlı gelişir (48).

Hipoglisemi ise, özellikle insülin veya insülin sekrete eden ilaç kullanan hastalarda sık tekrar edebilir ve beyin için fatal sonuçlar doğurabilir; bu nedenle diyabet yönetiminde önemli bir sınırlayıcı faktördür (14).

2.3.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Uzun süreli hiperglisemi, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde kritik bir rol oynayan çeşitli hücresel mekanizmaları tetikler. Bu komplikasyonlar, makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere iki temel grupta incelenir. Makrovasküler komplikasyonlar; koroner arter hastalıkları (KAH), serebrovasküler olaylar (SVH) ve periferik arter hastalıkları (PAH) içerirken, mikrovasküler komplikasyonlar ise retinopati, nefropati ve nöropatiyi kapsamaktadır (49).

Hipergliseminin yol açtığı hasar, poliol, heksozamin, PKC ve AGE yolakları üzerinden; ayrıca reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin artışıyla birlikte ortaya çıkar (50).

Örneğin poliol yolak aktivasyonu sırasında glukoz, aldoz redüktaz enzimiyle sorbitole dönüşür; bu süreç membran hasarı ve osmotik strese neden olur (73, 75).

Heksozamin yolu glukozun klasik glikolizden farklı bir yola yönlendirilmesiyle aktive olur; bu da UDP-GlcNAc üretimini artırarak TGF-β ve PAI-1 düzeylerinin yükselmesine yol açar ve doku fibrozisi ile aterosklerozu teşvik eder (49, 50).

AGE'ler, kronik yüksek glukoz ortamında biriken glikasyon ürünleridir ve doku yapılarını, sinyal yollarını ve gen ekspresyonunu olumsuz etkileyerek vasküler hasarı hızlandırırlar (49, 50).

Protein kinaz C (PKC) yoluna gelince, hiperglisemi sonucu yükselen diasilgliserol (DAG), PKC'nin özellikle β ve δ izoformlarını aktive ederek VEGF, NF-κB, TGF-β ve PAI-1 gibi proinflamatuar ve proaterojenik faktörlerin üretimini artırır (49, 50). Ek olarak, ROS artışı; oksidatif stres, eNOS disfonksiyonu ile vasküler permeabilite artışı ve endotelyal yapıların zarar görmesine neden olur (51, 52). Bu patofizyolojik mekanizmalar; mikro/makrovasküler komplikasyonların gelişimine zemin hazırlar. Konuyla ilgili daha ayrıntılı bilgiler, aşağıda yer alan alt başlıklarda sunulmuştur.

2.3.2.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetin kronik evresinde görülen makrovasküler komplikasyonlar genellikle KAH, PAH ve SVH şeklinde, bazen de bu tabloların kombinasyonu hâlinde karşımıza çıkar. Uzun süreli hiperglisemi; ileri glikasyon son ürünleri, metilglioksal (MGO) ve pro-inflamatuvar mediyatörlerde artışa neden olarak damar duvarında yapısal ve fonksiyonel bozulmalara yol açar. Yükselen glukoz düzeyi reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimini tetikleyerek vazokonstriksiyon, hızlanmış lipid peroksidasyonu ve kronik inflamasyon üzerinden aterosklerotik süreci hızlandırır. Subendotelyal alanda düşük dansiteli lipoprotein (LDL)

partiküllerinin birikmesi damar geçirgenliğini artırırken, oksidatif stres nedeniyle yüksek dansiteli lipoproteinin (HDL) anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkilerinin baskılanması da makrovasküler riski pekiştirir (53).

2.3.2.1.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalıklar, en sık karşılaşılan ölüm nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Tip 2 diyabet tanısı bulunan bireylerde koroner arter hastalığı gelişme olasılığı, diyabeti olmayan kişilere göre 2 ila 4 kat artış göstermektedir. Mevcut gruptaki kişilerin tahminen %60-75'i makrovasküler komplikasyonlar sonucu yaşamını yitirmektedir. Dahası, bu kişilerde aterosklerotik süreç daha erken yaşlarda başlamakta ve genellikle çoklu damar tutulumunu içeren bir patern göstermektedir. Bu nedenle, genç yaşta ortaya çıkan bu ciddi tablo, diyabet yönetiminde mutlaka dikkate alınmalı ve önlenmesine yönelik stratejiler benimsenmelidir (53).

Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar, birçoğu ortak olan risk faktörlerini paylaşmaktadır. Bu durum, Stern'in ileri sürdüğü ve bu iki hastalığın aynı zemin üzerinde geliştiğini öne süren "common soil" hipotezini desteklemektedir. Bu görüşe göre, her iki hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık belirleyici bir faktördür. Nitekim bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP), Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, epigenetik temelli güncel çalışmalar bu ilişkinin detaylarını aydınlatmaya devam etmektedir (54).

Günümüzde diyabet, koroner arter hastalığı ile eşdeğer risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (14). Kardiyovasküler hastalıkların taranması ve izlenmesi açısından ise, yaklaşım farklılıkları mevcuttur. Amerikan kılavuzları, belirti göstermeyen diyabetik bireylerde koroner arter hastalığına yönelik taramanın ölüm oranlarını azaltmadığı gerekçesiyle bu tür bir taramayı önermemektedir. Buna karşılık, Avrupa kılavuzları, bu bireylerin koroner arter hastalığı yönünden de değerlendirilmesini savunmaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2024 yılı rehberinde, diyabet tanısı olan bireylerde istirahat EKG'si ile koroner arter hastalığı açısından tarama yapılması önerilmektedir (21).

Kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde, yaşam tarzı değişiklikleri ön plandadır. Buna göre, ideal vücut ağırlığına ulaşılması, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi, düzenli fiziksel aktivitenin sürdürülmesi ve sigaranın bırakılması temel yaklaşımlar arasında yer alır. Ayrıca, kan şekeri ve kan basıncının uygun aralıklarda tutulması da büyük önem taşır (53).

2.3.2.1.2. Serebrovasküler Komplikasyonlar

Diyabete bağlı makrovasküler komplikasyonlardan bir diğeri olan serebrovasküler olaylar, diyabetli bireylerde inme riskinin 2 ila 6 kat artmasına neden olmaktadır. Bu artmış risk, özellikle hipertansiyon eşlik eden ve diğer vasküler bölgelerde de hasarı bulunan genç hastalarda daha belirgindir. Hiperglisemisi bulunan kişilerin, iskemik inme geçirdikleri durumlarda prognozlarının daha kötü olduğu, yani ölüm ve sakatlık oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Hayvan modelleriyle gerçekleştirilen çalışmalarda, sürekli yüksek seyreden glukoz düzeylerinin beyin damarlarının yapısını ve fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu etkilerin; artan vasküler ödem, yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon), proteaz salınımı ve damar tonusundaki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu mekanizmaların tam olarak açıklığa kavuşturulabilmesi için daha kapsamlı bilimsel verilere ihtiyaç duyulmaktadır (53).

2.3.2.1.3. Periferik Arter Hastalığı

Diyabet hastalarında makrovasküler komplikasyonlardan biri olan periferik arter hastalığı, her yıl ciddi oranda organ kaybı ve mortaliteye yol açmaktadır. PAH, koroner arter, aort ve intrakranial arterler haricinde bulunan periferik arterlerin daralması veya tıkanması sonucu ortaya çıkar. Diyabetli bireylerde PAH gelişme riski yaklaşık iki kat artmıştır (20). Bu hastalarda PAH'nın görülme sıklığı yüksek olup, hastalık daha hızlı ilerlemektedir. Aynı zamanda diyabetli hastalar ampütasyon açısından yüksek risk altındadır. Örneğin, ABD'de yapılan bacak ampütasyonlarının yarıdan fazlası diyabet ve PAH ilişkisi ile gerçekleşmektedir. Bu artmış risk, diyabet kaynaklı periferik nöropati, enfeksiyonlar ve damar tıkanıklığı gibi faktörlerin bir

araya gelmesinden kaynaklanır. Motor, duyusal ve otonom nöropatinin yol açtığı ayak deformiteleri ve bozulmuş yara iyileşmesi de bu sürecin önemli parçalarıdır (55). PAH'ın sebep olduğu diyabetik ayak problemleri; nöropati, enfeksiyon ve damar hastalığının birleşimi olan diyabetik ayak sendromu şeklinde tanımlanır ve bu sendrom, diyabetlilerde ampütasyon ve organ kaybının temel nedenlerinden biridir (56). Koruyucu önlem olarak diyabet hastalarının yılda bir kez nöropati ve alt ekstremite arter hastalığı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Semptom varlığında, ayak bileği-brakial indeks (ABİ) ölçümü ilk tanı yöntemi olarak kullanılmalıdır. ABİ değeri 0,90 ve altında olanlarda periferik arter hastalığı tanısı düşünülür; bu durumda dupleks ultrasonografi ile daha ayrıntılı değerlendirme yapılabilir (20). Diyabetik ayak hastalığının insidansının önümüzdeki yıllarda artması beklenmektedir (57). Bu nedenle PAH'nin yönetimi multidisipliner yaklaşımı gerektirir ve hastaların diyabetik ayak bakımında bilinçlendirilmesi büyük önem taşır (55, 57).

2.3.2.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

Diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlar arasında retinopati, nöropati ve nefropati bulunmakta olup, bu durumlar her yıl önemli oranda görme kaybı, organ fonksiyon bozuklukları, morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Diyabetli bireylerin yaşam kalitesinin ve organ fonksiyonlarının korunması amacıyla, bu komplikasyonların erken tanısı için düzenli tarama ve etkili tedavi stratejilerinin uygulanması büyük önem taşımaktadır (20).

2.3.2.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olan retinopati, hücresel permeabilitenin artması ve oksidatif stresin etkisiyle gelişen önemli bir problemdir (58). Görme kaybının önde gelen nedenlerinden biri olan bu durum, 2010 yılından itibaren yaklaşık 100 milyondan fazla bireyi etkilemiş olup, 2030 yılına kadar etkilenen hasta sayısının 190 milyonu aşması beklenmektedir (59). Erken evrelerde genellikle belirti vermemesi nedeniyle, diyabetik retinopati taramalarının önemi büyüktür. Tip 1 diyabet bireylerde tanıdan beş yıl sonra başlayarak her yıl bir kez,

Tip 2 diyabet bireylerde ise tanı anında tarama yapılması önerilmektedir. Retinopatisi olmayan ya da yalnızca hafif düzeyde retinopati tespit edilen hastalarda yıllık göz kontrolleri yeterli kabul edilirken, daha ileri evrelerde takip aralıkları 3 ila 6 ay arasında olmalıdır (21). Retinopati bulguları başlangıçta normal olanlarda ise ilk muayeneden sonra bir yıl içinde tekrar değerlendirilmeli, sonuçlar yine normal ise tarama aralığı iki yıla çıkarılabilir. Gebe diyabetik hastalarda ise detaylı göz dibi muayenesi yapılarak üç ayda bir izlem önerilir ve doğumdan sonra en az bir yıl takibe devam edilmelidir (21).

Diyabetik retinopati sınıflandırması, vasküler bulguların ve neovaskülarizasyon varlığına göre yapılmakta olup, genel olarak proliferatif olmayan ve proliferatif retinopati olarak iki ana gruba ayrılır (81). Pupillaların dilatasyonu sonrası indirekt oftalmoskop ile yapılan fundus incelemesinde maküler ödem önemli bir bulgudur ve tüm retinopati evrelerinde görülebilir, görme keskinliğinde azalmaya yol açar (26). Erken klinik belirtiler arasında mikroanevrizmalar, noktasal kanamalar, pamuk lekeleri ve intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) yer almaktadır (59). Bu bulgular genellikle sert eksüdalarla birlikte non-proliferatif retinopati muayene bulgularını oluşturur (21). Perisitlerin kaybı ve kılcal damarlarda balonlaşma sonucu damar duvarlarının zayıflaması, kanama ve mikroanevrizma oluşumuna yol açar; bu durum, damar dışına sıvı sızmasına ve sert eksüda birikimine neden olabilir (59). Proliferatif retinopatide ise retinada yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) mevcuttur; bu durum retinal iskemi sonucunda proanjiyojenik faktörlerin salınımıyla gelişir ve retinada dekolman ile kanama riskini artırır (21). Bu komplikasyonların önlenmesinde kan glukozu, kan basıncı ve gerekirse lipidlerin kontrolü kritik öneme sahiptir (21).

2.3.2.2.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, diyabet hastalarında ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir klinik tablodur ve bu nedenle günümüzde “Diyabetik Böbrek Hastalığı” olarak tanımlanmaktadır (21). Diyabet, son evre böbrek yetmezliğinin en yaygın sebepleri arasında yer almaktadır (14). Bu hastalık, idrarda anormal albümin kaybı, glomerüler hasar ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile kendini

gösterir (14). Diyabetik hastalarda gelişen ileri glikasyon son ürünleri (AGE) tarafından tetiklenen sitokinler ve oksidatif stres, glomerüler endotelyal bariyer ve bazal membranlarda hasara yol açar; ayrıca anjiyotensinojen gen ekspresyonu da etkilenir (58). Patolojik olarak glomerüllerde mezengial genişleme, bazal membran kalınlaşması ve tipik Kimmelstiel-Wilson nodülleri gözlenir. Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde tübüler hipertrofi ön plandayken, zamanla arteriollerde hyalin birikimi, tübül yapısında küçülme ve interstisyel dokuda fibrozis gelişebilir. Başlangıçta glomerüler hiperfiltrasyon ve albümin atılımında artış izlenirken, hastalık ilerledikçe proteinüri artar ve glomerüler filtrasyon hızı düşer (14). Bu sürecin sonunda hastalar, son dönem böbrek yetmezliği aşamasına ulaşabilir. Diyabetik hastalarda nefropati takibi için mikroalbüminüri ve GFR ölçümü önerilmektedir. Mikroalbüminüriyi değerlendirmek amacıyla sabah ilk idrarında albümin/kreatinin oranı ölçülür. Bu oran 30 mg/g altında ise normal kabul edilirken, 30 mg/g veya üstündeki değerler yüksek albümin atılımı anlamına gelir. Tanı koymak için 3-6 ay içinde alınan üç idrar örneğinden minimum iki örnekte yüksek değer bulunmalıdır. Tip 1 diyabet hastalarında tanıdan beş yıl sonra başlayarak her yıl, Tip 2 diyabetli bireylerde ise tanı anından itibaren yıllık olarak albümin/kreatinin oranı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerlendirmesiyle tarama yapılması önerilmektedir. Test sonuçlarını etkileyebilecek enfeksiyon, ateş veya dehidratasyon gibi durumlar varsa tarama ertelenmelidir. TEMD 2024 kılavuzunda nefropati değerlendirmesi için GFR ve albüminüriye göre böbrek hasarı beş evrede sınıflandırılır; bu, KDIGO 2024 kılavuzundaki kronik böbrek hastalığı evrelemesini esas alır. Albümin/kreatinin oranı sürekli yüksek olan hastalarda, hipertansiyon olup olmamasına bakılmaksızın, böbrek fonksiyonlarını korumak için ACE inhibitörü veya ARB tedavisi başlanması önerilmektedir (21).

2.3.2.2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, kronik hiperglisemiye sekonder olarak poliol yolunun aktive olması sonucu gelişir. Bu süreçte endonöral kan akımı azalır, NADPH tüketimi artar ve oksidatif stres belirginleşir. Sonuçta, sinir hücrelerinde sorbitol birikimi ve buna bağlı hücresel hasar ortaya çıkar. Bu patofizyolojik mekanizmalar,

hem sensöriyel hem de motor sinirlerde fonksiyon kaybına neden olurken; otonom sinir sistemini de etkileyerek gastroparezi, idrar kaçırma ve hipoglisemi farkındalığında azalma gibi sorunlara yol açabilir (58). Özellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkan bu periferik nöropati, genellikle distal, simetrik ve duyusal polinöropati biçiminde seyreder. İskemi ile birleştiğinde ise ayak ülserleri ve amputasyon gibi ciddi komplikasyonlara zemin hazırlar; bu nedenle diyabetik hastalarda en riskli sonuçlardan biri olarak kabul edilir (21, 58). Tip 1 diyabet hastalarında tanıdan sonra beşinci yıl itibariyle, Tip 2 diyabet hastalarında ise tanı konduğu andan başlayarak her yıl nöropati açısından tarama yapılması önerilmektedir. Bu tarama; hastanın öyküsü ve fizik muayenesine ek olarak, 10 gramlık monofilaman uygulaması ve 128 Hz frekansında diyapozon testi gibi basit nörolojik değerlendirmelerle gerçekleştirilir. Bu komplikasyonun gelişimini önlemek amacıyla glisemik kontrolün etkili bir şekilde sağlanması oldukça önemlidir (20, 21).

2.2. SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ

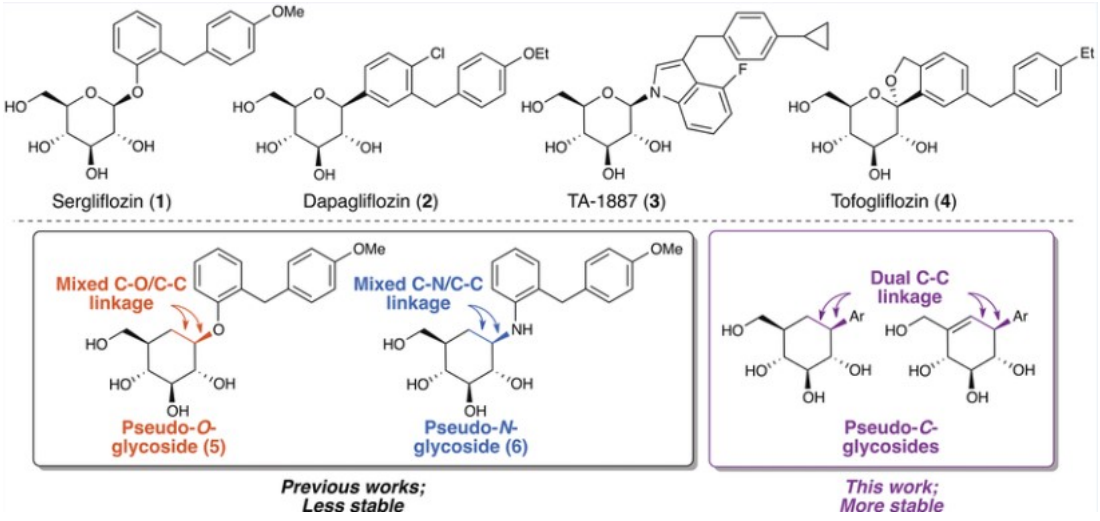
SGLT-2 inhibitörleri, böbreklerde glukoz reabsorpsiyonunu engelleyerek kan şekeri düzeylerini düşüren, kan şekerini kontrol etmekte etkili, yeni nesil oral diyabet ilaçlarıdır (5). Bu ilaçlar, sodyum-glukoz taşıyıcı 2 (SGLT-2) proteinini inhibe ederek glukozun böbreklerde geri emilimini engeller ve bu sayede glukozun idrar yoluyla atılmasını artırır (10). İlk olarak 2013 yılında tıbbi pratikte kullanılmaya başlanmış olan SGLT-2 inhibitörleri, sadece diyabet tedavisinde değil, aynı zamanda kalp yetmezliği ve böbrek hastalıkları gibi kardiyovasküler problemleri olan hastaların tedavisinde de önemli bir yer edinmiştir (12, 13).

SGLT-2 inhibitörleri, yalnızca glisemik kontrolü sağlamakla kalmayıp aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde de önemli katkılar sunmaktadır. Özellikle kalp yetmezliği bulunan bireylerde kalp fonksiyonlarını destekleyerek yaşam kalitesinde artışa ve hastaneye yatış sıklığında azalmaya yol açabilirler (13). Bunun yanı sıra, bu ilaçların böbrek üzerindeki olumlu etkileri sayesinde kronik böbrek hastalığının ilerleyişi yavaşlatılabilir ve hastaların genel klinik seyri daha iyi bir hale gelebilir (10). Bununla birlikte, bu ilaçlar, uzun süreli kullanıldıklarında bazı

yan etkilere neden olabilir, bu nedenle tedavi sürecinde dikkatli izleme gereklidir (11).

2.2.1. SGLT-2 İnhibitörlerinin Moleküler Yapısı ve Genel Özellikleri

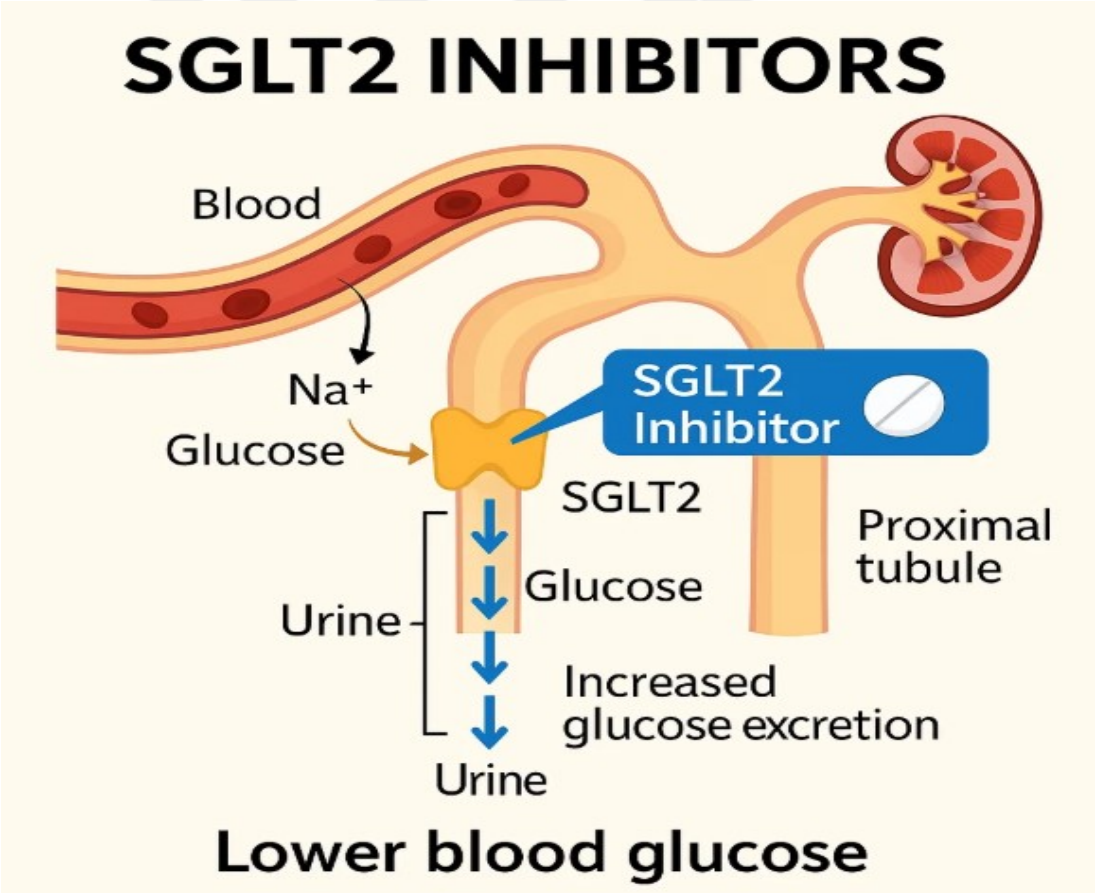
SGLT-2 inhibitörleri, kan şekerini düşürmek amacıyla böbreklerdeki glukoz geri emilimini engelleyen modern diyabet tedavi ajanları arasında yer alır (5). Bu ilaçların yapısında, SGLT-2 adlı taşıyıcı proteini baskılayan bir bileşen ile glukozun idrar yoluyla atılmasını artıran başka bir yapı bulunur (10). Etki mekanizmaları, sodyum-glukoz kotransporter 2 proteinine bağlanarak glukozun tübüllerden geri emilimini azaltmak ve böylece idrarla daha fazla glukoz atılmasını sağlamaktır (12). Yapılarında, hidrojen bağları ve koordine bağlarla SGLT-2 taşıyıcı proteinine bağlanan glikoz molekülleri bulunur (60). SGLT-2 inhibitörleri sadece glukoz atılımını artırmakla kalmaz, aynı zamanda böbreklerdeki glukoz ve sodyum reabsorpsiyonunu da inhibe ederek renal fonksiyonları iyileştirebilir (13). Bu ilaçlar, farklı kimyasal gruplar ve yan zincirler içererek, glukozun vücuttaki atılımını artıran etkiyi sağlayan çeşitli moleküler varyasyonlara sahiptir (61). (Şekil 4)



Şekil 4. Sglt-2 inhibitörlerinin moleküler yapısı

2.2.2. SGLT-2 İnhibitörlerinin Emilimi

SGLT-2 inhibitörleri, ağız yoluyla alındığında ince bağırsakta hızla emilir (10). Ağızda alındıktan sonra bu ilaçlar, mide ve ince bağırsakta çözünürler ve kana geçiş yaparlar (5). SGLT-2 inhibitörlerinin emilimi, genellikle mide asidi ve enzimlerin etkisiyle aktif formda gerçekleşir (62). İnce bağırsakta emilen bu ilaçlar, kan dolaşımına katıldıktan sonra böbreklere ulaşır (63). Böbreklerde, SGLT-2 inhibitörleri, sodyum-glukoz taşıyıcı protein 2 (SGLT-2) üzerinde etki göstererek glukozun böbreklerde geri emilimini engeller (45). Bu ilaçların etkinliği, genellikle böbreklerdeki SGLT-2 reseptörlerine bağlanarak glukozun idrarla atılmasına neden olmalarıyla ortaya çıkar (12). Ayrıca bu ajanlar, sistemik dolaşıma geçtikten sonra özellikle böbrek düzeyinde glukoz ve sodyumun yeniden emilimini engelleyerek kan glukoz düzeylerini düşürmeye yardımcı olurlar (13). (Şekil 5)



Şekil 5. Sglt-2 inhibitörlerinin böbrek üzerine etkisinin mekanizması

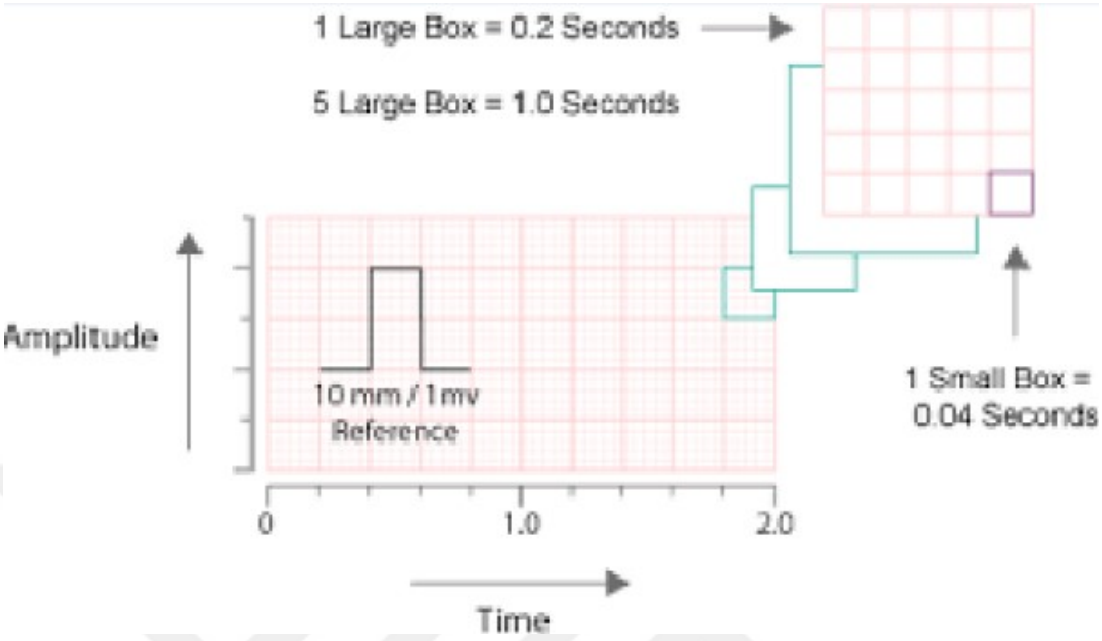
2.3. ELEKTROKARDİYOGRAFİ

2.3.1. Kalbin İleti Sistemi

Kalbin elektriksel aktivitesi genellikle sağ atriyumun üst bölümünde, vena kava superior'un atriyuma katıldığı noktada bulunan sinoatriyal (SA) noddan başlar. Bu yapı, kalbin doğal pacemaker'ı olup, oluşturduğu aksiyon potansiyeli sağ atriyum boyunca iletilir. Uyarı daha sonra triküspit kapağın arkasında, koroner sinüs açıklığı yakınında bulunan atriyoventriküler (AV) noda ulaşır. AV nodda iletim bir miktar yavaşlar; ardından sinyal, His demeti aracılığıyla ventriküllere geçer. His demeti, sağ ve sol dal şeklinde ikiye ayrılarak, sinyali ventriküler miyokarda ulaştıran Purkinje liflerine aktarır. Purkinje sistemi, kas hücrelerine yayılarak ventriküler kasılmayı başlatır. Bu sırada EKG'de atriyumların elektriksel aktivitesi P dalgası olarak görünür. SA noddan başlayan uyarının ventriküllere iletilme süresi, elektrokardiyogramda PR aralığı olarak ifade edilir. Ventriküllerin depolarizasyonu QRS kompleksiyle ifade edilirken, ardından gelen T dalgası ise repolarizasyon evresini yansıtır (64).

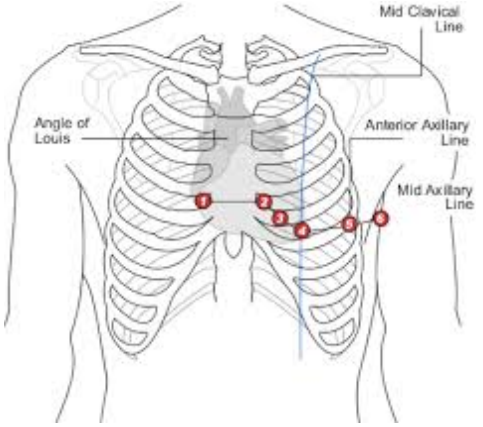
2.3.2. Elektrokardiyogramın Kaydedilmesi ve Derivasyonlar

Elektrokardiyografi (EKG), kalpte meydana gelen elektriksel aktivitelerin zamana bağlı değişimlerini grafik şeklinde kaydeden bir tanı aracıdır. Bu kayıt, özel bir kâğıda aktarılır; söz konusu kâğıt 1 mm'lik ince çizgiler ve 5 mm aralıklarla kalın çizgiler içeren bir yapıya sahiptir. Standart EKG cihazı ayarlarında, 1 mV'luk elektriksel aktivite kağıt üzerinde 10 mm'lik bir sapma olarak görünür. Genellikle kayıt işlemi, saniyede 25 milimetre hızla gerçekleştirilecek şekilde ayarlanır. Bu hızla yapılan kayıtta her bir küçük kare 0,04 saniyeyi, her büyük kare ise 0,20 saniyelik bir zaman aralığını temsil eder (65). (Şekil 6)

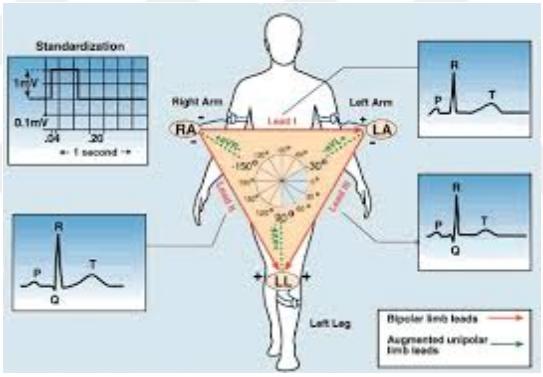


Şekil 6. EKG'nin kaydedildiği standardize edilmiş kağıt

Elektrokardiyografide (EKG) derivasyonlar, elektrotların yerleştirildiği anatomik bölgelere göre sınıflandırılır. Altı ekstremite ve altı prekordiyal derivasyondan oluşacak şekilde toplamda on iki derivasyon kullanılır. Ekstremitelere yerleştirilen derivasyonlar arasında I, II, III, aVR, aVL ve aVF bulunur (65). Bunlardan I, II ve III derivasyonları bipolar olup iki elektrot arasındaki elektriksel potansiyel farkını kaydederken; aVR, aVL ve aVF derivasyonları ise unipolar yapıdadır ve tek bir pozitif elektrota karşılık gelen referansla ölçüm yapılır. Unipolar derivasyonların bir diğer grubu ise göğüs ön duvarına yerleştirilen elektrotlardan oluşur. Bu derivasyonlar V1'den V6'ya kadar isimlendirilir ve göğüs derivasyonları olarak bilinir. Elektrotların vücut üzerindeki bu konumlandırılması, kalbin elektriksel aktivitesinin farklı düzlemlerden değerlendirilmesini sağlar (65). (Şekil 7, Şekil 8)



Şekil 7. EKG'de ekstremite derivasyonları

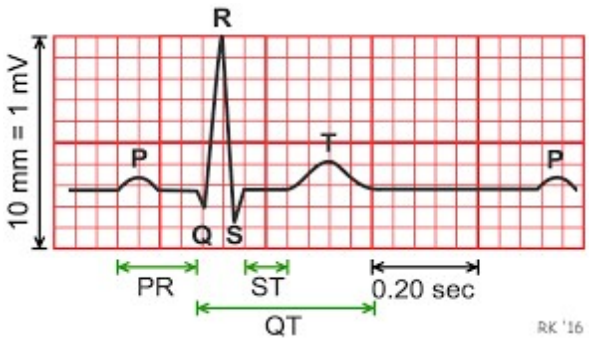


Şekil 8. EKG'de göğüs derivasyonları

2.3.3. Elektrokardiyografide İzlenen Dalgalar ve Aralıklar

Standart EKG kayıtlarında üç temel elektriksel aktivite dalgası izlenir: P, QRS ve T (65). QRS kompleksi, kalp kasının ventriküler depolarizasyonunu temsil eden Q, R ve S bileşenlerinden meydana gelmektedir. P dalgası ise atriyumların kasılmasından önce meydana gelen elektriksel aktivitenin yani atriyal depolarizasyonun göstergesidir. Özellikle DI ve DII derivasyonlarında genellikle düzgün ve simetrik bir yapı sergiler; ancak çocukların yaklaşık dörtte birinde bu dalga çentikli olabilir. Çocuk hastalarda P dalgasının yüksekliği bipolar derivasyonlarda 3 mm'yi, unipolar derivasyonlarda ise 2,5 mm'yi geçmez. Bu

dalganın süresi genellikle 0,06 saniye civarındadır ve bu süre ±0,02 saniye değişkenlik gösterebilir (65). (Şekil 9)



Şekil 9. EKG'yi oluşturan dalgalar ve intervaller

QRS kompleksi, ventriküler kasılma başlamadan önce gerçekleşen elektriksel uyarılma yani depolarizasyon olayını yansıtır.P dalgası ve QRS kompleksi, kalpteki elektriksel uyarıların depolarizasyon evresidir. QRS dalgası, EKG üzerindeki en hızlı ve yüksek amplitüdlü dalgadır. QRS kompleksinin süresi, başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki zaman aralığı olarak değerlendirilir. Göğüs derivasyonlarındaki QRS süresi, ekstremite derivasyonlarına kıyasla genellikle 0,01–0,02 saniye daha uzun olabilir. Ayrıca yaşla birlikte kas kütlesindeki artışa bağlı olarak QRS süresinde uzama görülebilir. Yenidoğanlarda QRS ekseni sağa doğru konumlanırken, yaşla beraber sola kayma eğilimi gösterir (65).

T dalgası, ventriküllerin repolarizasyon süreci sonunda ortaya çıkan elektriksel aktiviteyi yansıtır ve repolarizasyon dalgası olarak değerlendirilir. Bu dalga, derivasyonlara göre sivri, yassı veya bazen bifazik görünümler alabilir; pozitif veya negatif olabilir. T dalgasının genliği ekstremite derivasyonlarında 7 mm, göğüs derivasyonlarında ise 10 mm'yi aşarsa bu durum patolojik kabul edilir. İki haftadan büyük çocuklarda, DI, DII ve V6 derivasyonlarında T dalgası çoğunlukla pozitif yönde görülür (65).

EKG'de bazı derivasyonlarda U dalgası da görülebilir ve bu dalganın ventriküler Purkinje liflerinin repolarizasyonundan kaynaklandığı düşünülür. U dalgasının genliği, genellikle T dalgasının dörtte biri kadar küçüktür ve T dalgası genliğinin yarısından fazla olmaması beklenir (65).

P dalgasının başlandığı noktadan QRS kompleksinin başladığı noktaya kadar geçen süre PR intervali olarak isimlendirilir. Bu interval, hem yaş hem de kalp hızına bağlı olarak değişkenlik gösterir; yaş ilerledikçe uzarken, kalp hızı arttığında kısalır (65).

QT aralığı, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar geçen zamanı ifade eder ve ventriküler elektriksel aktivitenin toplam süresini temsil eder. QT intervalinin süresi kalp atım hızına bağlı olarak farklılık gösterir ve bu nedenle kalp hızına göre düzeltilmesi gerekmektedir. Bu amaçla en çok Bazett formülü kullanılır; bu formülde QT süresi, kendinden önceki R-R aralığının karekköküne bölünerek düzeltilmiş QT (QTc) bulunur. Çocuklarda QTc değeri genellikle 0,44 saniyeyi geçmemeli, doğumdan sonra ilk altı aylık dönemde ise 0,49 saniye fizyolojik kabul edilebilir. QT intervali en güvenilir olarak DII derivasyonunda ölçülür (65).

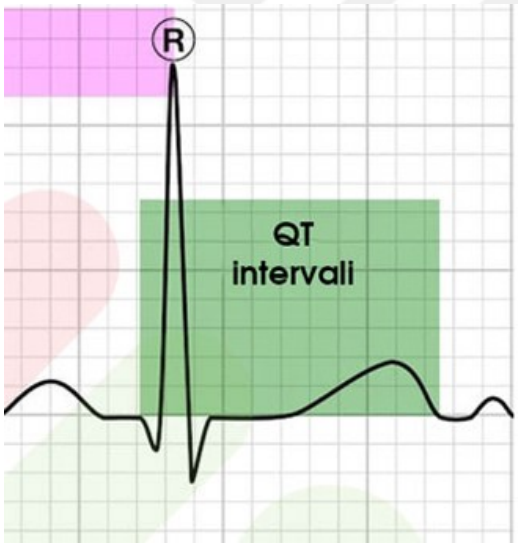
2.3.4. QT Aralığı ve QTc

QT intervali, QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki zamanı temsil eder ve ventrikül kasının depolarizasyon ve repolarizasyon evrelerinin toplam süresini yansıtır (65). Bu aralık, elektrolit bozuklukları, kullanılan ilaçlar, iskemi, yaş, cinsiyet, kalp hızı ve otonom sinir sistemi aktivitesinden etkilenebilir (42, 44). QT aralığının doğru şekilde ölçülmesi, kardiyak repolarizasyonun değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. Ancak, T dalgasının sonunun net seçilememesi, U dalgası ile karışması ya da T dalgası morfolojisinin değişkenlik göstermesi ölçüm zorluklarına neden olabilmektedir (44, 66).

QT aralığı kalp hızına bağlı olarak değişiklik göstereceğinden, bu etkiden bağımsız bir parametre elde etmek için düzeltilmiş QT (QTc) hesaplaması yapılır. QTc ölçümü, en sık kullanılan Bazett formülü ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) ile gerçekleştirilmekte olup, Fridericia ve Framingham gibi alternatif formüller de önerilmektedir. QTc, farklı kalp hızlarında repolarizasyon süresinin daha doğru değerlendirilmesine imkân tanır (42, 65).

QTc uzamasının, ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini ve elektriksel instabiliteyi artırarak malign ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme zemin hazırladığı gösterilmiştir (41, 67). Bu nedenle QTc, kardiyak aritmi riskini öngörmede önemli bir biyomarker olarak kabul edilmektedir. Klinik çalışmalarda QTc uzamasının, kardiyovasküler hastalık kaynaklı morbidite ve mortaliteyle ilişkilendirildiği; diyabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek yetmezliği ile koroner arter hastalığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda risk belirteci olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (42, 43, 47). Normal popülasyonda QTc değerlerinin erkeklerde 450 ms, kadınlarda ise 460 ms'nin altında olması normal kabul edilmektedir. Bu değerlerin üzerine çıkan QTc uzaması, özellikle eşlik eden risk faktörleri varlığında klinik açıdan önem arz etmektedir (65, 66).

QT aralığı ve QTc hesaplanmasına ilişkin bir örnek Şekil 10'da sunulmuştur.



$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR\,(saniye)}}$$

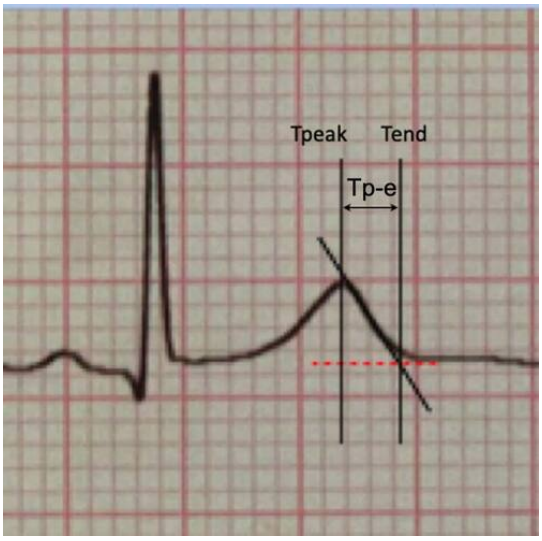
Şekil 10. QT aralığı ve QTc hesaplanmasına örnek

2.3.5. Tp-e ve Tp-e/QT oranı

T dalgasının en yüksek noktasına ulaştığı an ile dalganın sona erdiği an arasındaki süre Tp-e aralığı olarak adlandırılır. Bu süre, 12 derivasyonlu standart

EKG'de ventriküler transmural repolarizasyonun yayılımını yansıtan bir gösterge olarak değerlendirilmektedir. Tp-e ölçümünde en doğru sonucu vermesi nedeniyle genellikle sol ventrikül transmural eksenini en iyi temsil eden V6 derivasyonu tercih edilir (70). Ventriküler miyokard dokusunda üç farklı hücre grubu tanımlanmıştır: endokardiyal, epikardiyal ve orta tabakada yer alan M hücreleri. Histolojik açıdan benzerlik gösteren bu hücreler, elektrofizyolojik olarak farklılık taşır. Özellikle orta miyokard tabakasında yer alan M hücreleri, aksiyon potansiyel sürelerinin uzunluğu ile dikkat çeker. Repolarizasyon sürecinin zamanlaması, EKG'de gözlenen T dalgasının şekillenmesinde kritik bir rol oynar (71). Fizyolojik olarak ilk repolarize olan hücre grubu epikardiyal hücrelerdir ve bu hücreler T dalgasının yükselen kısmını ve zirve noktasını oluşturur. T dalgasının tepe noktasında epikardiyumun repolarizasyonu tamamlanmış olurken, M hücrelerinin repolarizasyonunun tamamlanması ise T dalgasının bitişini belirler. Dolayısıyla Tp-e süresi, transmural repolarizasyon heterojenitesini yansıtan önemli bir göstergedir (71, 72).

T dalgasının en yüksek noktasına, yani en büyük genliğe ulaştığı yere "Tp" adı verilir. T dalgasının iniş eğrisi boyunca izoelektrik seviyeye yaklaşırken çizilen teğetin, bu hatta temas ettiği nokta ise "Te" olarak tanımlanır. Bu ölçüm yöntemiyle ilgili bir örnek Şekil 11'de sunulmuştur.



Şekil 11. Tp-e intervalinin hesaplanmasına örnek

Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri, kardiyak ritim bozukluklarının öngörülmesinde kullanılan yeni elektrokardiyografik parametrelerdendir. Tp-e/QT oranı, transmural repolarizasyonu gösteren Tp-e süresi ile global repolarizasyonu yansıtan QT süresinin ilişkisini ifade eder. Vücut kütlesi arttıkça Tp-e ve QT süreleri lineer olarak uzasa da Tp-e/QT oranının sabit kalması, bu ölçümün avantajlarından biridir. Kalp hızına göre düzeltme gerektirmemesi de bu oranı pratik bir belirteç hâline getirir (72, 73). Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinin, uzun QT sendromu, Brugada sendromu ve kısa QT sendromu gibi aritmojenik potansiyeli yüksek sendromlarda, ayrıca miyokard enfarktüsü gibi yapısal kalp hastalıklarında anlamlı düzeyde yükseldiği bildirilmektedir. (73).

Tp-e intervali ve Tp-e/QT değerleri toplum genelindeki normal sınırları hakkında geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar henüz yetersizdir. Gupta ve arkadaşlarının 60 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, Tp-e süresinin 40 ile 110 milisaniye arasında değiştiği (ortalama 76,1 ± 1,7 ms) ve Tp-e/QT oranının 0,15 ile 0,25 aralığında olduğu (ortalama 0,21 ± 0,003) raporlanmıştır. Kalp hızı yükseldikçe Tp-e süresi kısalmakla birlikte, Tp-e/QT oranının kalp hızındaki değişimden etkilenmeden sabit kaldığı görülmüştür. Ayrıca çeşitli hayvan modelleri ile yapılan deneysel çalışmalarda da Tp-e/QT oranı 0,17 ile 0,23 aralığında ölçülmüştür (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerinde 27.06.2024-27.06.2025 tarihleri arasındaki takipli hastalar arasında ilk kez SGLT-2 inhibitörü ilaç başlanan Tip 2 diyabet hastaları üzerinde prospektif olarak yapılmıştır.

Dahil Etme Kriterleri:

1. Tip 2 diyabet tanısı olmak
2. 18 yaş üzeri veya 65 yaş altı olmak
3. Çalışmaya gönüllü olmak ve yazılı onam vermek
4. Tip 2 DM endikasyonu ile ilk kez SGLT-2 inhibitörü başlanıp, çalışma ekibine yönlendirilmiş olmak
5. Laboratuvar verilerine ulaşılmış olmak

Hariç Tutma Kriterleri

1. 18 yaş altı veya 65 yaş üzeri olmak
2. Bilinen kardiovasküler hastalık ve aritmi tanıları olması
3. EKG parametrelerini etkileyen beta bloker, kalsiyum kanal blokeri gibi antiaritmik ilaçlar kullanıyor olması
4. Alkol ve madde bağımlısı olmak
5. Gebelik olması
6. Malignite tanısı olmak
7. Kontrol vizitlerine gelmemek
8. İlaca uyumsuz olup düzenli kullanmamak
9. Çalışmada kullanılacak laboratuvar parametrelerine ulaşılamamış olmak

10. Ateşli hastalığı olmak

11. Anemisi olmak

İç hastalıkları polikliniğinde Tip 2 diyabet tanısıyla ilk kez SGLT-2 inhibitörü ilaç reçete edilen ve çalışmaya gönüllü olan hastalar çalışma ekibine yönlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, düzenli kullandıkları ilaçlar, boy-kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri ve vücut yüzey alanı ölçümleri kaydedildi.

Katılımcıların SGLT-2 inhibitörü reçete edilmeden önceki kan ve idrar tetkiki sonuçları incelenerek, biyokimyasal testleri, HbA1C, TFT ve lipid paneli düzeyleri kayıt altına alındı. SGLT-2 inhibitörü tedavisi başlanan tüm hastalara tedavi öncesi EKG çekimleri yapılmıştır. Her hasta 10 dakikalık istirahat sonrası, İç Hastalıkları Polikliniği EKG laboratuvarında Schiller Cardiovit AT-102 plus marka 12 derivasyonlu EKG cihazı ile 25 mm/sn kâğıt hızı ve 10 mm/mV kalibrasyonla çekim yapılmıştır. EKG'ler tek bir uzman hekim tarafından değerlendirildi. Standart derivasyonlar (DI, DII, DIII, aVR, aVF, aVL, V1-V6) üzerinde analiz yapıldı. DII derivasyonunda ardışık üç kompleksin ventrikül hızları ölçülerek ortalaması alındı ve böylece hastaların ortalama kalp hızları belirlendi. P dalgası, PR aralığı, QRS genişliği, QT ve düzeltilmiş QT (QTc) aralıkları, Tp-e süresi, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları hesaplandı. Ölçümlerin doğruluğunu artırmak için kayıtlar büyüteçle incelendi ve tüm değerler cetvel yardımıyla manuel olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan hastaların Tip 2 diyabet açısından rutin 3 aylık poliklinik kontrol vizitleri yapılmıştır. Tüm katılımcıların 6. ay kan tetkikleri, antropometrik ölçümleri ve EKG ölçümleri tekrarlanmıştır.

Elde edilen verilerle SGLT-2 inhibitörü ilaç başlangıç öncesi ve sonrası 6. ay değerleri karşılaştırılmış ve istatistiksel analizler yapılmıştır.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar ve Etik Kurulu tarafından 28.04.2024 tarih ve E-46059653-050.99-247253607 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek-1).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS 25.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Independent Samples T testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılım gösteren veriler için Paired Samples T testi, normal dağılmayan veriler için ise Wilcoxon işaretli sıralar testi uygulandı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Ayrıca, iki değişken arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla; normal dağılım gösteren veriler için Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Spearman sıra korelasyon analizi yapıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

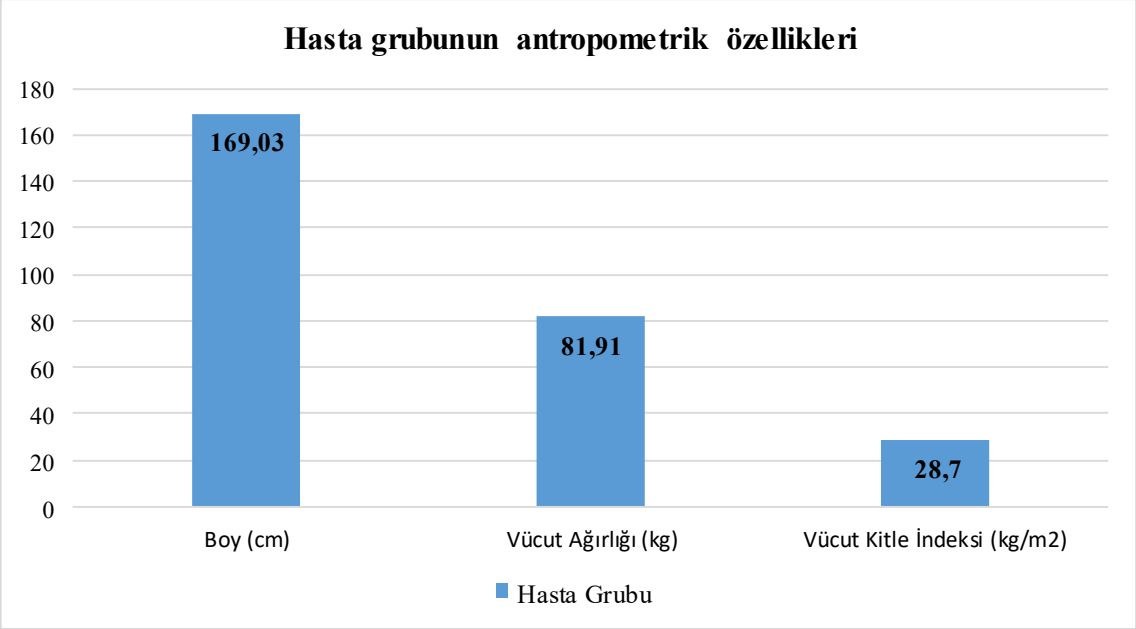
Çalışma, 27.06.2024-27.06.2025 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğinde Tip 2 diyabet tanısıyla ilk kez SGLT2 inhibitörü ilaç başlanan 35'i (%52,2) erkek ve 32'si (%47,8) kadın olmak üzere toplam 67 hasta dahil edilerek yapılmıştır.

Hastaların yaş ortalaması 58,15±10,61 yıl, boy ortalaması 169,03±6,31 santimetre, vücut ağırlığı ortalaması 81,91±9,28 kilogram ve vücut kitle indeksi ortalaması 28,70±3,15 kg/m^2 olarak saptandı. (Tablo 4) (Şekil 12)

Tablo 4. Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri

	Hasta Grubu (n=67)
Yaş (yıl)	58,15±10,61 [a]
Cinsiyet (Erkek / Kadın, n,%)	35 (%52,2) / 32 (%47,8)
Boy (santimetre)	169,03±6,31 [a]
Vücut ağırlığı (kg)	81,91±9,28 [a]
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)	28,70±3,15 [a]

a: Ortalama±Standart Sapma



Şekil 12. Hastaların antropometrik özellikleri

Hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 60 (%89,4) hastada komorbid hastalık olduğu, 50 (%74,6) hastada dislipidemi, 47 (%70,1) hastada hipertansiyon ve 8 (%11,9) hastada astım/KOAH/OSAS olduğu saptandı. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların komorbid hastalıkları

	Hasta Grubu (n=67)
Komorbid Hastalığı Olanlar	60 (%89,4)
Dislipidemi	50 (%74,6)
Hipertansiyon	47 (%70,1)
Astım/KOAH/OSAS	8 (%11,9)

Hastaların hemogram parametreleri incelendiğinde; ortalama lökosit düzeyi 7,74 ± 1,56 $\times 10^3/\mu L$, ortalama nötrofil düzeyi 4,97 ± 1,40 $\times 10^3/\mu L$, ortalama lenfosit düzeyi 2,33 ± 0,97 $\times 10^3/\mu L$ ve ortalama monosit düzeyi 0,50 ± 0,17 $\times 10^3/\mu L$, ortalama eritrosit sayısı 4,64 ± 0,75 $\times 10^6/\mu L$,ortalama hemoglobin düzeyi 13,95 ±

1,29 g/dL, ortalama hematokrit değeri %41,69 ± 3,90 ve ortalama trombosit düzeyi 252,33 ± 72,03 ×10³/µL olarak saptanmıştır. (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların hemogram parametreleri

	Hasta Grubu (n=67)
Lökosit (10^3/µL)	7,74±1,56 [a]
Nötrofil (10^3/µL)	4,97±1,40 [a]
Lenfosit (10^3/µL)	2,33±0,97 [a]
Monosit (10^3/µL)	0,50±0,17 [a]
Eritrosit (10^6/µL)	4,64±0,75 [a]
Hemoglobin (gr/dl)	13,95±1,29 [a]
Hematokrit (%)	41,69±3,90 [a]
Trombosit (10^3/µL)	252,33±72,03 [a]

a: Ortalama±Standart Sapma

Hastaların ortanca ALT düzeyi 20,60 [12,60–26,90] IU/L, ortanca AST düzeyi 16,70 (12,10–22,40]) IU/L, ortanca HbA1c düzeyi % 8,40 (7,20–9,90), ortanca glukoz düzeyi 155 (106–201) mg/dl, ortanca üre düzeyi 31 (26–39) mg/dl, ortanca kreatinin düzeyi 0,80 (0,68–0,90) mg/dl olarak saptanmıştır. (Tablo 7)

Hastaların sodyum düzeyi ortanca olarak 139 (137–141) mEq/L, potasyum düzeyi ortalama olarak 4,47±0,42 mEq/L, ortanca TSH düzeyi 1,69 (1,18–2,49) mIU/L, ortanca serbest T4 düzeyi 1,25 (1,13–1,34) ng/dl bulunmuştur. (Tablo 7)

Hastaların ortalama HDL-Kolesterol düzeyi 43,35±10,75 mg/dl, ortalama LDL-Kolesterol düzeyi 110,89±46,07 mg/dl, ortalama total kolesterol düzeyi 193,56±52,44 mg/dl, ortalama trigliserid düzeyi ise 197,83±98,10 mg/dl olarak belirlenmiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Hastaların biyokimyasal parametreleri

	Hasta Grubu (n=67)
ALT (IU/L)	20,60 [12,60-26,90] [a]
AST (IU/L)	16,70 [12,10-22,40] [a]
HbA1c (%)	8,40 [7,20-9,90] [a]
Glukoz (mg/dl)	155 [106-201] [a]
Üre (mg/dl)	31 [26-39] [a]
Kreatinin (mg/dl)	0,80 [0,68-0,90] [a]
Sodyum (mEq/L)	139 [137-141] [a]
Potasyum (mEq/L)	4,47±0,42 [b]
TSH (mIU/L)	1,69 [1,18-2,49] [a]
Serbest T4 (ng/dl)	1,25 [1,13-1,34] [a]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	43,35±10,75 [b]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	110,89±46,07 [b]
Total Kolesterol (mg/dl)	193,56±52,44 [b]
Trigliserid (mg/dl)	197,83±98,10 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma

Hastaların EKG parametreleri incelendiğinde, RR aralığı ortanca değeri 20,50 (18,50–21,50) mm ve 820 (740–860) ms olarak saptandı. QT aralığı, ortanca olarak 10 (9,20–10,50) mm ve 400 (368–420) ms idi. Düzeltilmiş QT (QTc) süresi, ortanca 443 (406–480) ms olarak bulundu. (Tablo 8)

T dalgasının pikinden sonuna kadar olan süre (TPe) ortanca 2,60 (2,30–3,00) mm ve 104 (90–120) ms olarak hesaplandı. TPe/QT oranı, ortalama 0,26 ± 0,05; TPe/QTc oranı ise ortanca 0,23 (0,20–0,27) olarak bulundu. (Tablo 8)

Tablo 8. Hastaların EKG parametreleri

	Hasta Grubu (n=67)
RR (mm)	20,50 [18,50-21,50] [a]
RR (ms)	820 [740-860] [a]
QT (mm)	10 [9,20-10,50] [a]
QT (ms)	400 [368-420] [a]
QTc (ms)	443 [406-480] [a]
TPe (mm)	2,60 [2,30-3,00] [a]
TPe (ms)	104 [90-120] [a]
TPe/QT	0,26±0,05 [b]
TPe/QTc	0,23 [0,20-0,27] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma.

Hastaların cinsiyete göre yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerlendirildiğinde; yaş ve vücut ağırlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 9)

Hastaların cinsiyete göre yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerlendirildiğinde; boy ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı bir fark saptanmıştır (**$p<0,05$**). (Tablo 9)

Erkek hastaların boy ortalaması kadın hastalardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Buna karşılık, kadın hastaların vücut kitle indeksi değerleri erkek hastalara göre anlamlı derecede daha yüksektir (**$p<0,001$**, **$p=0,032$**). (Tablo 9)

Tablo 9. Hastaların cinsiyete göre yaş ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=35)	**Kadın Hastalar (n=32)**	**p**
Yaş (yıl)	55,91±11,11 [a]	60,59±9,61 [a]	0,071
Boy (santimetre)	172,40±5,17 [a]	165,34±5,35 [a]	**<0,001 [b,*]**
Vücut ağırlığı (kg)	82,91±8,62 [a]	80,81±9,97 [a]	0,359
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)	27,91±2,82 [a]	29,56±3,31 [a]	**0,032 [b,*]**

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Independent T Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Hastaların cinsiyete göre komorbid hastalık durumu değerlendirildiğinde; komorbid hastalık durumu, dislipidemi, hipertansiyon ve astım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların cinsiyete göre komorbid hastalıklarının karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=35)	**Kadın Hastalar (n=32)**	**p**
Komorbid Hastalığı olanlar	30 (%85,7)	30 (%93,8)	0,431 [a]
Dislipidemi	27 (%77,1)	23 (%71,9)	0,621 [b]
Hipertansiyon	22 (%62,9)	25 (%78,1)	0,621 [b]
Astım	3 (%8,6)	5 (%15,6)	0,464 [a]

a: Fisher's Exact Test, a: Chi-Square Test.

Hastaların cinsiyete göre hemogram parametreleri karşılaştırıldığında; lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, erkek hastalarda eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri kadın hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p>0,05, **p=0,032**, **p=0,016**, **p=0,048**). (Tablo 11)

Tablo11. Hastaların cinsiyete göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=35)	**Kadın Hastalar (n=32)**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	7,95±1,48 [a]	7,51±1,63 [a]	0,256 [a]
Nötrofil (10^3/µL)	4,94±1,39 [a]	5,01±1,43 [a]	0,853 [a]
Lenfosit (10^3/µL)	2,45±1,01 [a]	2,20±0,93 [a]	0,289 [a]
Monosit (10^3/µL)	0,51±0,18 [a]	0,48±0,16 [a]	0,475 [a]
Eritrosit (10^6/µL)	4,82±0,70 [a]	4,43±0,70 [a]	**0,032 [a,*]**
Hemoglobin (gr/dl)	14,30±1,45 [a]	13,56±0,96 [a]	**0,016 [a,*]**
Hematokrit (%)	42,56±4,34 [a]	40,75±3,16 [a]	**0,048 [a,*]**
Trombosit (10^3/µL)	250,54±67,53 [a]	254,28±78,22[a]	0,834 [a]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Independent T Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında; ALT, AST, HbA1c, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, TSH, serbest T4, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, HDL-kolesterol düzeyleri kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p>0,05, **p=0,015**). (Tablo 12)

Tablo 12. Hastaların cinsiyete göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=35)	**Kadın Hastalar (n=32)**	**p**
ALT (IU/L)	23 [15-27] [a]	15,20 [11,50-24,80] [a]	0,081 [c]
AST (IU/L)	17,90 [12,90-25] [a]	15,20 [11,30-20,47] [a]	0,117 [c]
HbA1c (%)	8,40 [7-10] [a]	8,40 [7,40-9,50] [a]	0,589 [c]
Glukoz (mg/dl)	138 [102,90-202] [a]	155 [128,75-200,42] [a]	0,321 [c]
Üre (mg/dl)	28 [27-38] [a]	35 [25,25-44,25] [a]	0,642 [c]
Kreatinin (mg/dl)	0,83±0,15 [b]	0,76±0,17 [b]	0,080 [d]
Sodyum (mEq/L)	139 [137-141] [a]	138,50 [137-141,75] [a]	0,875 [c]
Potasyum (mEq/L)	4,43±0,39 [b]	4,51±0,45 [b]	0,369 [c]
TSH (mIU/L)	1,55 [1,10-2,18] [a]	1,90 [1,31-3,23] [a]	0,081 [c]
Serbest T4 (ng/dl)	1,22 [1,10-1,31] [a]	1,27 [1,13-1,40] [a]	0,291 [c]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	40,33±9,71 [b]	46,65±10,90 [b]	**0,015 [d,*]**
LDL-Kolesterol (mg/dl)	101,63±35,58 [b]	121,02±54,10 [b]	0,085 [d]
Total Kolesterol (mg/dl)	182,38±43,84 [b]	205,79±58,74 [b]	0,067 [d]
Trigliserid (mg/dl)	201,43±104,83 [b]	193,90±91,69 [b]	0,757 [d]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Hastaların EKG parametreleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde; RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), TPe (mm), TPe (ms), TPe/QT ve TPe/QTc değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 13)

Tablo 13. Hastaların cinsiyete göre EKG parametrelerinin karşılaştırılması

	Erkek Hastalar (n=35)	**Kadın Hastalar (n=32)**	**p**
RR (mm)	20,80 [18,50-21,50] [a]	19,87 [18,42-21,42] [a]	0,485 [c]
RR (ms)	832 [740-860] [a]	795 [737-857] [a]	0,485 [c]
QT (mm)	10 [9,40-11] [a]	9,87 [9,02-10,37] [a]	0,181 [c]
QT (ms)	400 [376-440] [a]	395 [361-415] [a]	0,181 [c]
QTc (ms)	443 [404,40-482,40] [a]	441,50 [408,75-474,62] [a]	0,856 [c]
TPe (mm)	2,60 [2,25-3,00] [a]	2,70 [2,32-3,00] [a]	0,890 [c]
TPe (ms)	104 [90-120] [a]	107,85 [86-120] [a]	0,655 [c]
TPe/QT	0,28 [0,22-0,30] [a]	0,26 [0,23-0,30] [a]	0,930 [c]
TPe/QTc	0,23 [0,20-0,28] [a]	0,23 [0,20-0,27] [a]	0,875 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test.

Tablo 14'te hastaların EKG parametreleri ile yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki korelasyon analiz sonuçları gösterilmiştir.

Hastaların yaşları ile RR (mm) ve RR (ms) değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p > 0,05$). (Tablo 14)

Hastaların yaşları ile QT (mm), QT (ms), QTc (ms), TPe/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon; TPe (mm), TPe (ms) ve TPe/QT değerleri arasında ise negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p > 0,05$). (Tablo 14)

Hastaların vücut ağırlığı ile TPe/QT ve TPe/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon; RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), TPe (mm) ve TPe (ms) değerleri arasında ise negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p > 0,05$). (Tablo 14)

Hastaların vücut kitle indeksi ile TPe (ms), TPe/QT ve TPe/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon; RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms) ve

TPe (mm) değerleri arasında ise negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p > 0,05). (Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların EKG parametreleri ile yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arasındaki korelasyon analizi

	Yaş		**Vücut Ağırlığı**		**Vücut Kitle İndeksi**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
RR (mm)	0,162	0,190 [a]	-0,091	0,466 [a]	-0,124	0,317 [a]
RR (ms)	0,162	0,190 [a]	-0,091	0,466 [a]	-0,124	0,317 [a]
QT (mm)	0,090	0,471 [a]	-0,076	0,538 [a]	-0,101	0,416 [a]
QT (ms)	0,090	0,471 [a]	-0,076	0,538 [a]	-0,101	0,416 [a]
QTc (ms)	0,058	0,641 [a]	-0,072	0,560 [a]	-0,097	0,437 [a]
TPe (mm)	-0,006	0,958 [a]	-0,074	0,554 [a]	-0,073	0,557 [a]
TPe (ms)	-0,039	0,753 [a]	-0,008	0,949 [a]	0,023	0,851 [a]
TPe/QT - p	-0,094	0,450 [b]	0,082	0,510 [b]	0,062	0,620 [b]

a: Pearson Korelasyon, b: Spearman Korelasyon, r: Korelasyon katsayısı.

Tablo 15'te hastaların EKG parametreleri ile HbA1c ve glukoz düzeyleri arasındaki korelasyon analiz sonuçları gösterilmiştir.

Hastaların HbA1c düzeyleri ile EKG parametrelerinden RR (mm), RR (ms), QTc (ms), TPe (mm), TPe (ms), TPe/QT ve TPe/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon; QT (mm) ve QT (ms) değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak bu korelasyonların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). (Tablo 15)

Hastaların glukoz düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), TPe (mm), TPe (ms) ve TPe/QT değerleri arasında pozitif korelasyon; QT (mm), QT (ms) ve QTc (ms) değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu ilişkilerden yalnızca TPe/QTc

ile glukoz düzeyi arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0,012**). (Tablo 15)

Tablo 15. Hastaların EKG parametreleri ile HbA1c ve glukoz düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

	HbA1c		**Glukoz**	
	r	**p [a]**	**r**	**p [a]**
RR (mm)	0,013	0,917	0,038	0,760
RR (ms)	0,013	0,917	0,038	0,760
QT (mm)	-0,056	0,653	-0,024	0,847
QT (ms)	-0,056	0,653	-0,024	0,847
QTc (ms)	0,044	0,723	-0,021	0,864
TPe (mm)	0,093	0,453	0,235	0,056
TPe (ms)	0,091	0,465	0,172	0,163
TPe/QT	0,133	0,283	0,204	0,098
TPe/QTc	0,184	0,136	**0,304**	**0,012 ***

a: Spearman Korelasyon, r: Korelasyon katsayısı. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların lökosit, lenfosit, monosit, hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 16)

SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların nötrofil ve eritrosit düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı (**p<0,05**). (Tablo 16)

SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların nötrofil ve eritrosit düzeylerinde artış saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,045, p=0,038**). (Tablo 16)

Tablo 16. SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

	SGLT2-i tedavisi öncesi	**SGLT2-i tedavisi sonrası**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	7,74±1,56 [a]	7,95±1,55 [a]	0,163 [b]
Nötrofil (10^3/µL)	4,97±1,40 [a]	5,29±1,32 [a]	**0,045** [b,*]
Lenfosit (10^3/µL)	2,33±0,97 [a]	2,47±1,18 [a]	0,062 [b]
Monosit (10^3/µL)	0,50±0,17 [a]	0,50±0,19 [a]	0,913 [b]
Eritrosit (10^6/µL)	4,64±0,75 [a]	4,72±0,76 [a]	**0,038** [b,*]
Hemoglobin (gr/dl)	13,95±1,29 [a]	14,10±1,43 [a]	0,088 [b]
Hematokrit (%)	41,69±3,90 [a]	41,96±3,87 [a]	0,242 [b]
Trombosit (10^3/µL)	252,33±72,03 [a]	250,51±70,23 [a]	0,778 [b]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Paired Sample Test. *: İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların ALT, AST, glukoz, kreatinim, sodyum, potasyum, TSH, serbest T4, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 17)

SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların HbA1c ve üre düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptandı (**p<0,05**). (Tablo 17)

SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların HbA1c düzeylerinde azalma saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001**). (Tablo 17)

SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların üre düzeylerinde artış saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,023**). (Tablo 17)

Tablo 17. SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	SGLT2-i tedavisi öncesi	**SGLT2-i tedavisi sonrası**	**p**
ALT (IU/L)	20,60 [12,60-26,90] [a]	18 [12,80-24,10] [a]	0,115 [c]
AST (IU/L)	16,70 [12,10-22,40] [a]	15,10 [12,70-18,70] [a]	0,246 [c]
HbA1c (%)	8,40 [7,20-9,90] [a]	7,70 [6,80-8,60] [a]	**<0,001 [c,*]**
Glukoz (mg/dl)	155 [106-201] [a]	145 [98-191] [a]	0,399 [c]
Üre (mg/dl)	31 [26-39] [a]	33 [28-46] [a]	**0,023 [c,*]**
Kreatinin (mg/dl)	0,80 [0,68-0,90] [a]	0,80 [0,70-0,89] [a]	0,784 [c]
Sodyum (mEq/L)	139 [137-141] [a]	139 [137-141] [a]	0,188 [c]
Potasyum (mEq/L)	4,47±0,42 [b]	4,49±0,47 [b]	0,629 [d]
TSH (mIU/L)	1,69 [1,18-2,49] [a]	1,50 [1,17-2,40] [a]	0,522 [c]
Serbest T4 (ng/dl)	1,25 [1,13-1,34] [a]	1,23 [1,09-1,31] [a]	0,623 [c]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	43,35±10,75 [b]	44,24±10,78 [b]	0,123 [d]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	110,89±46,07 [b]	102,75±35,27 [b]	0,081 [d]
Total Kolesterol (mg/dl)	193,56±52,44 [b]	185,31±41,46 [b]	0,240 [d]
Trigliserid (mg/dl)	197,83±98,10 [b]	191,49±98,10 [b]	0,501 [d]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Wilcoxon Test, d: Paired Sample Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), TPe (mm), TPe (ms), TPe/QT ve TPe/QTc değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 18)

Tablo 18. SGLT2-i tedavisi sonrası hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırılması

	SGLT2-i tedavisi öncesi	**SGLT2-i tedavisi sonrası**	**p**
RR (mm)	20,50 [18,50-21,50] [a]	20,50 [18,50-21,80] [a]	0,888 [c]
RR (ms)	820 [740-860] [a]	820 [740-864] [a]	0,827 [c]
QT (mm)	10 [9,20-10,50] [a]	10,20 [9,40-11] [a]	0,427 [c]
QT (ms)	400 [368-420] [a]	400 [370-440] [a]	0,671 [c]
QTc (ms)	443 [406-480] [a]	444,10 [411,20-480] [a]	0,680 [c]
TPe (mm)	2,60 [2,30-3,00] [a]	2,50 [2,10-3,20] [a]	0,304 [c]
TPe (ms)	104 [90-120] [a]	100 [80-128] [a]	0,491 [c]
TPe/QT	0,26±0,05 [b]	0,26±0,07 [b]	0,767 [d]
TPe/QTc	0,23 [0,20-0,27] [a]	0,23 [0,18-0,27] [a]	0,449 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Wilcoxon Test, c: Paired Sample Test.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda Tip 2 diyabet tedavisinde önemli bir yere sahip olan SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı giderek artmaktadır (1, 60, 61). Diyabetin kardiyovasküler hastalıklarla yakın ilişkisi uzun süredir bilinmekte olup, bu hasta grubunda kardiyak mortalite ve morbidite oranları yüksektir (14, 15, 18). Kardiyovasküler faydalarıyla ön plana çıkan SGLT-2 inhibitörlerinin, kalp yetmezliği ve aterosklerotik olaylar üzerine olumlu etkileri çok sayıda klinik çalışmada gösterilmiştir (4, 5, 10, 12, 13). Bununla birlikte, bu ilaçların kardiyak elektriksel aktivite ve aritmi gelişimi üzerine etkileri halen araştırılmaya devam etmektedir (6, 7). Son yıllarda ventriküler aritmi riskini değerlendirmede EKG parametrelerinden Tp-e, QT ve düzeltilmiş QT (QTc) aralıkları ile Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri sıkça kullanılmaktadır (65, 66, 69, 73, 74). Biz de çalışmamızda, SGLT-2 inhibitörü kullanan bireylerde bu parametreleri inceleyerek, söz konusu ilaçların Tip 2 diyabet hastalarında aritmojenik etki üzerine olası etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü kullanan hasta grubu, 32'si (%47,8) kadın ve 35'sı (%52,2) erkek olmak üzere toplam 67 kişiden oluşmaktadır. Grubun yaş ortalaması 58,15±10,61 yıldır.

Çalışmamızda, bireylerin %89,4'inde (n=60) bir veya daha fazla komorbid hastalık tespit edilmiştir. En sık görülen komorbid hastalıklar sırasıyla dislipidemi (%74,6; n=50), hipertansiyon (%70,1; n=47), astım (%11,9; n=8), olarak kaydedilmiştir. Wu ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada, SGLT-2 inhibitörü kullanan Tip 2 DM hastalarının %74,5'inde hipertansiyon, %66,7'sinde hiperlipidemi, saptanmıştır (75). Benzer şekilde, İnci ve ekibinin ülkemizde yapmış olduğu bir araştırmada da Tip 2 diyabetli bireylerde kardiyometabolik risk faktörlerinin yüksek oranda görüldüğü ve bu faktörlerin kardiyak elektriksel aktivite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (76). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hastaların %89,4'ünde en az bir komorbid hastalık bulunmuş olup, en sık görülenler dislipidemi (%74,6) ve hipertansiyon (%70,1) olarak kaydedilmiştir. Literatürde yapılan sistematik derlemelerde de Tip 2 diyabet hastalarında hipertansiyon ve dislipideminin en sık eşlik eden komorbiditeler olduğu,

bunların da kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli risk faktörleri arasında yer aldığı bildirilmektedir (1,2,6,11).

Çalışmamızda erkek hastaların boy ortalaması kadın hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p<0,001). Öte yandan, kadın hastaların vücut kitle indeksi değerleri erkek hastalara göre anlamlı derecede daha yüksektir. (p=0,032). TURDEP 2 ulusal saha çalışmasında genel erişkin popilasyonda kadınlarda vücut kitle indeksi erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. (45). TEMD tarafından yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, Tip 2 diyabetli erişkin bireylerin yaklaşık %90'ının fazla kilolu veya obez olduğu bildirilmiştir. Ayrıca obezite sıklığının kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, kadın T2DM hastalarının %66,2'sinde obezite saptanırken, erkeklerde bu oranın daha düşük olduğu belirtilmiştir (21). Birleşik Krallık'ta General Practice Research Database (GPRD) verileri kullanılarak yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, 84.633 yeni tanı Tip 2 DM hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada, kadınların diyabet tanısını erkeklere kıyasla daha yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerinde aldıkları, ayrıca yaş ile VKİ arasındaki ilişkinin kadınlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır (77). Güney Kore'de yapılan Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (KNHANES) verilerinin analizinde, Tip 2 diyabet hastalarının demografik ve metabolik özellikleri değerlendirilmiştir. Çalışmada kadınların, erkeklere kıyasla daha yüksek vücut kitle indeksine sahip oldukları saptanmıştır (78). Elde edilen bulgular, kadın hastalarda VKİ'nin erkeklere göre daha yüksek bulunmasıyla literatürle uyum göstermektedir. Bu durum, Tip 2 diabetes mellitus tanısı alan kadınlarda yüksek vücut kitle indeksinin daha belirgin bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda EKG parametreleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında; RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, Balamurugesan ve ark.'nın yapmış olduğu araştırmada, Tip 2 diyabet tanısı olan bireylerde QTc ile QT aralıklarının kadın ve erkeklerde benzer olduğu, uzamış QTc prevalansının ise cinsiyete göre farklılaşmadığı bildirilmiştir (78). Aburisheh ve ekibinin gerçekleştirdiği başka bir araştırmada da Tip 2 diyabet tanılı bireylerde QT uzaması sık görülmekle birlikte, cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı rapor edilmiştir (80). Ayrıca,

Tokatlı ve ark. Tip 2 diyabetli bireylerde Tp-e intervali ve Tp-e/QT ile Tp-e/QTc değerlerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu, ancak cinsiyetler arasında bu parametrelerde belirgin bir farklılık saptanmadığını ortaya koymuştur (79). Jani ve ark. ise Tip 2 diyabet hastalarında ventriküler repolarizasyon dispersiyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, cinsiyetin anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmiştir (80). Bu sonuçlar, çalışmamızda elde edilen erkek ve kadın cinsiyet arasında aritmojenik parametreler açısından fark bulunmaması bulgumuz ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda yaş, vücut ağırlığı ve VKİ ile Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Benzer biçimde, Tokatlı ve ark. tarafından Tip 2 diyabetli hastalarda ventriküler repolarizasyon belirteçlerinin incelendiği çalışmada da Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc ile yaş, VKİ, kan basıncı ve cinsiyet arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiş; repolarizasyon heterojenitesinin bu temel klinik değişkenlerden bağımsız seyredebileceği vurgulanmıştır (9). Balamurugesan ve ekibinin diyabetik erişkinlerde yapmış olduğu bir araştırmada ise QTc değerleri kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark göstermemiş; yazarlar cinsiyetin bu aralıklarda belirgin bir etkisi olmadığını bildirmiştir (79). Ayrıca, Aburisheh ve ark. tarafından yürütülen geniş ölçekli bir seride QTc uzamasının başlıca belirleyicilerinin eşlik eden kardiyovasküler hastalık ve ilaç kullanımı (özellikle loop diüretikler) olduğu; QTc'si uzamış grupta yaş ve VKİ değerlerinin daha yüksek bulunmasına rağmen çok değişkenli modellerde esas belirleyici faktörlerin komorbiditeler ve ilaç kullanımı olduğu rapor edilmiştir (81). Bu bulgular, yaş ve VKİ ile QTc arasındaki korelasyonların klinik açıdan zayıf ya da çok değişkenli analizlerde yok sayılabilir olduğunu düşündürmektedir. Oysa fizyopatolojik olarak, yaşla birlikte miyokardiyal fibrozis, iyon kanalı fonksiyonlarında azalma ve otonom sinir sistemi değişikliklerine bağlı olarak repolarizasyon süresinde (QT ve Tp-e aralıklarında) hafif uzama; artan vücut kitle indeksiyle de ventriküler duvar gerilimi ve otonom dengesizlik aracılığıyla QT ve QTc değerlerinde artış beklenmektedir.

Çalışmamızda açlık kan glukoz düzeyleri ile TPe/QTc oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p=0,012). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da açlık kan glukoz düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), TPe (mm), TPe (ms) ve TPe/QT

değerleri arasında pozitif korelasyon; QT (mm), QT (ms) ve QTc (ms) değerleri arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır. Literatürde de benzer sonuçlar mevcuttur. Örneğin, Tokatlı ve ekibi Tip 2 diyabetli hastalarda glukoz düzeyleri yükseldikçe Tp-e aralığı, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinin anlamlı biçimde arttığını göstermiştir (9). Benzer şekilde, Ninkovic ve ekibi Tip 2 diyabetli bireylerde glisemik denge bozuldukça QTc ve QT dispersiyonunun arttığını, bunun da aritmojenik riski yükselttiğini bildirmiştir (82). Bu bulgular, hipergliseminin ventriküler repolarizasyon heterojenitesini artırarak elektriksel instabiliteye zemin hazırlayabileceğini ve dolayısıyla kötü glisemik kontrolün aritmi riskini güçlendiren önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, SGLT2 inhibitörlerinin glisemik kontrolü iyileştirmeleri, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltmaları ve kardiyak iyon kanalları üzerinde dolaylı düzenleyici etkiler göstermeleri sayesinde, repolarizasyon parametreleri üzerindeki olumsuz glukoz etkilerini hafifletebilecekleri düşünmekteyiz.

Çalışmamızda HbA1c düzeyleri ile EKG parametrelerinden RR, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif; QT ve QT (ms) değerleri arasında ise negatif korelasyon saptanmış, ancak bu ilişkilerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde de benzer sonuçlar mevcuttur. Örneğin, Aburisheh ve ark. tip 2 diyabetli hastalarda QT uzamasının risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada, HbA1c düzeyleri ile QTc arasında zayıf fakat istatistiksel olarak anlamsız ilişkiler rapor etmişlerdir (81). Bununla birlikte, literatürde HbA1c ile repolarizasyon göstergeleri arasında anlamlı pozitif ilişkiler bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, Tokatlı ve ekibi Tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c ve glukoz düzeyleri ile Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (9). Benzer şekilde, Ninkovic ve ark. HbA1c düzeyleri ile QTc arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğunu, HbA1c arttıkça QTc'nin uzadığını bildirmiştir (82). Ayrıca, Jani ve ark. QTc uzamasının glisemik kontrol bozukluğu ile ilişkili olduğunu, HbA1c yüksek olan bireylerde repolarizasyon süresinin anlamlı şekilde uzadığını belirtmişlerdir (80). Bizim çalışmamız glukoz düzeyleri ile repolarizasyon parametreleri arasında anlamlı ilişkiler bulunmasına karşın, HbA1c değerleri ile benzer bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, HbA1c'nin ortalama glisemiyi uzun dönemde (yaklaşık 2–3 ay) yansıtan bir belirteç olmasına karşılık, aritmojenik risk

parametrelerinin daha çok akut ya da kısa dönem glisemik dalgalanmalardan etkilenmesi ile açıklanabilir. Anlık veya güncel glukoz değişimlerinin ventriküler repolarizasyon üzerinde doğrudan elektrofizyolojik etkiler oluşturabileceği; buna karşın HbA1c'nin bu geçici dalgalanmaları yeterince yansıtamaması nedeniyle istatistiksel bir ilişki ortaya çıkmamış olabilir. Ayrıca hasta popülasyonumuzun sınırlı büyüklüğü, HbA1c'nin repolarizasyon parametreleriyle olası zayıf korelasyonunun saptanmasını engellemiş olabilir. Öte yandan, bazı çalışmalarda tokluk kan glukoz düzeylerinin kardiyovasküler olaylar için açlık glukozu veya HbA1c'den daha güçlü bir belirleyici olduğu, aynı HbA1c değerlerine sahip bireylerde bile glisemik dalgalanmaların farklılık gösterebildiği ve bu değişkenliğin vasküler hasar riskini artırabileceği bildirilmektedir (83). Bu bulgular, aritmojenik risk değerlendirmelerinde yalnızca uzun dönem glisemik kontrolün değil, kısa dönem glisemik dalgalanmaların da dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda SGLT2-i tedavisi sonrası lökosit, lenfosit, monosit, hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmazken, nötrofil ve eritrosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (p=0,045 ve p=0,038). Literatürde de özellikle eritrosit parametreleri açısından benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Fitchett ve ark. (2018) SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler etkilerini inceledikleri çalışmalarında, hematolojik parametreler içinde eritrosit ve hematokrit düzeylerinde anlamlı artış olduğunu bildirmiştir (12). Benzer şekilde, Heerspink ve ark. (2016) kanagliflozin tedavisi altında diyabetik hastalarda hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde belirgin artış saptamışlardır (62). Ayrıca, Liu ve Wang (2019) SGLT2 inhibitörlerinin eritropoezi uyararak eritrosit sayısını artırabileceğini vurgulamışlardır (6). Eritrosit artışının temel mekanizmasının, SGLT2 inhibitörlerinin renal proksimal tübüllerde glukoz ve sodyum geri emilimini azaltması sonucu gelişen renal hipoksi-indüklenebilir faktör (HIF) aktivasyonu aracılığıyla eritropoietin sentezinin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Artan eritropoietin üretimi kemik iliğinde eritropoezi uyararak eritrosit, hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde yükseliş ile sonuçlanmaktadır (6, 12, 62). Ayrıca, SGLT2 inhibitörlerinin plazma volümünü azaltarak hemokonsantrasyona yol açması da bu artışa katkıda bulunabilir. Eritrosit sayısındaki

yükselişin, dokulara oksijen taşınmasını artırarak kardiyovasküler koruyuculuğun önemli mekanizmalarından birini oluşturduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda SGLT2 inhibitörü tedavisi sonrası hastaların HbA1c düzeylerinde beklenti dahilinde anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$). Literatürde de benzer şekilde, geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerde SGLT2 inhibitörlerinin HbA1c üzerinde belirgin düşürücü etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Zinman ve ark. (2015) empagliflozin tedavisi alan Tip 2 diyabetli hastalarda HbA1c'nin plaseboya kıyasla anlamlı şekilde azaldığını bildirmiştir (5). Perkovic ve ark. (2019) da kanagliflozin ile yürütülen CREDENCE çalışmasında HbA1c'deki düşüşün kardiyovasküler ve renal faydalarla paralellik gösterdiğini rapor etmişlerdir (10). Ayrıca, Fitchett ve ark. (2018) ve Rosenstock ve Januszewski (2018) tarafından yapılan derlemelerde, HbA1c azalmasının SGLT2 inhibitörlerinin glisemik etkinliğinin temel bulgularından biri olduğu vurgulanmıştır (12, 61). Bu sonuç, DeFronzo ve ark. (2018) tarafından ortaya konulan SGLT2 inhibitörlerinin glukoz metabolizması üzerindeki etkileriyle de biyolojik olarak tutarlıdır (45). Güncel uluslararası kılavuzlar da SGLT2 inhibitörlerini HbA1c düşürmede etkili ve güvenilir ajanlar arasında önermektedir (20, 21). Bulgularımız bu verilerle bekletin dahilinde paralellik göstermekte olup, SGLT2 inhibitörlerinin glisemik kontrolü iyileştirici etkilerini desteklemektedir.

Çalışmamızda SGLT2 inhibitörü tedavisi sonrası hastaların kreatinin düzeyinde anlamlı bir farklılık saptanmamış olup üre düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0,023$). Literatürde de benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Wanner ve ark. (2016) empagliflozin tedavisi sonrası renal hemodinamik adaptasyonun bir sonucu olarak üre ve kreatinin düzeylerinde başlangıçta artış görülebildiğini, bunun ise uzun dönemde renal koruyuculuk ile birlikte seyrettiğini bildirmiştir (63). Heerspink ve ark. (2016) kanagliflozin ile yürüttükleri çalışmada benzer şekilde tedavi başlangıcında üre ve kreatinin değerlerinde hafif yükselişler gözlediklerini, ancak bunun ilacın renal faydalarıyla çelişen bir bulgu olmadığını vurgulamışlardır (62). Bu bulgu, SGLT2 inhibitörlerinin farmakodinamik etkileriyle uyumlu görünmektedir. SGLT2 inhibitörü tedavisi ile artan glukozüri ve natriürezis, beraberinde ozmotik diüreze yol açmakta; intravasküler volüm azalması nedeniyle glomerüler filtrasyon hızında geçici düşüşler meydana gelmektedir. Bu hemodinamik

değişiklikler, serum üre konsantrasyonlarında artışa katkıda bulunabilmektedir (8, 62, 63). Bu nedenle, çalışmamızda üre düzeylerinde gözlenen artışın SGLT2 inhibitörlerinin erken dönemdeki hemodinamik etkilerini yansıttığı, ancak uzun dönemde klinik açıdan olumsuz sonuçlar doğurmasının beklenmediği düşünülmektedir. Buna karşın kreatinin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olması, çalışmamızda kretinindeki geçici yükselişin minimal düzeyde kalması ve tedavi süresinin erken dönemini kapsamasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda SGLT2-i tedavisi sonrası RR, QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Literatürde de benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Örneğin, Balamurugesan ve ark. diyabetik hastalarda SGLT2-i tedavisinin QTc üzerine etkilerini değerlendirmiş ve QTc değerlerinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (79). Benzer şekilde, Aburisheh ve ark. tip 2 diyabetli bireylerde QT uzamasının risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında, SGLT2-i tedavisinin QTc süresinde bağımsız bir değişiklik oluşturmadığını rapor etmişlerdir (81). Ancak bazı çalışmalar farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Wu ve ark. geniş bir ulusal kohort çalışmasında, SGLT2 inhibitörlerinin yeni başlangıçlı aritmi riskini azalttığını bildirmiştir; bu etki, repolarizasyon parametreleri üzerinden olmasa da dolaylı olarak aritmojenik riskin modülasyonu ile ilişkili bulunmuştur (75). Bununla birlikte, SGLT2 inhibitörlerinin çok sayıda randomize kontrollü çalışmada tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve kardiyovasküler ölüm oranlarını anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir (5). Bu bulgular nedeniyle, SGLT2-i kardiyovasküler sistem üzerindeki faydalı etkilerinin yalnızca hemodinamik ve metabolik mekanizmalarla sınırlı kalmayıp, aritmojenik süreçler üzerinde de potansiyel koruyucu bir rolü olabileceğini düşünmüştük. Fakat çalışmamızda SGLT2-i tedavisinin EKG parametreleri üzerine etkiklerine yönelik anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum, hasta sayımızın görece sınırlı olması, takip süremizin kısa kalması ve tek merkezli bir tasarıma sahip olmamız ile ilişkili olabilir. Ayrıca, çalışmamızda kullanılan hasta grubunun komorbiditeleri, kullanılan eş zamanlı ilaçlar ve bazal aritmojenik risk profilleri literatürdeki büyük ölçekli çalışmalarla farklılık göstermiş olabilir. Bu nedenle, SGLT2 inhibitörlerinin repolarizasyon parametreleri üzerindeki olası etkilerini ortaya koyabilmek için daha

geniş örneklemli, çok merkezli ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜ YANLARI

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın belirli kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak, tek merkezli ve küçük örneklem büyüklüğü (n=67) nedeniyle sonuçlarımızın genellenebilirliği sınırlıdır. Ayrıca takip süresinin 6 ay ile sınırlı olması, SGLT2 inhibitörlerinin uzun dönem etkilerini ortaya koymaya yetmemektedir. Bunun yanında, EKG değerlendirmeleri tek bir zaman aralığında yapılmış olup holter veya ileri elektrofizyolojik yöntemler kullanılmaması diğer bir kısıtlılıktır.

Çalışmanın Güçlü Yanları:

Çalışmamızın literatürde, Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında SGLT2 inhibitörü tedavisinin aritmojenik etkileri üzerine etkilerini birden çok EKG parametresi kullanılarak, tedavi öncesi ve sonrası 6. ayda prospektif olarak inceleyen sınırlı çalışmalardandır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, tip 2 diyabet tanısı olan bireylerde SGLT2 inhibitörü tedavisinin elektrokardiyografik parametreler ile hematolojik, metabolik ve biyokimyasal göstergeler üzerindeki etkileri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Tip 2 diyabet yalnızca metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda kardiyak elektriksel iletim ve ventriküler repolarizasyonda değişikliklere yol açarak aritmi ve ani kardiyak ölüm riskini de artırabilmektedir. Bu bağlamda yürütülen çalışmamız, SGLT2 inhibitörlerinin diyabetik bireylerde kardiyak repolarizasyon parametreleri üzerindeki etkilerini inceleyerek, bu ilaçların aritmojenik etki üzerine olası etkileri konusunda dikkat çekici bulgular sunmuştur.

Çalışmamızda SGLT2 inhibitörü tedavisi alan Tip 2 diyabetli bireylerde EKG parametreleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında; RR, QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri açısından erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda açlık kan glukoz düzeyleri ile TPe/QTc oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p=0,012). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da açlık kan glukoz düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), TPe (mm), TPe (ms) ve TPe/QT değerleri arasında pozitif korelasyon; QT (mm), QT (ms) ve QTc (ms) değerleri arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda HbA1c düzeyleri ile EKG parametrelerinden RR, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif; QT ve QT (ms) süreleri arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır ancak bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda Tip 2 diyabet erişkinlerin SGLT2-i tedavisi başlangıcından önceki ve altıncı ay kontrolündeki EKG değerlerini karşılaştırarak gerçekleştirdiğimiz analizde, RR, QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık.

Sonuç olarak, çalışmamızda Tip 2 diyabetli bireylerde SGLT2 inhibitörü tedavisinin QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc gibi elektrokardiyografik

repolarizasyon parametreleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Açlık kan glukoz düzeyi ile Tp-e/QTc değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Buna karşın, HbA1c düzeyleri ile çeşitli repolarizasyon parametreleri arasında korelasyonlar gözlenmiş olsa da bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, aynı HbA1c düzeyine sahip bireylerde anlık kan glukozunun farklı seyir gösterebileceğini ve kısa dönem glisemik dalgalanmaların diyabette aritmojenik risk açısından belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. SGLT2 inhibitörü tedavisi öncesi ve sonrası QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc gibi elektrokardiografik repolarizasyon parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte mevcut çalışmalar, SGLT2 inhibitörlerinin hem kardiyovasküler mortaliteyi hem de genel mortalite oranlarını azaltabileceğini göstermiştir. Bu etkinin mekanizması hala net değildir, SGLT2 inhibitörlerinin metabolik ve aterosklerotik olumlu etkilerin yanında kardiyak elektriksel aktivite üzerine de olumlu etkileri olabilir. Söz konusu ilişkinin daha kesin biçimde açıklığa kavuşturulabilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli, uzun süreli ve elektrofizyolojik temelli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Layton AT, Vallon V. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibition in diabetes and chronic kidney diseases. Acta Physiol (Oxf). 2018;222(4):e13050.

2. Kansara A, Mubeen F, Shakil J. SGLT2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and heart disease: a literature review. Methodist Debakey Cardiovasc *J.* 2022;18(4):62–72.

3. Layton AT, Vallon V. Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2020;75(9):1056–1058.

4. Davies MJ, D'Alessio DA, Frías JP. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: results of the CANVAS Program. Lancet. 2018;391(10131):851–860.

5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–2128.

6. Liu J, Wang L. SGLT2 inhibitors in the management of cardiovascular disease: current status and future perspectives. Heart Fail Rev. 2019;24(6):831–838.

7. Lamarca F, Valls J. SGLT2 inhibitors and the cardiovascular effects: the evidence. Endocr Res. 2017;42(2):92–102.

8. The EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(7):671–684.

9. Tokatli A, Kiliçaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Metab (Seoul). 2016;31(1):105–112.

10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(23):2295–2306.

11. Kritchevsky SB, Rogers MA. SGLT2 inhibitors and cardiovascular protection in type 2 diabetes: beyond glycemic control. J Clin Med. 2017;6(4):1–13.

12. Fitchett D, Inzucchi SE, Kosiborod M. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol. 2018;72(4):421–430.

13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995–2008.

14. American Diabetes Association. Standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl 1):S1–S174.

15. 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.

16. Age-related trends in the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(12):2215–2222.

17. Gregg EW, Cheng YJ, Narayan KMV, Thompson TJ, Williamson DF. Sex differences in the prevalence and risk factors for diabetes. Diabetes Care. 2007;30(10):2549–2555.

18. Alhyas L, McKay A, Balasanthiran A, Majeed A. Diabetes mellitus in the Middle East: an overview. East Mediterr Health J. 2012;18(12):1209–1216.

19. Chan JCN, Zhang Y, Ning G. The epidemiology of diabetes in the Asia-Pacific region. Int J Epidemiol. 2009;38(4):913–919.

20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S116–S152.

21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları; 2024. pp. 61–157.

22. Grarflund D, Eriksson JG, Groop L. Genetic susceptibility to type 2 diabetes: new insights and implications. Diabetologia. 2017;60(8):1376–1385.

23. Mahajan A, Wessel J, Willems SM. Genome-wide trans-ethnic meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. Nat Genet. 2018;50(11):1537–1545.

24. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R. Meta-analysis of genome-wide association data identifies 18 new risk loci for type 2 diabetes. Nature. 2008;453(7193):944–947.

25. Bouchard C. Environmental influences on gene-environment interactions in the etiology of obesity and diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3659–3664.

26. Ingelsson E, McCarthy MI. Genetic studies of type 2 diabetes in humans. Curr Diab Rep. 2012;12(6):701–709.

27. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P. Common variants in the KCNJ11 and TCF7L2 genes and increased risk of type 2 diabetes. Nat Genet. 2007;39(8):951–953.

28. Purnell JQ. Epidemiology of type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016;45(4):753–771.

29. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. J Clin Invest. 2007;117(1):24–32.

30. DeFronzo RA. The ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes. Diabetes. 2009;58(4):773–795.

31. 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.

32. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in type 2 diabetes: role of adipose tissue and the liver. Diabetes. 2003;52(12):327–335.

33. Boden G. Effects of free fatty acids and insulin resistance. Curr Diab Rep. 2005;5(3):177–182.

34. 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.

35. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. pp. 1383–1446.

36 Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Diabetes Care. 2015;38(1):140–149.

37. Gaede P. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(6):580–591.

38. Ceriello A. The concept of "metabolic memory": is it relevant to clinical practice? Diabet Med. 2009;26(5):513–515.

39. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393–403.

40. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Diabetes Care. 2015;38(1):140–149.

41. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545–2559.

42. Duckworth W, Abraira C, Moritz T. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360(2):129–139.

43. Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Intern Med. 2010;170(17):1566–1575.

44. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care. 2009;32(1):193–203.

45. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zamboni V. The effect of SGLT2 inhibition on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(10):762–774

46. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas.* 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. pp. 10–30.

47. NCBI Bookshelf. Hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. Bethesda, MD: National Library of Medicine; 2020. pp. 1–24.

48. StatPearls. Lactic acidosis. Treasure Island, FL: National Center for Biotechnology Information; 2024. pp. 1–10.

49. Diabetes and vascular complications: pathophysiology and classification. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1123456.

50. Decoding diabetic kidney disease: a comprehensive review of pathogenesis and interconnected metabolic pathways. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1357924.

51. The role of oxidative stress in diabetic vascular endothelial dysfunction. Cardiovasc Diabetol. 2023;22(1):145.

52. Oxidative stress and diabetes mellitus: NADPH consumption in polyol pathway. MedNexus. 2023;5(2):87–96.

53. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education. Chapter 344: Diabetes Mellitus. 2013, pp. 2968–3009.

54. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis. *Diabetes.* 1995;44(4):369–374.

55. Hicks CW, Selvin E, Courville AB. Epidemiology of peripheral artery disease and risk of amputation in patients with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(12):135.

56. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005;366(9498):1719–1724.

57. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease (The EURODIALE Study). Diabetologia. 2008;51(5):747–755.

58. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001;414(6865):813–820.

59. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet.* 2010;376(9735):124–136.

60. Linden R, Finkelstein P. Mechanism of action of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(4):803–813.

61. Rosenstock J, Januszewski AS. A review of SGLT2 inhibitors and their role in treating type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(12):907–916.

62. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett D. Canagliflozin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2016;27(12):3481–3489.

63. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323–334.

64. Lilly LS. Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty. 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2016. pp. 285–330.

65. Türk Kardiyoloji Derneği. EKG'nin temel prensipleri. In: Kardiyoloji Uzmanlık Eğitim Kitabı. İstanbul: Türk Kardiyoloji Derneği Yayınları; 2020. pp. 2–18.

66. Houghton AR, Gray D. *EKG'yi Anlamak.* (E. Aslanger, çev.) 4th ed. İstanbul: EMA Tıp Kitabevi; 2015. pp. 2–18.

67. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. J Am Coll Cardiol. 2000;36(6):1749–1766.

68. Pye MP, Cobbe SM. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. Cardiovasc Res. 1992;26(8):740–750.

69. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J. Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. Am J Kidney Dis. 2002;39(4):834–842.

70. Castro Torres Y, Carmona Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. World J Clin Cases. 2015;3(8):705–720.

71. Sicouri S, Antzelevitch C. The role of M cells and the long QT syndrome in cardiac arrhythmias: simulation studies of reentrant excitations using a detailed electrophysiological model. Preprint. 2004. pp. 1–12.

72. Shimizu W, Antzelevitch C. The role of M cells and the long QT syndrome in ventricular arrhythmogenesis: electrophysiologic and pharmacologic approaches. J Cardiovasc Electrophysiol. 1999;10(10):1416–1428.

73. Gupta P, Patel C, Patel H. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. J Electrocardiol. 2008;41(6):567–574.

74. Furukawa Y, Magota K, Miura T, Ueda K, Abe Y, Kajiya T, et al. Circadian variation of beat-to-beat QT interval variability in patients with prior myocardial infarction and the effect of beta-blocker therapy. Pacing Clin Electrophysiol. 2006;29(4):479–486.

75. Wu VC-C, Lin Y-H, Chang C-H, Huang T-M, Chen S-W, Chu T-S, et al. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based cohort study. Front Cardiovasc Med. 2022;9:934193.

76. İnci SD, Özpelit E, Doğan M. The relationship between corrected QT interval and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute coronary syndrome. J Surg Med. 2021;5(6):567–572.

77. Pierce M, Keen H, Bradley C. Risk and onset of type 2 diabetes in women and men with obesity: prospective cohort study using UK General Practice Research Database. Diabetologia. 2012;55(6):1591–1600.

78. Choi YJ et al. Prevalence and management of diabetes in Korean adults: Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 1998–2005. Diabetes Care. 2009;32(11):2016–2020.

79. Balamurugesan K, Karthik S, Fredrick J. Comparison of heart rate variability, QTc, and JT interval between diabetic patients and healthy controls: role of gender and phases of menstrual cycle. Cureus. 2022;14(4):e24179.

80. Jani Y, Kamberi A, Xhunga S. The influence of type 2 diabetes and gender on ventricular repolarization dispersion in patients with sub-clinic left ventricular diastolic dysfunction. Am J Cardiovasc Dis. 2015;5(4):155–166.

81. Aburisheh K, Al-Bustami R, Alkhatib R, Obeidat H, Al-Omari A, Alsatari M, et al. Prevalence of QT prolongation and its risk factors in patients with type 2 diabetes. BMC Endocr Disord. 2023;23(1):50.

82. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2016;12:153–160.

83. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. Diabetes Care. 2011;34(10):2233–2237.

84. Mananje SR. QT-prolongation as an indicator of complications in malaria. Malays J Diabetes Endocrinol. 2017;5(1):60–63.