T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDULHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN HEMOGRAM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE BU ETKİNİN HBA1C İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

Dr. Çağatay ÖZDEM

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDULHAMİD HAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN HEMOGRAM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE BU ETKİNİN HBA1C İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

Dr. Çağatay ÖZDEM
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Musa SALMANOĞLU
Tez Eş Danışmanı: Uzm. Dr. Mustafa Can ŞENOYMAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜRLER

Tez yazma sürecimin her aşamasında bilgi birikimi ve akademik rehberliği ile bana yol gösteren saygıdeğer klinik şefimiz ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Musa SALMANOĞLU'na,

Harika enerjisi, şık giyimi ve bilgi birikimi ile bize her zaman yardımcı olan, geç de olsa kendisiyle tanıştığıma ve beraber çalıştığıma memnuniyet duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Memnune Sena ULU'ya,

Asistanlığımda bana her konuda yol gösteren, her yönüyle örnek olan, yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Mustafa Can ŞENOYMAK'a,

Mesleki hayatım boyunca çok kıymetli bilgileriyle, etik yaklaşımlarıyla bana hekimlik sanatını öğreten Prof. Dr. Mustafa KAPLAN, Prof. Dr. Alpaslan ÖZGÜN, Prof. Dr. Kürşat KAPTAN, Prof. Dr. Gülizar ŞAHİN, Doç. Dr. Mahmut GÖK'e,

Düşünceleri, davranışları ve çalışkanlığıyla her yönüyle kendine özgün olan, güzel anılar paylaştığım saygıdeğer Uzm. Dr. Özgür ÖLMEZ, Uzm. Dr. Hakkı Çetinkaya'ya,

Asistanlıkta zorlukları beraber aştığımız, asla kendimi yalnız hissettirmeyen, hayatı sarı lacivert renklendiren biricik eşkıdemlerim Dr. Büşra GÜLLÜCE ve Dr. Emine SINLIK'a, varlığıma katlanan Dr. Raghad ALOBEİD'e ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez de dahil olmak üzere her zaman yanımda olan saygıdeğer bilirkişi Çağrı YONGA'ya

Meslek hayatımı, maceralarımı, her şeyimi paylaştığım kıdemli aile hekimi Osman KARAYİĞİT'e,

Yük taşıma işlerinde ve kişisel güvenliğimde bana yardımcı olan raylı sistemler uzmanı Saim Cahit ŞAHİN'e

Hayatımın her anında bana destek olan, beni olduğum gibi seven, her zaman sevgisini ve varlığını hissettiğim ikiz kardeşim Uzm. Dr. Gizem ÖZDEM, ağabeyim Alper ÖZDEM, sevgili annem Hüsniye ÖZDEM, babam Selehaddin ÖZDEM'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Çağatay ÖZDEM

İstanbul -2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER i
SİMGELER VE KISALTMALAR iii
TABLOLAR LİSTESİ v
ŞEKİLLER TABLOSU vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. DİABETES MELLİTUS 3
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı ve Epidemiyolojisi 3
2.1.2. Diabetes Mellitus Sınıflaması 3
2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 4
2.1.2.1.1. Immun-kaynaklı Tip Diabetes Mellitus 4
2.1.2.1.2. İdiyopatik Diabetes Mellitus 4
2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 4
2.1.2.3. Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri 5
2.1.2.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus 5
2.1.3. Patogenez 8
2.1.4. Diabetes Mellitus Tanısı 8
2.2. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI 9
2.2.1. Diyabetin akut komplikasyonları 10
2.2.2. Diyabetin kronik komplikasyonları 13
2.3. DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ 17
2.4. GÜNÜMÜZDE DİABETES MELLİTUS TEDAVİ VE TAKİBİNE YAKLAŞIM 28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 32
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇ 50
7. KAYNAKLAR 51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADA : Amerikan Diyabet Birliği
AGE : Glikasyon Son Ürünleri
AMP : Adenozin Monofosfat
ARB : Anjiyotensin Reseptör Blokörü
ATP : Adenozin Trifosfat
BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu
BASO : Bazofil
BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı
CREDENCE : Kanagliflozin ve Yerleşik Nefropatili Diyabetli Böbrek Olayları Klinik Değerlendirmesi
DAPA-CKD : Dapagliflozin ve Kronik Böbrek Hastalığında Olumsuz Sonuçların Önlenmesi
DM : Diabetes Mellitus
DNA : Deoksiribonükleikasit
DKA : Diyabetik Ketoasidoz
EKG : Elektrokardiyogram
EOS : Eozinofil
GAD : Glutamik asit dekarboksilaz
GFR : Glomeruler Filtrasyon Hızı
GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptid-1
GLUT : Glikoz Taşıyıcıları
HbA1c : Glikolize Hemoglobin (hemoglobin a1c)
HCT : Hematokrit
Hgb : Hemoglobin
HHS : Hiperglisemik Hiperosmolar Durum
hPL : İnsan Plasental Laktojeni
ICAM : Hücre İçi Adhezyon Molekülü
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipid
LYM : Lenfosit

MCHC : Kırmızı Kan Hücrelerindeki Hemoglobinin Ortalama Konsantrasyon Değeri

MCV : Ortalama Eritrosit Hacmi

MODY : Gençlerde Görülen Yetişkin Tipi Diyabet

MON : Monosit

MPV : Ortalama Trombosit Hacmi

NAD : Nikotinamid Adenin Dinükleotid

NADH : İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid

NEU : Nötrofil

NPA : Nötral Protamin Aspart

NPH : Nötral Protamin Hagedorn

NPL : Nötral Protamin Lispro

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PCT : Prokalsitonin

PI3K : Fosfoinozitid 3-kinaz

PDW : Trombosit Dağılım Genişliği

PGH : Plasental Büyüme Hormonu

PLT : Platelet

PPAR- γ : Peroksizom Proliferasyon Aktivatör Reseptörleri Gamma

RAAS : Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Ras/MAP : Reseptör Protein

RBC : Kırmızı Kan Hücresi

RDW-SW : Kırmızı Kan Hücrelerinin Boyut Dağılımı

SGLT : Sodyum Glukoz Kotransporter

SGLT-1 : Sodyum Glukoz Kotransporter-1

SGLT-2 : Sodyum Glukoz Kotransporter-2

TGF-β : Tümor Gelişim Faktörü Beta

TIBC : Total Demir Bağlama Kapasitesi

UIBC : Ansatüre Demir Bağlama Kapasitesi

WBC : Beyaz Kan Hücresi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus Tiplerinin Etyolojik Sınıflaması 6
Tablo 2: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....8
Tablo 3: Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri 9
Tablo 4: Diyabetik Ketoasidoz Tanı Kriterleri(31) 11
Tablo 5: Hipoglisemi evreleme kriterleri 12
Tablo 6: Diyabetik Nefropati Evrelemesi.....14
Tablo 7: Kronik böbrek hastalığı sınıflandırması.....15
Tablo 8: Albuminüri derecelendirilmesi.....15
Tablo 9: İnsülin tipleri 25
Tablo 10: Tedavi şeması 29
Tablo 11: Demografik özellikler ile gruplar arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025).....34
Tablo 12: Birinci ölçüm laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 35
Tablo 13: İkinci ölçüm laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 38
Tablo 14: Birinci ve ikinci ölçüm laboratuvar bulguları arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 40
Tablo 15: Delta(Δ) değerleri laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 41
Tablo 16: Delta (Δ) Hb1Ac değeri ile diğer Delta (Δ) ölçüm laboratuvar değerleri arasındaki ilişki (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025).....43
Tablo 17: Delta (Δ) Hb1Ac değeri ile birinci ölçüm laboratuvar değerleri arasındaki ilişki (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025).....45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Diabetes Mellitusun Komplikasyonları 10
Şekil 2: Diyabetik nefropati gelişim mekanizması 14
Şekil 3: Sülfonilüre etki mekanizması 19
Şekil 4: Metformin etki mekanizması 20
Şekil 5: Thiazolidinedion etki mekanizması 21
Şekil 6: GLP-1 agonistleri etki mekanizması 22
Şekil 7: İnsülin döngüsü 24
Şekil 8: SGLT 1 ve SGLT-2 çalışma mekanizması 26
Şekil 9: Obezite-Diyabet ilişkisi 30
Şekil 10: Birinci ölçüm WBC değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 36
Şekil 11: Birinci ölçüm NEU değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 36
Şekil 12: Birinci ölçüm Monosit değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 37
Şekil 13: Birinci ölçüm ferritin değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 37
Şekil 14: Birinci ölçüm UIBC değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 37
Şekil 15: İkinci ölçüm MPV değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 39
Şekil 16: Delta (Δ) ölçüm UIBC değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar (Sultan 2. Abdulhamid Han E.A.H, 2025) 42

ÖZET

DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN HEMOGRAM PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE BU ETKİNİN HBA1C İLE KORELASYONUNUN ARAŞTIRILMASI: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

Amaç: Diabetes mellitus hiperglisemi ile karakterize, çoklu organ tutulumuna sebep olan ve kronik komplikasyonlara yol açan multifaktöriyel kronik bir hastalıktır. Diabetes mellitus tedavisinde SGLT-2 inhibitörleri renoprotektif, kardiyoprotektif etkileri nedeni ile sık tercih edilen tedavi seçeneklerinden olmuşlardır. Yapılan çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin hematokrit artırıcı etkisi izlenmiştir. Çalışmamızdaki amaç SGLT-2 inhibitörlerinin hemogram parametreleri üzerindeki etkisini araştırmak ve bu etkinin HbA1c değişimi ile korelasyonunu inceleyerek glisemik kontrolün bu etkilerle bağlantısını saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2.Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01/08/2019-01/08/2024 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve en az 6 ay süre ile SGLT-2 inhibitörü kullanan hastaların verilerinin taranması ile yapılan retrospektif bir çalışmadır. Hemogram parametrelerine ek olarak HbA1c, glukoz, demir, total demir bağlama kapasitesi (TIBC), unsature demir bağlama kapasitesi (UIBC), hesaplanmış transferrin satürasyonu, ferritin, vitamin B12 ve folat değerleri de kaydedilmiştir. Hastaların SGLT-2 inhibitörü kullanmadan önceki ve sonraki değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 252 adet olmak üzere 126 dapagliflozin tedavisi alan ve 126 empagliflozin tedavisi alan hasta dahil edilmiştir.

Hastaların ikinci ölçüm WBC ($10^3/mm^3$), RBC ($10^6/mm^3$), HGB (g/dL), HCT (%), MCV (fL), RDW-SW, NEU ($10^3/mm^3$) ve UIBC (mcg/dl) değerlerinin birinci ölçüm değerlerine göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,026$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$).

İkinci ölçüm MCHC (g/dl), Glukoz (mg/dL), HbA1c (%) ve Ferritin (ng/mL) değerleri, birinci ölçüm değerlerine göre daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla p=0,008; p<0,001; p<0,001; p<0,001).

Tüm hasta grubunda hastaların Delta (Δ) Hb1Ac değeri ile Delta (Δ) WBC (10^3/mm^3), Delta (Δ) MCV (fL), Delta (Δ) RDW-SW, Delta (Δ) MON (10^3/mm^3) ve Delta (Δ) UIBC (mcg/dl) değeri arasında negatif (ters) yönlü zayıf (sırasıyla r=-0,130; r=-0,199; r=-0,295; r=-0,162; r=-0,141); Delta (Δ) MCHC (g/dl), Delta (Δ) B12 (pg/mL), Delta (Δ) Ferritin (ng/mL) ve Delta (Δ) Transferrin saturasyonu (%) değeri arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf (sırasıyla r=0,189; r=0,246; r=0,207; r=0,203); Glukoz (mg/dL) değeri ortalamaları ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişki saptandı (r=0,608).

Sonuç: Çalışmamız SGLT-2 inhibitörleri kullanan hastalarda HGB, HCT, RBC, MCV, RDW-SW, WBC, NEU değerlerinde artış, ferritin değerinde ise azalma saptanmıştır. Bu etkiler, HbA1c'den bağımsız etki etmekte olup glisemik kontrolle ilişkisiz olması SGLT-2 inhibitörlerinin eritropoetik sistem üzerine olan etkisinin araştırılması daha geniş parametreler ve çalışmalar ile araştırılması yönünde yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, hemogram, HbA1c, SGLT-2 inhibitörleri, empagliflozin, dapagliflozin

ABSTRACT

THE EFFECT OF SGLT-2 INHIBITORS ON HEMOGRAM PARAMETERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND THE INVESTIGATION OF THE CORRELATION OF THIS EFFECT WITH HBA1C: A RETROSPECTIVE STUDY

Objective: Diabetes mellitus is a multifactorial chronic disease characterized by hyperglycemia, leading to multi-organ involvement and chronic complications. SGLT-2 inhibitors have become one of the first-line treatment options in diabetes mellitus due to their renoprotective and cardioprotective effects. Previous studies have shown that SGLT-2 inhibitors may have a hematocrit-increasing effect. The aim of our study is to investigate the effect of SGLT-2 inhibitors on hemogram parameters and to examine the correlation of these effects with HbA1c change, thereby evaluating the relationship between glycemic control and hematological changes.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted at the University of Health Sciences Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital between 01/08/2019 and 01/08/2024. Data of patients who had been using SGLT-2 inhibitors for at least 6 months were analyzed. In addition to hemogram parameters, levels of HbA1c, glucose, iron, total iron binding capacity (TIBC), unsaturated iron binding capacity (UIBC), calculated transferrin saturation, ferritin, vitamin B12, and folate were recorded. The pre- and post-treatment values of the patients were compared.

Results: A total of 252 patients were included in the study: 126 receiving dapagliflozin and 126 receiving empagliflozin treatment.

It was observed that second measurements of WBC ($10^3/mm^3$), RBC ($10^6/mm^3$), HGB (g/dL), HCT (%), MCV (fL), RDW-SW, NEU ($10^3/mm^3$), and UIBC (mcg/dL) were significantly higher than the first measurements ($p=0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.026$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$, respectively).

Second measurements of MCHC (g/dL), glucose (mg/dL), HbA1c (%), and ferritin (ng/mL) were significantly lower than the first measurements ($p=0.008$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$, respectively).

In the whole patient group, the Delta (Δ) HbA1c value showed a weak negative correlation with Delta (Δ) WBC, Delta (Δ) MCV, Delta (Δ) RDW-SW, Delta (Δ) MON, and Delta (Δ) UIBC ($r=-0.130$; $r=-0.199$; $r=-0.295$; $r=-0.162$; $r=-0.141$, respectively); and a weak positive correlation with Delta (Δ) MCHC, Delta (Δ) B12, Delta (Δ) Ferritin, and Delta (Δ) Transferrin Saturation ($r=0.189$; $r=0.246$; $r=0.207$; $r=0.203$, respectively). A moderate positive correlation was found between the average glucose (mg/dL) values and Delta HbA1c ($r=0.608$).

Conclusion: Our study found that SGLT-2 inhibitors led to increases in HGB, HCT, RBC, MCV, RDW-SW, WBC, and NEU values, and a decrease in ferritin levels. These effects appear to be independent of HbA1c and glycemic control, pointing toward the need for further studies to investigate the impact of SGLT-2 inhibitors on the erythropoietic system using broader parameters.

Keywords: Diabetes mellitus, hemogram, HbA1c, SGLT-2 inhibitors, empagliflozin, dapagliflozin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus insülin salınım yetersizliği ya da insülin etkisizliği veya ikisinin de olması sonucu oluşan, hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır. (1)

Diabetes mellitus 400 milyondan fazla insanı etkileyen, genetik ve çevresel nedenlerle oluşan kronik bir hastalıktır. Patogenezinde B hücre fonksiyon bozukluğu ve/veya insülin direnci rol oynar. Buna bağlı olarak bozulan glisemik denge hücre hasarına ve organ hasarıyla sonuçlanan komplikasyonlara neden olur. Etkin tedavi mortalite ve morbidite üzerinde büyük önem taşır. Tedavinin temelinde diyet ve egzersiz yer almakla beraber oral ve subkutan birçok biyolojik ajan seçeneği mevcuttur. Başlangıç tedavisinde uzun zamandır biguanidler ve sulfonilüreler yer alırken, sodyum glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri ve GLP-1 (Glukagon benzeri peptid-1) reseptör agonistleri yakın zamanda ön plana çıkmaya başlamıştır. Özellikle Sodium Glukoz Kotransporter-2(SGLT-2) inhibitörleri glisemik kontrolde etkili olurken aynı zamanda kilo kontrolü, kardiyovasküler ve renal koruma sağlar.(2)

SGLT-2 inhibitörleri böbrekteki proksimal tübülerdeki sodyum glukoz kotransporter-2 pompasında inhibisyon yaparak renal glukoz emilimini azaltır. Sağlıklı bireylerde bu pompanın çalışması ile glukoz ile sodyum atılımı sağlanarak kan glikoz seviyeleri normal aralıkta tutulur. Hba1c değerini %0,5-1düşürür. Diabetes mellitus gelişmiş hastalarda artmış SGLT-2 aktivitesi renal glukoz reabsorbsiyonunun artmasına ve hiperglisemiye sebep olmaktadır.(3) Glisemik regülasyon etkisine ek olarak glukoz ile beraber sodyum atılımı yaparak natriürez sağlar. Bu da aynı zamanda kan basıncında düşme, kilo verme gibi avantajlar sağlar. Proteinürinin azalması, proinflamatuar sürecin yavaşlaması ve eritropoetin üretim artışı gibi etkilerle de renal ve kardiyak koruma sağlar. Bu etkileri sebebi ile kardiyak ya da renal komplikasyon gelişmiş hastalarda glisemik kontrol için ilk seçenekler arasında yer alır.(4)

SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda hematokrit ve hemoglobin seviyesini artırdığı izlenmiş olup etki mekanizması henüz anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalar SGLT-2 inhibitörlerinin diüretik etkisi ile hemokonstantrasyon artışına yol açtığı ve bu sebeple dolaylı yoldan hemoglobin ve hematokrit seviyelerini artırdığı, başka çalışmalarda inflamasyonu azaltması ve

eritropoetin seviyelerini artırarak hemoglobin ve hematokrit seviyelerini artırdığı iddia edilmiştir.(5)

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin hastaların hemogram parametreleri üzerindeki etkisinin ve bu etkinin glisemik kontrol durumu ile ilgisinin araştırılması amaçlanmıştır. En az 6 ay SGLT-2 inhibitörü kullanan hastaların hemogram parametreleri ile glukoz, HbA1c ve anemi parametrelerinin değişimi incelenerek değerlendirilmiştir. İncelenen bu değişimlerin glukoz ve HbA1c seviyelerindeki değişim ile korelasyonu hesaplanarak bu etkinin glisemik kontrol ile ilişkisi hesaplanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı Ve Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus insülin üretimi ya da fonksiyonundaki bozukluk sebebi ile kan glukoz seviyelerinin normal seviye üzerinde olması ile bilinen kronik bir hastalık olup multisistemik hasara sebep olmaktadır. Diyabet gelişiminde birçok patojenik süreç rol oynamaktadır. Bu patogenez pankreastaki β-hücrelerin yıkımı ve insülin salgısının azalmasından insülin direncine kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. İnsülin üretimi ya da fonksiyonundaki bozukluk hiperglisemi denilen duruma ve polifaji, poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi semtpomlara yol açmaktadır. Hipergliseminin yarattığı hücre hasarı ve unstabil durum ile akut ve kronik komplikasyonlar gelişebilmektedir.(6)

Mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı) olmak üzere çeşitli komplikasyonlar mortalite, morbidite, hastane yatışı ve tedavi masraflarında ciddi artışa neden olmaktadır. 2021'de yapılan bir çalışmada 537 milyon diyabet hastası saptanmış olup 2045 yılında bu sayının 738 milyon olması beklenmektedir. Obezitenin de artmasıyla beraber yakın zamanda diyabetli hasta sayısının artacağı tahmin edilmektedir.(7)

Diyabetli hasta sayısıyla beraber tedavi masrafları, komplikasyon gelişimi ve morbidite de artmaktadır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada antidiyabetik tedavi masraflarında 2004 ve 2020 yılları arasında %105 artış izlenmiştir. Yine aynı çalışmada diyabetli hastaların sağlıklı bireylere göre 6 kat daha fazla hastane başvurusu olduğu kayıt altına alınmıştır. Diyabetli hastaların %30'unda yılda ikiden fazla hastane başvurusu olduğu saptanmıştır. Hatta sadece hipoglisemi nedeni ile acil servis başvurularında %173 artış izlenmiştir.(8) Yine ABD'de yapılan bir çalışmada 2012'de diyabet tedavisine harcanan para 245 milyar Amerikan doları iken 2017 yılında bu masraf 327 milyar Amerikan dolarına çıkmıştır.(9)

2.1.2. Diabetes Mellitus Sınıflaması

2.1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (β-hücre hasarı)

2.1.2.1.1. Immun-kaynaklı tip Diabetes Mellitus

Bu tip diyabet toplam hastaların %10'unu oluşturmakla beraber pankreastaki β-hücrelere karşı gelişen oto antikorların hücre hasarına sebep olmasıyla oluşur. Bu hastalarda klinik erken yaşta başlamakta olup insülin bağımlıdır. Immun kaynaklı tip 1 diabetes mellitus hastalarında β-hücre antikorları, anti-insülin antikorları, anti-GAD antikorları, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2B antikorları rol oynamaktadır. Klinik gelişen hastaların %90'ından fazlasında bu antikorlardan en az birinin aktive olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda β-hücre yıkımı özellikle gençlerde çok hızlı olup, yaşlılıkta gelişenlerde yavaş seyir izlemektedir. Hastalığın ortaya çıkışı 3 evreden oluşmaktadır. İlk evre otoimmün sistemin aktifleşerek hücre yıkımının olduğu ancak rezervlerin yeterli olması nedeni ile normoglisemik semptomsuz dönemdir. Özellikle çocuklar ve gençler hastalık tanısını ketoasidoz koması ile başvurduklarında almaktadır. Yaşlılarda ise belli sayıda β-hücrelerinin korunması sebebi ile diyabetik ketoasidoz daha az izlenmekte olup yine enfeksiyon ve travma gibi durumlarla klinik tetiklenebilmektedir.(6)

2.1.2.1.2. İdiyopatik Diabetes Mellitus

Bazı tip 1 diabetes mellitus formlarının sebebi bilinmemekte olup antikor saptanamamaktadır. Özellikle Afrika ve Asya kökenlilerde izlenen bu formda ketoasidoza yatkınlık izlenmektedir.(6)

2.1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Diyabetin bu formu insülin salınım bozukluğu, insülin direnci, hepatik glukoz üretim artışı ve inkretin yetersizliğine bağlı gelişir. İnsülin direnci post reseptöryel bozukluğa bağlı olarak yağ ve kas hücrelerinde glukozun hücre içine alınmasının bozukluğudur. İnsülin direnci ilerledikçe pankreas daha fazla insülin salgılamaya başlar ve bu düzey glisemiyi düzenlemek için yetersiz kalır.(10)

Tip 2 diabetes mellitus diyabet hastalarının %90'ını oluşturmakla beraber ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Genellikle bu hastalar ömür boyunca insülin ihtiyacı duymazlar. Etyolojisi tam olarak bilinmemekte olup β-hücre antikorları saptanmamıştır.(11) Tip 2 diyabetli hastaların büyük çoğunluğu obezdir. Obez

olmayan hastalarda ise özellikle abdomen çevresi olmak üzere artmış yağ depolanması mevcuttur. Hastalarda semptom gelişmeden önce hiperglisemi yıllarca devam edebilir. Yine de bu hastalarda semptom gelişmemesine rağmen mikrovasküler ve makrovasküler hasar başlamıştır.(12)

İnsülin seviyeleri genellikle normal ya da artmıştır. Tip 2 diyabet gelişme riski yaş, genetik, obezite, gestasyonel diyabet ve sedanter yaşam ile artmaktadır. Dislipidemi ve hipertansiyon eşlik edebilir. Tip 1 diabetes mellitusa göre genetik aktarım daha belirgindir ancak bu kalıtım karışık olup henüz tam olarak anlaşılamamıştır.(13)

2.1.2.3. Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri

Tüm diyabet tiplerinin %1-2 kadarını oluşturmaktadır. Pankreasın kaynaklı olanlar tip 3c olarak sınıflandırılmıştır. Pankreatik diyabet akut veya kronik pankreatite bağlı, hemokromatozis, kistik fibrosis, pankreatektomi sonrası, maligniteye bağlı olarak gelişebilir. Endokrin sebepler olarak Cushing sendromu ve akromegali, glukagonomaya bağlı görülebilir. Genetik sebepler olarak maturity-onset diabetes of the young (MODY) sendromları, neonatal diyabet, Down Sendromu, Kleinfelter Sendromu izlenebilir. Yine konjenital rubella ve sitomegalovirüs enfeksiyonları ya da uzun süreli glukokortikoid, β-agonist, nikotinik asit, tiazid, γ-Interferon kullanımı diyabetes mellitus gelişimine neden olabilir.(6, 12, 14)

2.1.2.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus gebeyi ve fetusu etkileyen ve artmış kan glikoz seviyeleri ile seyreden metabolik bir hastalıktır. β-hücre disfonksiyonu veya glikoz yükselmesine gecikmiş insülin yanıtı ve insülin direnci ile karakterizedir. Maternal yaşın artması, obezite, sedanter yaşam, önceki gebeliklerde diabetes mellitus görülmesi riski artıran faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda 40 yaş üzeri gebelerde 20'li yaşlardaki gebe kadınlara göre 6 kat daha fazla gestasyonel diyabet görülmüş. (15)

Gestasyonel diabetes mellitus genellikle 2. ve 3.trimesterda gelişmektedir. Bu trimesterda maternal insülin ihtiyacının artmıştır. Aynı zamanda artan östrojen, progesteron, kortizol, leptin, hPL, plasental growth hormon (PGH) insülin direncine neden olur. Hipergliseminin gelişmesi ile annenin pankreas hücreleri daha fazla insülin

salgılamaya başlar ancak eğer salgılanan insülin miktarı yetersiz kalırsa gestasyonel diyabet gelişir.(16)

Gestasyonel diabetes mellitus testleri gebeliğin 24. haftasında 75gr OGTT ile ya da 28.haftasında 2 aşamalı 50gr ve 100gr OGTT testi ile yapılır. 24.haftada yapılan 50gr OGTT için Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından önerilmektedir.(17)

Gestasyonel diabetes mellitus tedavisinde öncelik diyet ve egzersiz olup farmakolojik olarak tedavide sadece eksojen insülin kullanılabilmektedir. Oral antidiyabetiklerde gebe çalışmaları kısıtlı olduğundan tedavide tercih edilmemektedir.(18)

Gestasyonel diyabetes mellitus gelişen hastalarda artmış maternal ve fetal komplikasyonlar izlenmektedir. Maternal komplikasyonlarda postpartum tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, preeklampsi, preterm gebelik en sık izlenenlerdir. Fetal olarak makrozomi, omuz distosisi, brakial pleksus yaralanmaları, hipoglisemi, çocukluk çağı diabetes mellitusu gibi komplikasyonlara neden olmaktadır.(19)

Tablo 1: Diabetes Mellitus Tiplerinin Etyolojik Sınıflaması(12-14)

1. Tip 1 Diabetes Mellitus: β-hücre hasarına bağlı insülin salınım bozukluğu A. İmmun kaynaklı B. İdiyopatik
2. Tip 2 Diabetes Mellitus: insülin salınım bozukluğu ve/veya insülin foksiyon bozukluğu
3. Diğer Tipler A. β-hücre genetik defektine bağlı 1. Kromozom 12, HNF-1a (MODY tip 3) 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY tip 2) 3. Kromozom 20, HNF-4a (MODY tip 4) 4. Kromozom 13, IPF-1 (MODY tip 4) 5. Kromozom 17, HNF-1B (MODY tip 5) 6. Kromozom 2, NeuroD1 (MODY tip 6) 7. Mitokondiral DNA 8. Diğerleri B. İnsülin fonksiyonunda genetik bozukluk 1. Tip A insülin direnci 2. Donohue Sendromu 3. Lipoatrofik Diabetes

4. Robson Mendelhall Sendromu
5. Diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
1. Pankreatit
2. Travma/pankreatektomi
3. Malignite
4. Kistik fibrozis
5. Hemokromatozis
6. Fibrokalküloz Pankreatopati
7. Diğerleri

D. Endokrinopatiler
1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromasitoma
5. Hipertiroidi
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Diğerleri

E. İlaca Bağlı Gelişen Diabetes Mellitus
1. Nikotinik asit
2. Glukokortikoidler
3. Tiroid hormon replasmanı
4. Tiazidler
5. β- Agonistler
6. γ-Interferon
7. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar
1.Konjenital Rubella
2. Sitomegalovirus

G. Diğer genetik sendromlar
1. Down Sendromu
2. Kleinfelter Sendromu
3. Prader-Willi Sendromu

4. Gestasyonel diabetes Mellitus

2.1.3. Patogenez

Diabetes mellitus gelişim patofizyolojisi tiplerine göre farklılık göstermektedir. Tip 1 diabetes mellitus pankreastaki beta hücrelerinin T hücre aracılığı ile yıkımı ve dolayısı ile insülin sekresyonunun azalması ya da hiç olmamasıyla karaterizedir. Genç yaşlarda ortaya çıkar ancak zaman ilerledikçe yıkılan pankreas b hücrelerinin yıkımının artması ve insülin salgısının azalması ile genellikle diyabetik ketoasidoz kliniği ile farkedilir. Bu hastalarda anti-GAD, anti-insülin, adacık antikorları pozitif saptanır. Yine hastalığın HLA DQA ve DQB genleri ile ilişkili olduğu yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur. (20)

Tip 2 diabetes mellitus ise genellikle yetişkinlik çağında görülmektedir. İnsülin direnci ve/veya yetersiz insülin cevabı ile karakterizedir. Genetik geçiş Tip 1'e göre daha belirgindir. Hastaların genel profili obez olup, hastalık yıllarca sessiz kalabilir. Hipertansiyon, hiperlipidemi gibi hastalıklar daha sık eşlik etmektedir.(21)

2.1.4. Diabetes Mellitus Tanısı

Diabetes mellitus tedavisinde tanı koymak için açlık kan glikozu (en az 8 saat), glikolize hemoglobin seviyesinin ölçümü (HbA1c), rastgele bir zamanda kan glikoz ölçümü ve 75gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2.saat ölçümü kullanılır. Anomali saptanan tetkikler bozulmuş açlık glikozu(BAG), bozulmuş glukoz toleransı(BGT) ve aşikar diabetes mellitus açısından değerlendirilir.(22)

Tablo 2: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri. (22)

	DM	**BAG**	**BGT**	**BAG+BGT**
8 SAAT AÇLIK SONRASI PLAZMA GLUKOZU	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl
75.GR OGTT İLE 2.SAAT PLAZMA GLUKOZU	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg /dl
RASTGELE PLAZMA GLUKOZU	≥ 200 mg/dl ve DM semtpomları			
HBA1C	≥%6.5			

Tablo 3: Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri(23)

Test Yöntemi	Zaman	Plazma Glukoz Değeri
TEK AŞAMALI TEST	APG	**≥92**
(75mg OGTT*)	1.saat	**≥180**
	2.saat	**≥153**
	3.saat	
ÇİFT AŞAMALI TEST	APG	
50mg OGTT**	1.saat	**≥140**
(İLK AŞAMA)	2.saat	
	3.saat	
ÇİFT AŞAMALI TEST	APG	**≥95**
100mg OGTT***	1.saat	**≥155**
(İKİNCİ AŞAMA)	2.saat	**≥180**
	3.saat	**≥140**

*bir patolojik değer tanı koydurur

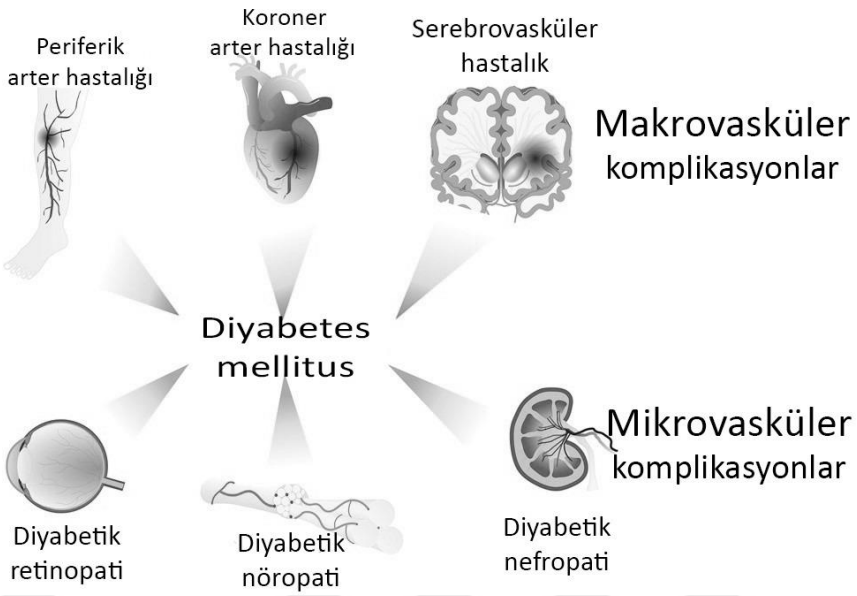
**pozitif ise 2.aşamaya geçilir

*** en az iki patolojik değer tanı koydurur

2.2. DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Tip 2 diabetes mellitus makrovasküler (myokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) komplikasyonlara, aynı zamanda diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHS), hipoglisemi gibi akut komplikasyonlara da sebep olmaktadır. (24) Bu komplikasyonların gelişimi yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, hastalık bilinci, kişisel bakım, depresif durum, diyabetik stress ile ilişkili bulunmuştur. (25)

Yine yapılan çalışmalara göre en sık gelişen komplikasyonlar sırası ile periferik nöropati (%20.8), retinopati(%19.8) ve kronik böbrek hastalığı (%4.9) olarak izlenmiştir.(26)



Şekil 1: Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

2.2.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

2.2.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz ciddi ve mortal seyreden bir komplikasyon olup genellikle Tip 1 diabetes mellitus hastalarında görülmekle beraber Tip 2 diabetes mellitus hastalarında da görülebilmektedir. (27) Diyabetik ketoasidoz hiperketonemi, hiperglisemi ve asidoz ile karakterizedir.(28)

Diyabetik ketoasidoz genellikle insülin yetmezliğine bağlı olarak glikozun hücre içine girişinin durması ya da azalması nedeniyle hücrelerin serbest yağ asitlerinden enerji üretme çabası sonucu meydana gelir. Bu yağ asitleri karaciğerde mitokondride aseton, asetoasetat, β-hidroksibütirata yıkılmaktadır. Asidik keton cisimlerinin birikimi metabolik asidoz ve ketonemiye yol açmaktadır. Aynı zamanda hiperglisemik durum osmotik diüreze, sıvı ve elektrolit bozukluklarına yol açmaktadır.(29)

Diyabetik ketoasidozda halsizlik, bulantı, bilinç değişikliği, poliüri, polidipsi, karın ağrısı gibi semptomlar görülebilmektedir. Hastalığın tedavisinin temelinde sıvı replasmanı, elektrolit takip ve replasmanı, insülin tedavisi yatar. Hastanın monitörizasyonu, keton ölçümü, kan gazı takibi, vital bulgu takibi ve idrar çıkışı takibi önemli yer tutar. (30)

Tablo 4: Diyabetik Ketoasidoz Tanı Kriterleri(31)

Değişkenler	**Diyabetik Ketoasidoz Tanı ve Sınıflaması**		
	Hafif	Orta	Ciddi
Plazma glukoz (mg/dl)	>250	>250	>250
Arteryel pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00
Serum bikarbonat (mEq/l)	15-18	10-15	<10
İdrar ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Serum ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Serum Osmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken
Anyon açığı	>10	>12	>12
Mental durum	Uyanık	Uyanık/Uykulu	Strupor/Koma

Diyabetik ketoasidoz hastlarında ortalama 5 litre sıvı açığı mevcuttur. Sıvı replasmanında ilk seçenek serum izotoniktir, glisemi 200-250mg/lt altına indiğinde tedaviye dekstroz solüsyonu eklenir. Serum sodyum düzeyi, ağır hiperglisemi sonucu ekstrasellüler alanda sıvı birikmesi nedeniyle azalabileceğinden düzeltilmiş sodyum değeri hesaplanmalıdır. Hastalarda insülin infüzyon tedavisi öncesi potasyum seviyesi görülmeli ve 3.3 meq/ml üzeri olduğundan emin olunmalıdır. Bikarbonat replasmanının ağır tabloda uygulanması önerilir. Diyabetik ketoasidoz tedavisi asidoz düzelene kadar devam etmelidir. (30)

2.2.1.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Durum (HHS)

Hiperglisemik hiperosmolar durum Tip 2 diabetes mellitus hastlarında daha sık görülen, ketoasidozdan farklı olarak keton cisimi izlenmeyen, artmış osmolarite ve dehidratasyonla karakterize akut bir komplikasyondur. Hastalarda hiperglisemi aşikardır, genellikle 600mg/dl üstündedir. Hiperglisemik hiperosmolar durum diyabetik ketoasidoza göre daha mortal seyretmektedir. (32)

Hiperglisemiye bağlı gelişen hipertonisite sıvının ekstrasellüler alana geçmesine, sodyum kaybına ve en çok da osmotik diüreze neden olur. Dehidratasyona bağlı olarak hastalarda beyin ödemi, akut böbrek hasarı izlenebilmektedir. Tedavinin temelini hidrasyon oluşturmaktadır. (33)

2.2.1.3. Hipoglisemi

Hipoglisemi daha çok tip 1 diabetes mellitus hastalarında insülin tedavisinin yan etkisi olarak görülen nöbet, koma, kardiyak hastalık ve ölüme yol açabilen, mortal seyreden bir komplikasyondur. Yine insülin ve sülfonilüre kullanan tip 2 diabetes mellitus hastalarında da sık görülmektedir. (34)

Kan glukoz seviyesinin 70 mg/dl altında olması ile tanı koyulur. Kan glukoz seviyesi ve semptomlardaki değişimlere göre sınıflandırılabilir. (35)

Tablo 5: Hipoglisemi evreleme kriterleri. (35)

Hafif hipoglisemi
Kan glukoz seviyesinin 54-70 mg/dl arası olmasıdır.
Orta hipoglisemi
Kan glukoz seviyesinin 54 mg/dl altında olmasıdır.
Ciddi hipoglisemi
Hipoglisemiden çıkılamayacak seviyede yardım gerektiren mental fonksiyon bozukluğunun varlığı olmasıdır.

Hipoglisemide titreme, terleme çarpıntı, bulantı, uyuşma gibi adrenerjik ve halsizlik, baş dönmesi, bağ ağrısı, konfüzyon gibi nörolojik semptomlar görülebilir.

Hipoglisemi risk faktörleri arasında yaş, renal ve hepatik hastalıklar, uzun süreli diabetes mellitus öyküsü, eski hipoglisemi atakları sayılabilir. Hafif ve orta hipoglisemide oral karbonhidrat yüklemesi yeterli olurken ciddi hipoglisemide hospitilizasyon ve intravenöz tedavi ihtiyacı vardır. (36)

2.2.1.4. Laktik asidoz

Toplumda %0.1 oranında görülen bu durum diyabetik hastalarda, özellikle de metformin tedavisi alanlarda görülme risk artmaktadır. Doku hipoksisi, dehidratasyon, sepsis patofizyolojide rol oynar. Hastalığın tedavisi altta yatan nedenin tedavisi ve hidrasyondur. (37)

2.2.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

2.2.2.1. Diyabetik Retinopati

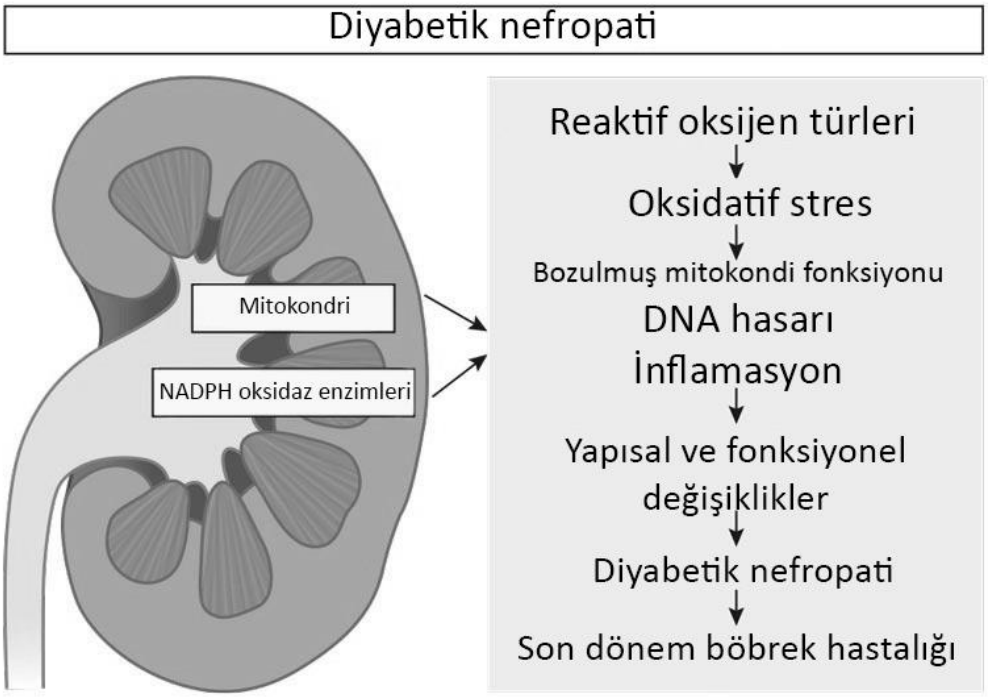
Diyabetik retinopati retinada ödem ve iskemi ile karakterize makulopati ile proliferatif ve neovaskülerizasyon ile ilerleyen bir komplikasyondur. Dünya genelinde 103 milyon kişide görülmektedir. Bu hastaların %22'sinde görme hasarı mevcuttur. Hiperglisemik durumun yarattığı oksidatif stresin yarattığı oksidatif hasara bağlı gelişir. Hastalık maküler ödem ile başlayıp ilerleyen zamanda proliferasyon ile görme kusuruna ilerlemektedir. (38)

Diyabetik retinopati sınıflaması preklinik faz, non proliferatif diabetik retinopati, proliferatif diyabetik retinopati olarak üçe ayrılmaktadır. Preklinik fazda göz muayenesinde bir bulgu yoktur. Non proliferatif evre en sık görülen evre olup mikrovasküler değişiklikler retina ile sınırlıdır. Proliferatif evrede ise fibrovasküler proliferasyon retinayı aşarak vitreusa uzanır.(39)

Diabetes mellitus tanısı olan hastalarda yıllık retinopati taraması yapılmalıdır. Tedavide kan glukoz seviyesini ve kan basıncını düşürerek makula ödemi azaltılabilmektedir. Lazer koagülopati ve steroidler ilk seçenek olarak kullanılabilir. Yine bu hastalarda anti-VEGF tedavinin yeri vardır. (40)

2.2.2.2. Diyabetik Nefropati

Hiperglisemi organlarda glikasyon son ürünlerinin birikmesiyle sonuçlanır. Biriken glikasyon son ürünleri böbrekte hem inflamatuar hastalıkla sonuçlanırken hem de renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur. Özellikle diyabetik nefropatide makrofaj aktivasyon ve birikimi önemli yer tutmaktadır. Makrofajların glikasyon son ürünlerine karşı intrasellüler adhezyon molekülü (ICAM-1) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF-B) salınımı olur. Uzun süreli hiperglisemi sonucu bazal membranda kalınlaşma, mezengial genişleme, nodüler skleroz ve glomerüloskleroz izlenir. (41)



Şekil 2: Diyabetik nefropati gelişim mekanizması

Hastaların klinik takibinde en sık mikroalbuminüri izlenmekte olup hastalığın takibinde albümin ölçümü önemli yer tutar.

Tablo 6: Diyabetik Nefropati Evrelemesi

EVRE 1	GLOMERÜLER BAZAL MEMBRAN KALINLAŞMASI
EVRE 2A	Glomerüllerin %50sinden azında nodüler skleroz olmadan mezengial genişleme
EVRE 2B	Glomerüllerin %50sinden fazlasında nodüler skleroz olmadan mezengial genişleme
EVRE 3	En az bir glomerülde nodüler skleroz gelişmesi (Kimmelstein-Wilson
EVRE 4	Glomerüler skleroz ile glomerüllerin %50'sinden fazlasında genişleme

Tablo 7: Kronik böbrek hastalığı sınıflandırması

Evre	Tanım	GFR
G1	Normal ya da hafif artmış	**≥90**
G2	Hafif azalmış	60-89
G3a	Hafif-orta derecede azalma	45-59
G3b	Orta-ciddi derecede azalma	30-44
G4	Ciddi azalma	15-29
G5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

Tablo 8: Albuminüri derecelendirilmesi

Albuminuri Derecesi	Sabah ilk idrarda albümin/kreatinin	24 saatlik idrarda üriner albümin atılımı
Normal	<30mg/g	<30mg/gün
Mikroalbuminuri	30-300mg/g	30-300mg/gün
Makroalbuminuri	>300mg/g	>300mg/gün

Hastalıktan korunmada ve tedavide ilk basamaklar kan basıncı ve kan glukoz seviyesinin normale düşürülmesidir. Renin Anjiyotensin sistem inhibisyonu yapan ACE inhibitörleri hem nefropatide hem de kardiyovasküler riski azaltmada faydalıdır. Özellikle mikroalbuminürik hastalarda erken evrelerde tedavi başlanması durumunda albuminüride ve kronik böbrek hastalığına ilerlemede yavaşlama izlenmektedir. Hastaların normotansif seyretmesi halinde bile ilk seçenek olarak önerilmektedir.

Yine diyet, sodyum kısıtlaması, kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesi tedavide yer alır. Son yıllarda hastalığın tedavisine hem nefropati hem hiperglisemi tedavisi için sodyum-glukoz kotransporter (SGLT-2) inhibitörleri eklenmiştir.(42)

2.2.2.3. Diyabetik Nöropati

Diabetes mellitusa bağlı hiperglisemi nöronlarda glukotoksisite, post translasyonel modifikasyonda bozulma gibi katabolik yollar ile hasara sebep olmaktadır. Nöropati hastalarında yapılan biyopsi çalışmalarında demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonu ve aynı zamanda her ne kadar yavaş olsa da rejenerasyon izlenmiştir. (43)

Diyabet hastlarının neredeyse %50sinde nöropati, %30unda ise nöropatik ağrı görülmektedir. Nöropati en sık his kaybıyla ilerleyen distal simetrik polinöropati

olarak izlenmektedir ancak diyabetin tüm sinir sistemine hasar verdiği bilinmektedir. Hastalarda uyuşma, karıncalanma, iğne batması hissi, ağrı da sık görülmektedir.(44)

Diyabetik nöropati periferik ya da santral tutuluma sebep olabilir. Bu hastalarda ilerleyen zamanlarda mononöroritis multipleks, poliradikulopati ve otonom nöropati izlenebilir. Otonomik tutulum sonucu hastalarda bradikardi, disritmi, sessiz miyokard enfarktüsü, gastroparezi, dispepsi, diyare, konstipasyon, inkontinans, erektil disfonksiyon gibi durumlar ortaya çıkabilir.(45)

Tanıda altın standart punch biyopsi olsa da nadiren gerekir. Öncelik nöropati yapabilecek diğer etkenlerin dışlanmasıdır. Tedavide öncelik glisemik kontrol, diyet ve egzersizdir. Alfa lipoik asitin semptomları geriletmede faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Yine serotonin nöradrenalin reuptake inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, gabapentin ve pregabalin tedavide yer almaktadır.(45)

2.2.2.4. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diabetes mellitusta mortaliteyi artıran en önemli sebepler makrovasküler komplikasyonlar olan ateroskleroz, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığıdır. Damar tutulumu ve ateroskleroz aynı anda çoklu vasküler yataklarda izlenmektedir. Bu tutulum sebebi ile de komplikasyonların morbidite ve mortalitesi artış göstermektedir.(46)

Prediyabetik dönemde kan glukoz seviyesinin yükselmesine bağlı kompansatuar olarak hiperinsülinemi izlenir. Uzun süreli hiperinsülinemide hem azalan β-hücrelerin insülin depolarına bağlı hem de organlarda gelişen insülin direncine bağlı ileri zamanda hiperglisemik durum gelişir. Hiperglisemik durumda glikasyon son ürünleri(AGE) oluşur. AGE birikimi oksitadif strese bağlı olarak makrofaj aktivasyonu, endotel hasarı ve disfonksiyonuna sebep olur. Endotel hasarı sonucu gelişen fibrozis, plak birikimi aterosklerozu hızlandırır ve arteryel komplikasyonlar gelişir. (47)

Koroner arter hastalığı diyabet komplikasyonlarında mortalite nedeni olarak ilk sıradadır. Diyabeti olanlarda kardiyovasküler hastalık riski olmayanlara göre 4 kat daha fazladır. Gelişiminde oksitadif stres ve buna bağlı oluşan AGE'ler rol alır. Yine diyabet hastalarının endotel hücrelerinde vazodilatasyon mekanizmasının bozulması, mitokondrilerin daha çok H202 üretmesi ve AMPK aktivasyonu yapması da sebepler aralarındadır .(48)

Serebrovasküler hastalıklar arasında en sık görülen komplikasyon iskemik stroke olarak izlenmiştir. Komplikasyonlarda mortalite açısından 2.sırada gelir. Endotel disfonksiyonu, bozulmuş NO üretimi azalmıştır. Aynı zamanda mikrovasküler obstrüksiyonlar IL-1B, IL-6, TNF-a salgılanmasına neden olur ve kan beyin bariyerini bozarak ilerleyen parankim hasarına ve dolayısıyla makrovasküler obstrüksiyon ve serebral hasara yol açarlar.(48)

Periferik arter komplikasyonları en çok alt ekstremitede izlenmektedir. Diyabetik ayak ülserleri amputasyona kadar giden ve sık görülen formdur. Mortalitede önemli yeri vardır. Hasta bireylerde sağlıklı bireylere göre azalmış femoral akım saptanmıştır. Periferik arter hastalığında gelişim diğer komplikasyonlarla benzerdir. Bu hastalarda özellikle etkilenen damarlarda artmış VEGF üretimi de izlenmiştir.(48)

2.3. Diabetes Mellitus Tedavisi

2.3.2. Davranış düzenleme ve Destek tedavisi

Diyabetik hastalarda tedavi başlangıcı öncelikle hastayı bilinçlendirmeyle başlar. Pozitif davranış ve psikolojik destek diabetes mellitus tedavisinde hayat kalitesinde maksimum artış sağlar. Bu kaliteye ulaşmada diyabet eğitimi, beslenme terapileri, danışmanlık, sigara bıraktırma, egzersize teşvik etmek gibi basamaklar yer alır. (49)

2.3.3. Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite glisemik kontrolde, insülin direncinde kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada ve kilo kaybı sağlamada önemli yer tutmaktadır. Sedanter yaşamın değişikliği tek başına mortalite ve morbiditede azalmaya neden olmaktadır. Egzersizde ise aerobik ve direnç antrenmanları tedavide yer almaktadır. Aerobik egzersizler insülin direncini azaltmakta, oksidatif stres azalmasında, endotelyal fonksiyon iyileşmesinde ve en önemlisi mortalite azaltmada rol almaktadır. Kilo vermeyi sağlar, lipid mobilizasyonu ile trigliserit düzeylerini düşürür. Direnç egzersizleri ise kas kaybı önlemede etkilidir. Diyabetik hastalarda ilaç kullanımı ve öğün saatlerine göre egzersiz saat ve süresini ayarlamak hipoglisemi riskini önlemek için gereklidir. Hastaların sıvı alımının yeterli olması sağlanmalıdır.(50)

2.3.4. Beslenme ve Diyet

Beslenmenin düzenlenmesinde en önemli noktalar kalori hesabının yapılması ve besin içeriğinin (karbonhidrat, protein, yağ) doğru oranlarda düzenlenmesidir. (51)

Hastaların günlük karbonhidrat tüketimi beslenmenin %45-60'ını oluşturmalıdır. Karbonhidrattan sınırlı diyetle hastaların 3-6 ay arasında hedeflenen glisemik indekse ulaştığı çalışmalarda gösterilmiştir ancak bu hastalarda vitamin, mineral ve lif kaynağı açısından geride kalmamak önemlidir. Karbonhidrat olarak tam tahıllar, sebzeler, bazı meyveler, yağsız veya düşük yağlı süt tüketilmesi önerilmektedir. Yüksek lif tüketimi de(10-20mg/gün) düşük mortalite ve glisemik kontrolü sağlama ile ilişkili bulunmuştur.

Hastaların günlük yağ tüketimi beslenmenin %20-35'ini oluşturmalıdır. Doymuş ve trans yağ asitleri beslenmede kesinlikle önerilmemektedir. Poliansatüre ya da monoansatüre yağ asitleri diyette yer almalıdır. Kolesterol tüketimi 300mg/gün'ü geçmemelidir.

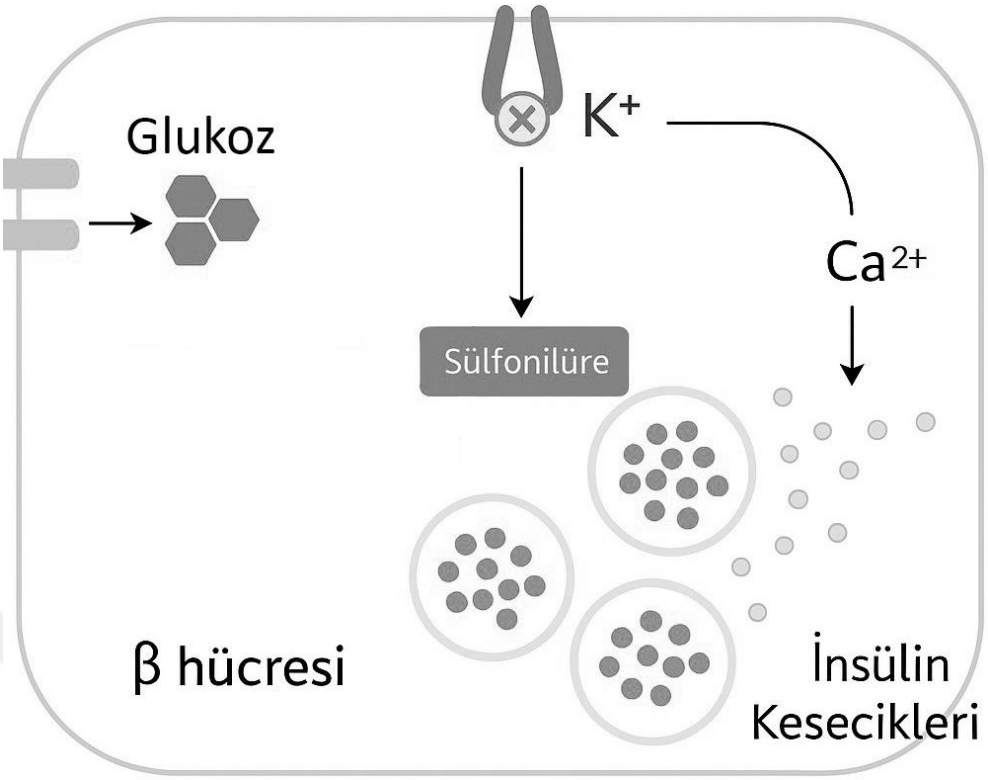
Protein tüketimi beslenmenin %15-20'sini oluşturmalıdır. Eğer diyabete bağlı böbrek hasarı varsa tüketilen protein renal fonksiyona göre düzenlenmelidir.(52)

Tip 1 diabetes mellitus hastalarında ve yaşlılarda hipoglisemi riski nedeni ile öğünlerin arasının açılmaması, ara öğünler eklenmesi önerilir. Komorbiditelere göre hastaların diyetinde tuz kısıtlaması, kırmızı et kısıtlaması ya da kilo vermek amaçlı kalori açığı yaratılması diyetin maksimum fayda sağlaması açısından önemlidir. (53)

2.3.5. Farmakolojik Tedavi

2.3.5.4. İnsülin Sekresyonunu Artıran Oral Antidiyabetikler (Sulfonilüre, Glinid)

Bu gruptaki ilaçlar pankreastaki potasyum bağımlı ATP kanallarını glukozdan bağımsız kapatarak depolarizasyona, buna bağlı kalsiyum kanallarının açılması ve kalsiyum salınması ile β-hücrelerinden insülin salınımını artırmaktadır. Glinidlerin etkisi sulfonilürelerden daha hızlı başlamaktadır. (54)



Şekil 3: Sülfonilüre etki mekanizması Sulfonilüre grubu: Glipizid, Gliklazid, Glibenklamid, Glimepirid, Glibornurid, Glikuidon Glinid grubu: Rapeglinid, Nateglinid

Bu grubun en önemli yan etkisi hipoglisemidir. Özellikle yaşlı ve insülin kullanan hastalarda sulfonilüre ve glinidlerden kaçınılmalıdır. Kilo alma, hepatotoksisite, hipersensitivite diğer yan etkileridir.(55)

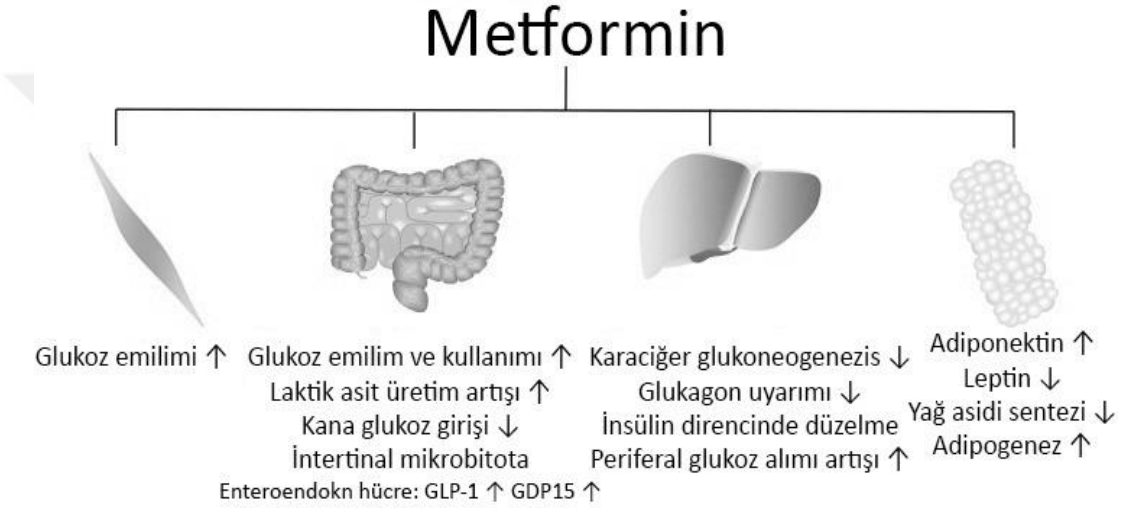
2.3.5.5. İnsülin direncini azaltan oral antidiyabetikler (Biguanid)

Yan etkilerinin az olması, güvenilir olmaları, kilo kaybı ve metabolik açıdan fayda sağlaması, hipoglisemi riskinin çok düşük olması nedeni ile metformin diyabette yıllardır ilk tercih olan ilaçtır. Metformin hepatositlerdeki mitokondriyal transport sistemindeki kompleks 1'i inhibe ederek ATP'yi azaltır ve AMP artışına sebep olur. Artmış AMP AMP kinaz aktivitesini ve aynı zamanda NAD/NADH+ oranını artırarak glukoneogenez üretimini azaltır. Aynı zamanda kaslarda ve dokularda glukoz kullanımını artırıcı etki gösterir. Kilo verdirici ve insülin direncini azaltıcı etkileri nedeniyle prediyabetik hastalarda da kullanılabilir. (56)

Metformin tedavisi verilirken göz önünde bulundurulması gereken en önemli nokta böbrek fonksiyon testleridir. İlacın dozajının glomerüler filtrasyon hızına göre

düzenlenmesi gereklidir. Böbrek fonksiyonu bozulan hastalarda en az 48-72 saat kadar metformin tedavisi kesilmelidir. Yine genel anesteziden 48 saat öncesinde, şiddetli karaciğer ve solunum yetmezliğinde, laktik asidozda, diyabetik ketoasidozda metforminin kesilmesi önerilir. Metformin vitamin B12 emilimini azalttığından aralıklı vitamin B12 ölçümleri yapılması önerilir. (57)

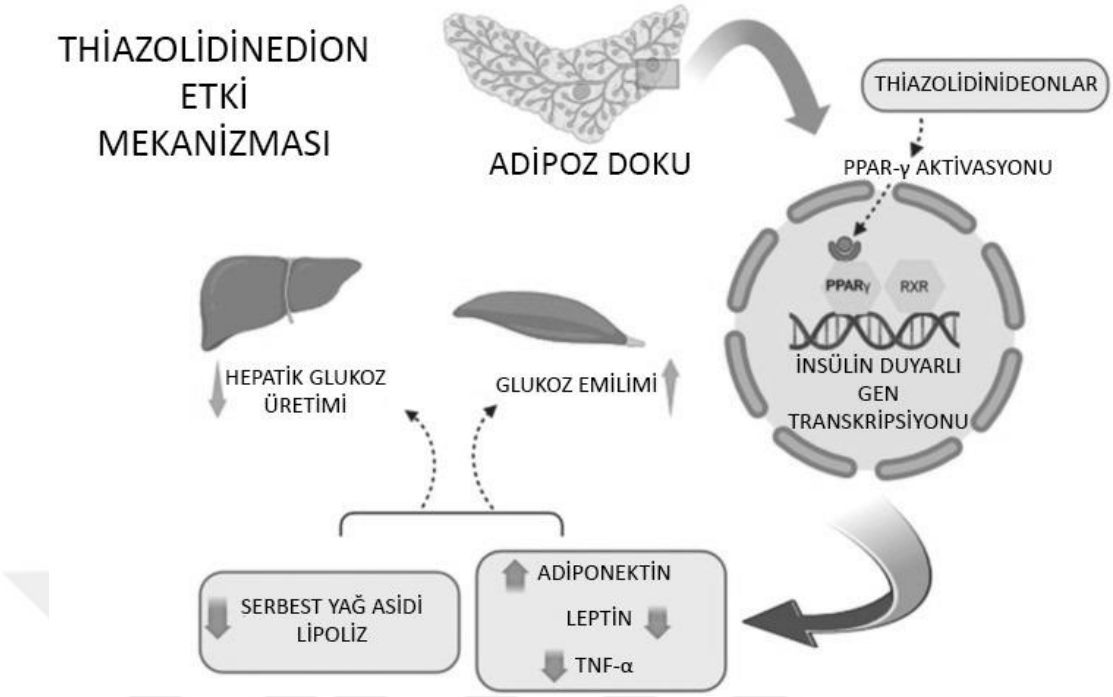
Yakın zamanda yapılan çalışmalar metforminin gastrointestinal sistemde intestinal absorpsiyonu ve glukoz kullanımını ve glukagon like peptid 1 (GLP-1) salınımını artırdığı gösterilmiştir.(58)



Şekil 4: Metformin etki mekanizması

2.3.4.2. Tiazolidinedionlar

Bu grupta bulunan pioglitazon ve rosiglitazon nükleustaki peroksizom proliferator-activated reseptör gama (PPAR- γ)ya bağlanarak insülin duyarlı genlerin ekspresyonunu artırırlar. Bu sayede insülin direncini azaltırlar. Aynı zamanda GLUT-1 ve GLUT-2 aktivasyonu da yaparak kan glukoz seviyesini düşürürler. Karaciğerde glukogenezisi azaltırlar ve trigliserit seviyelerini de düşürürler. Ayrıca antienflamatuvar etkileri de vardır. (59)



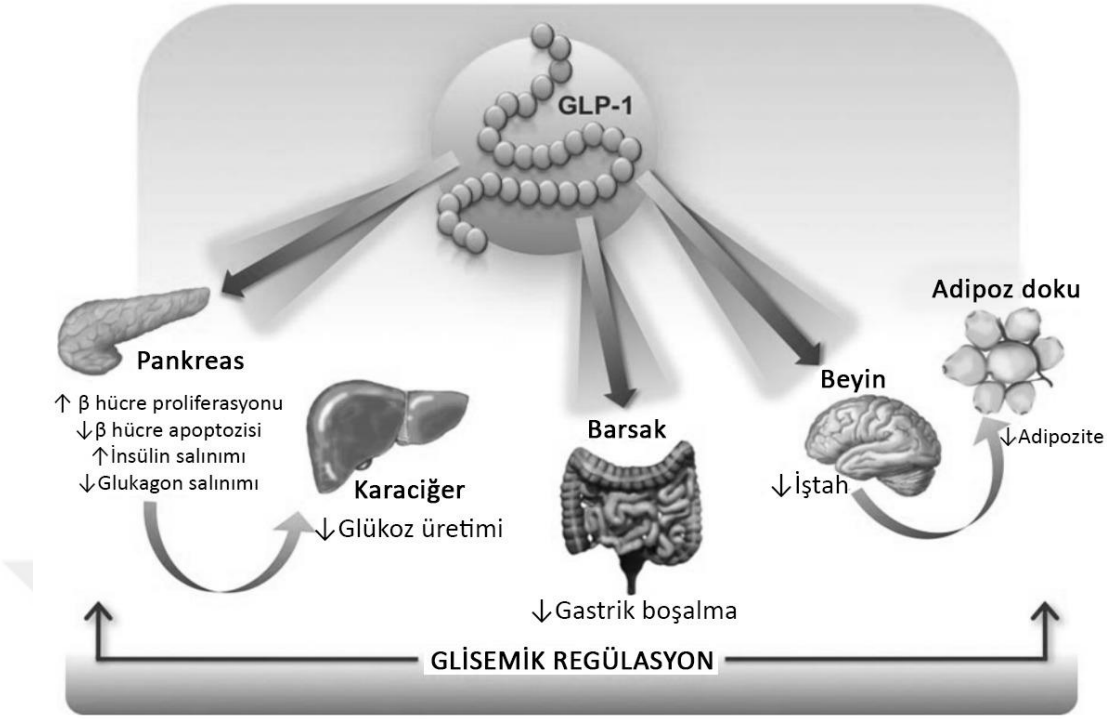
Şekil 5: Thiazolidinedion etki mekanizması

Pioglitazon aynı zamanda bozulmuş glukoz toleransında etkilidir. Hepatosteatozda etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Vücutta sıvı tutulumu yaptığı için kardiyovasküler hastalığı veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı kısıtlıdır. Gebelikte, Tip 1 diyabetes mellitusta kontrendikedir. Hepatotoksisite de yan etkilerinden biridir.(60) Thiazolidinedionların makula ödemi yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir.(61)

2.3.5.6. İnkretinler

2.3.4.3a Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Agonistleri

Bu grupta eksenatid, liraglutid, semaglutid, lixisenatid, dulaglutid yer alır. GLP-1 agonistleri diyabet ve obezite tedavisinde kullanılır. GLP-1 besin tüketimine ve strese bağlı barsaktaki L hücrelerinde üretilip pankreastaki β-hücrelerini uyararak glukoza bağlı insülin salınımını artırır.(62) İnsülin salınımı glukoza bağlı olduğu için hipoglisemi riski yoktur. Gastrik motiliteyi yavaşlatır, tokluk hissi verir, iştahı keser. Bu sebeple kilo vermede de etkili rol oynar. Adiponektin salgısını ve lipolizi artırması dolayısıyla lipid profilinde olumlu etkiye sahiptir.(63)



Şekil 6: GLP-1 agonistleri etki mekanizması

Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı ve antienflamatuvar etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bulantı en sık karşılaşılan yan etkisi olup zamanla azalmaktadır. Kolesistopatiye ya da akut pankreatite neden olabilirler. Tedavi öncesi tiroid meduller karsinomu da sorgulanmalıdır. Yine tedavi öncesi kalsitonin çalışılması önerilir. (64) Nöroprotektif etkileri açısından araştırılmaya devam edilmektedir. (65)

2.3.5.7. Dipeptidil Peptidaz(DPP-4) İnhibitörleri

Bu grupta linagliptin, saksagliptin, vildagliptin, sitagliptin yer almaktadır. Temel etki mekanizmaları GLP-1'in yıkılmasını engellemektir. DPP-4 karaciğerde, endotelde, barsakta, immün hücrelerde bulunmaktadır. Tolerasyonu ve güvenilirliği yüksek olduğundan çok tercih edilmektedir.(66)

Akut pankreatit, pankreatik malignite gibi durumlarda kontrendikedir. Kronik böbrek hastalığında ise linagliptin kullanılırken diğerlerinde doz ayarlaması önerilmektedir. DPP-4'lerin immün modülasyon için kullanımı halen araştırılmaktadır. (67)

2.3.5.8. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

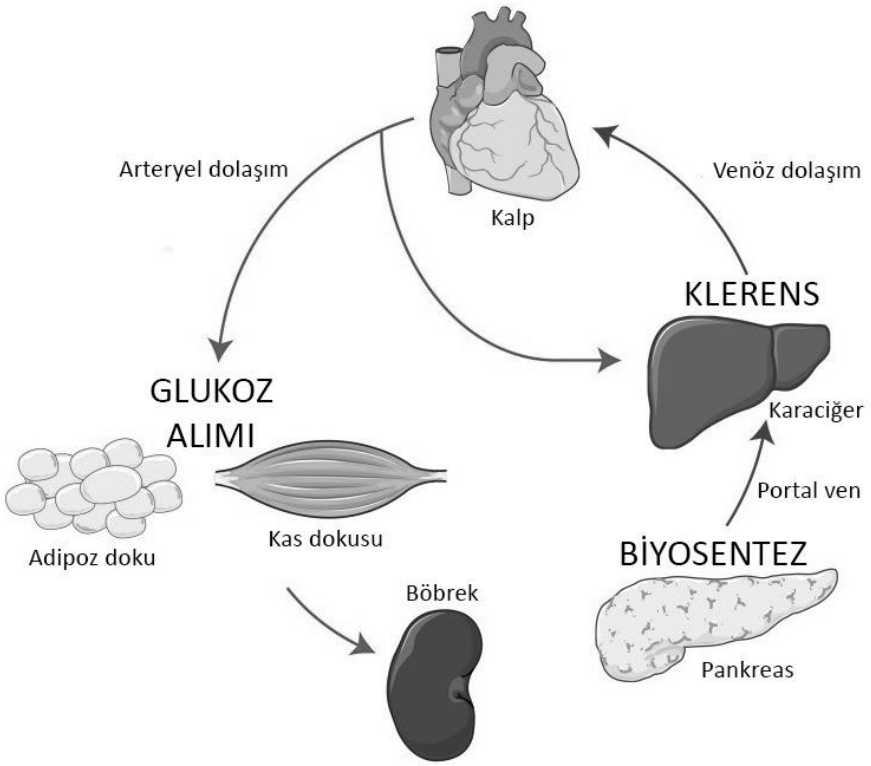
Acarboz ve miglitol bu gruptaki ilaçlardır. Barsakta bulunan alfa glukozidaz enzimini inhibe ederek etki ederler ve barsaktan karbonhidrat emilimini yavaşlatır, sindirimi geciktirirler. Post prandiyal hiperglisemiyi önlemede etkililerdir. Etkilerini barsak üzerinden göstermelerinden dolayı en sık yan etki olarak bulantı, şişkinlik, kabızlık ya da diyare görülür. (68)

2.3.5.9. İnsülin Tedavisi

İnsülin 100 yıl önce keşfedildiğinden bu yana araştırılmaya devam edilmektedir. İnsülin hormonu hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanır ve tirozin kinaz aktivitesi sağlar. Tirozin kinaz aktivitesi fosfatidil inozitol 3- kinaz (PI3K) ile Ras/MAP kinaz aktivasyonu sağlar. Bu uyarılmalar sonucu metabolik enzimler, transkripsiyonel faktörler aktive edilir ve glikoz dengesi sağlanır. İnsülin anabolik bir hormondur. Hücresel depolama ve sentezi artırır. Başta glukoz olmak üzere birçok molekülü hücre içerisine taşır. İnsülin duyarlılığını artırır. Kas, karaciğer ce adipoz dokuda glukozun glikojen ve lipid olarak depolanmasını sağlar. Karaciğerden glukoz salınımını baskılar. Ayrıca fosforilasyon ile glukoneogenezi ve glikojenolizisi inhibe eder. (69)

Pankreas β-hücrelerinde üretilen insülin ve portal ven yoluyla karaciğere gelir. %50'si burada yıkılır. Kalan insülin kas ve yağ hücrelerine dağılır. En böbrekte elimine edilir.

Karaciğer sonrası arteryel sistem ile vücuda yayılan insülin GLUT-4 reseptörleri ile kas ve yağ dokularını uyararak anaobik süreci başlatır. Glikoz ve trigliserid depolanmasını artırır. Kan beyin bariyerini geçer. (70)



Şekil 7: İnsülin döngüsü

İnsülin tedavisi replasman nedeniyle verilebildiği gibi, oral antidiyabetiklerle kontrol edilemeyen tip 2 diabetes mellitusta da insülin tedavisi verilmektedir. Genellikle bazal insülin desteği verilir ancak ihtiyaç halinde post prandiyal dozlara da geçilebilir.

Tip 1 diabetes mellitus, LADA varlığında kullanımı endikedir. Bunlar haricinde glisemik kontrol sağlanamayan, ağır semptomatik tip 2 diabetes mellitus hastalarında, diyabetik acillerde, akut kardiyak hastalıklarda, şiddetli enfeksiyonlarda, majör cerrahilerde, gebelikte, ağır karaciğer yetmezliğinde, son dönem böbrek yetmezliğinde, pankreatik yetmezliklerde, uzun süreli kortikosteroid kullanımında endikedir.

Ülkemizde rekombinant DNA tekniği ile üretilen insülin analogları kullanılmaktadır. Uygulama şekli genellikle subkutan olup belli durumlarda intravenöz de kullanılabilir.

Etki süresine göre çok hızlı, hızlı, kısa, orta, uzun ve çok uzun etkilileri vardır. Tedavi genellikle bazal ve bolus olarak bölündüğünden dolayı uzun etkili insülinler bazal insülin tedavisinde kullanılırken kısa etkililer prandiyal insülin tedavisinde kullanılmaktadır. (71)

Tablo 9: İnsülin tipleri (72)

İnsülin Tipleri	Etki Başlangıcı	Pik Etki Süresi	Etki Süresi
Prandiyal (öğün ile kullanılan) İnsülinler			
Çok Hızlı Etkililer			
Çok Hızlı Aspart	15-20dk	1,5-2saat	5 saat
Çok Hızlı Lispro	20 dk	2-3 saat	5 saat
Hızlı Etkili İnsülinler			
Glulisin	15-30 dk	30-60dk	4 saat
Aspart	15 dk	1-3 saat	3-5 saat
Regüler İnsülin	12dk	30-50dk	3 saat
Kısa Etkili			
Regüler U-100	30-60dk	2-4 saat	5-8saat
Bazal Etkili İnsülinler			
Orta Etkili			
NPH	1-2 saat	4-10 saat	>14 saat
Uzun Etkili			
Detemir	3-4 saat	6-8saat	20-24 saat
Glarjin U-100	1,5 saat	Pik yok	24 saat
Çok Uzun Etkili			
Glarjin U300	90dk	Pik yok	24-36 saat
Degludec U100	30-60dk	Pik yok	>42 saat
Karışım İnsülinler			
NPH/Reg 70/30	30 dk	2-4 saat	14-24 saat
NPA/Asp 70/30	6-12 dk	1-4 saat	18-24 saat
NPL/Lis 75/25	15-30dk	30-150dk	14-24 saat
NPA/Asp 70/30	10-20 dk	1,5-3saat	14-24 saat
Ko-formulasyon İnsülinler			
Deg/Asp 70/30	14-72dk	2-3 saat	>24 saat
NPH: Nötral Protamin Hagedorn **Reg: Regüler** **NPA: Nötral Protamin Aspart** **Asp: Aspart** **NPL: Nötral Protamin Lispro** **Lis: Lispro** **Deg: Degludec**			

İnsülin tedavisinin bir çok uygulama şeması vardır. Günde üç kere öğünlerle beraber bolus insülin + günde bir kere bazal insülin tedavi şeması en çok kullanılandır. Kombine preparatlarda veya karışım insülinlerle günlük iki uygulamalı şemalar da vardır. Sürekli insülin kullanımı ihtiyacı olan tip 1 diabetes mellitus hastaları için de sürekli salınım sağlayan insülin pompaları da mevcuttur.

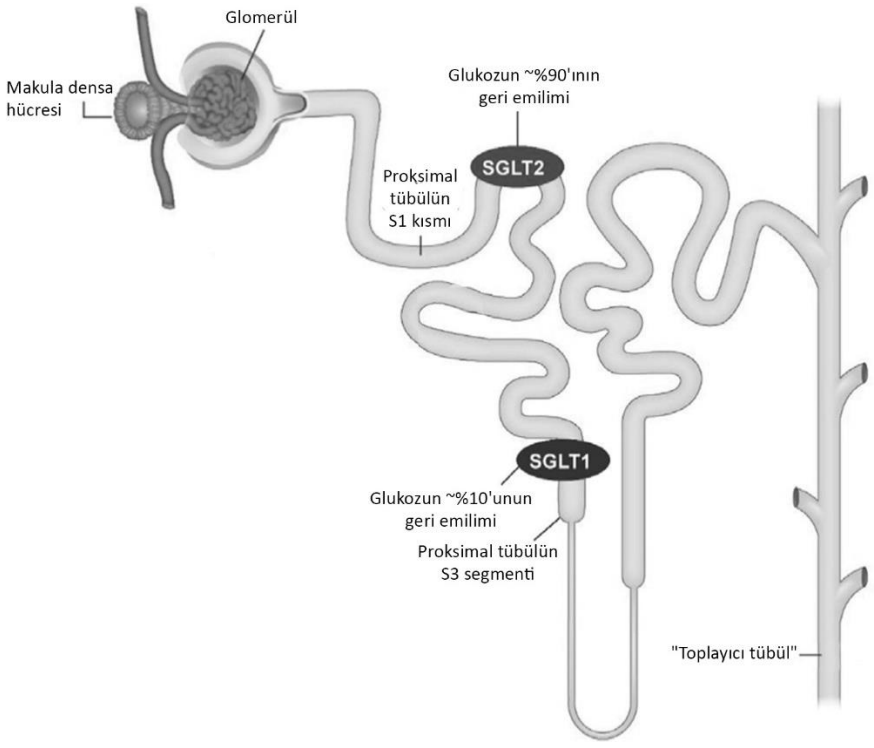
İnsülin tedavisinin en sık görülen komplikasyonu hipoglisemidir. Özellikle bazal-bolus tedavisi kullanan tip 1 diabetes mellitus hastalarında izlenir. İnsülin kullanan hastalara hipoglisemi semptomları, riski, hipoglisemiden korunma yolları karbonhidrat sayma, kalori hesaplama, glukagon enjeksiyonu eksiksiz öğretilmelidir.

İnsülinin diğer komplikasyonları lipohipertrofi, kanama, sızma, ağrı, ödemdir. (73)

2.3.5.10. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2(SGLT-2) İnhibitörleri

Bu grupta empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin, ertugliflozin ve bexagliflozin bulunmaktadır.

Glukoz transportunda glukoz taşıyıcılar (GLUT) ve sodyum glukoz ko-transporter(SGLT) aileleri görev alır. GLUT ailesi tüm dokularda bulunup konsantrasyon farkına göre hücrelere glukoz transportu sağlamaktadır. SGLT ailesi ise SLC-5 geni ile kodlanmış olup konsantrasyon farkının tersine glukoz transportu sağlamaktadır. Bu ailelerin alt tipleri mevcut olup SGLT-1 barsak ve proksimal renal tübülde, SGLT-2 ise proksimal renal tübülde olup glukoz reabsorpsiyonunda anahtar rol oynamaktadır. (74)



Şekil 8: SGLT 1 ve SGLT-2 çalışma mekanizması

SGLT-2 renal glukoz reabsorpsiyonunun %90'ından sorumludur. SGLT-2 inhibitörleri ise bu enzimi inhibe ederek glukozüriye neden olurlar ve glisemik kontrol sağlarlar. Aynı zamanda kardiyovasküler ve renal koruyucu etkileri de çalışmalarda gösterilmiştir.(75)

SGLT-2 inhibitörleri 2000'li yılların başında keşfedilmiş olup ilk olarak kanagliflozin 2013 yılında kullanım onayı almıştır. Yakın zamanda böbrek ve kalp üzerindeki koruyucu etkileri nedeni ile son zamanlarda daha da popülerleşmiş olup diyabet tedavisinde hatta kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde öncelikli olarak kullanılmaya başlamıştır. (76)

SGLT-2 inhibitörleri oral yolla alınır, genellikle günde tek doz yeterlidir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır. Karaciğerde metabolize olur ve glukuronidasyona uğrayarak böbrek yoluyla atılırlar. SGLT-2 inhibisyonu yaparak proksimal tübülden glukoz emilimini azaltarak glukozüriye sebep olur. Bu etkisi ile kan glikoz seviyesinde azalma sağlar.

Glikozüri beraberinde natriürez izlenir. Natriürez sonucu makula densa uyarılır, , tubuloglomerüler feedback mekanizmasına bağlı renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS) inhibisyonuna neden olur. RAAS inhibisyonu afferent arter konstriksiyonuna neden olur. Bu durum intraglomerüler basıncı azaltır. Glomerülde oksidatif stresi, fibrozisi azaltır ve kronik böbrek hasarı ilerleyişini yavaşlatır. Yine osmotik diüreze bağlı olarak preload ve afterload azaltır, kan basıncında düşme meydana gelir. Bu etkisi ile kardiyovasküler koruma sağlar.(77)

SGLT-2 inhibitörleri insülinden bağımsız çalışmaktadır, insülin direncinde ektilidir. Glikozüri sebebi ile kalori kaybı yaratır. Kalori kaybına bağlı post prandiyal insülin salınımında ve glukagon salınımında azalma olur. Kan glukoz seviyesinin düşmesi ile hücrelerdeki açlık uyarımı nedeni ile lipid mobilizasyonu ve lipoliz artar. Kilo vermeyi sağlar. Visseral yağlanmayı azaltmaktadır.(78) (75)

Empagliflozin üzerine yapılan EMPA-REG ve kanagliflozin üzerine yapılan KANVAS çalışmaları, empagliflozin ve kanagliflozinin kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarını azalttığı, empagliflozinin ise kardiyovasküler ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu etkisinin sebebi henüz anlaşılmamakla beraber endotel koruyucu etkisi, anti enflamatuvar etkisi, fibrozis ve remodellingi azaltması üzerinde çalışmalar devam etmektedir. (79)

Yapılan CREDENCE ve DAPA-CKD çalışmaları ise diyabetik nefropatisi olan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kronik böbrek hasarını ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. (76)

Diürez etkisi nedeni ile poliüriye ve buna bağlı olarak hipovolemiye sebep olmaktadır. Bu etkisi ile kan basıncı üzerinde olumlu etkileri olsa da yaşlı hastalarda ya da loop diüretik kullanan hastalarda hipotansiyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.

SGLT-2 inhibitörleri insülinden bağımsız etki ettikleri için hipoglisemi yapmazlar. Üriner sistem enfeksiyonlarında kesilmesi önerilir. Kronik böbrek hastalığında SGLT-2 inhibitörleri GFR<25 ml/dk olana kadar kullanılabilir. Majör cerrahi ya da ağır enfektif süreçlerde kesilmelidir. Gebelik ve Tip 1 diabetes mellitusta kontrendikedir.(80)

Yakın zamanda SGLT1/2 ko-inhibitörü olan sotagliflozin de kullanıma girmiş olup kardiyovasküler ve renal etkileri araştırılmaktadır. (81)

2.4. GÜNÜMÜZDE DİABETES MELLİTUS TEDAVİ VE TAKİBİNE YAKLAŞIM

Diabetes Mellitus birçok organı etkilemesi nedeniyle yakın takip gerektiren hastalıklardandır. Takip ve tedavisi hastalığın seviyesine, komorbiditelere, kişisel etkenlere bağlı değişiklik göstermektedir. Genel olarak yıllık ve ara kontroller gerektirmektedir.

-Diabetes mellitus hastalarının glisemik kontrollerinde açlık kan glukozu ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçümü yapılmalıdır. HbA1c'nin her 3-6 ayda bir ölçülmesi önerilir.

-Diabetes hastalarında açlık lipid profili ölçümü yılda bir yapılmalıdır. Eğer hiperlipidemi var ise ya da tedavi altındaysa 6 ayda bir ölçüm önerilir.

-Tam idrar tetkiki proteinüri takibi açısından gereklidir, her ziyarette yapılmalıdır. Hastalarda mikroalbuminüriyi saptamak için ise idrar albümin/kreatinin oranı ya da 24 saatlik idrarda protein tespiti yapılabilir. Proteinürisi olan hastalarda ACE inhibitörleri ve ARB'ler proteinüriyi azaltmak amaçlı kullanılabileceği gibi son zamanlarda proteinüri azaltıcı ve antidiyabetik olması nedeni ile SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır.

-Yıllık serum kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı ölçülmelidir.

-Karaciğer enzim değerleri yıllık ölçülmelidir.

-Erişkinlerde yıllık EKG takibi yapılmalıdır.

Diabetes mellitus hastalarında tedavi de eşlik eden hastalıklara göre düzenlenmelidir.

Yaşlı olmayan hastalarda komplikasyonları önlemek amaçlı HbA1c değerinin ≤%7 altında tutulması önerilir. Açlık glukoz değerinin ise 80-130mg/dl arasında tutulması önerilir. Glisemik indeks düzenlemede öncelik yaşam tarzı üzerine olmalıdır. Sigara ve alkolün kesilmesi tedavide önem taşır. İlaç düzenlemesi ise hasta şartlarına göre değişiklik gerektirir. Dirençli ya da açıklanamayan hiperglisemi, tedavi uyumsuzluğu ve hiperglisemik acillerde hospitalizasyon gereklidir.

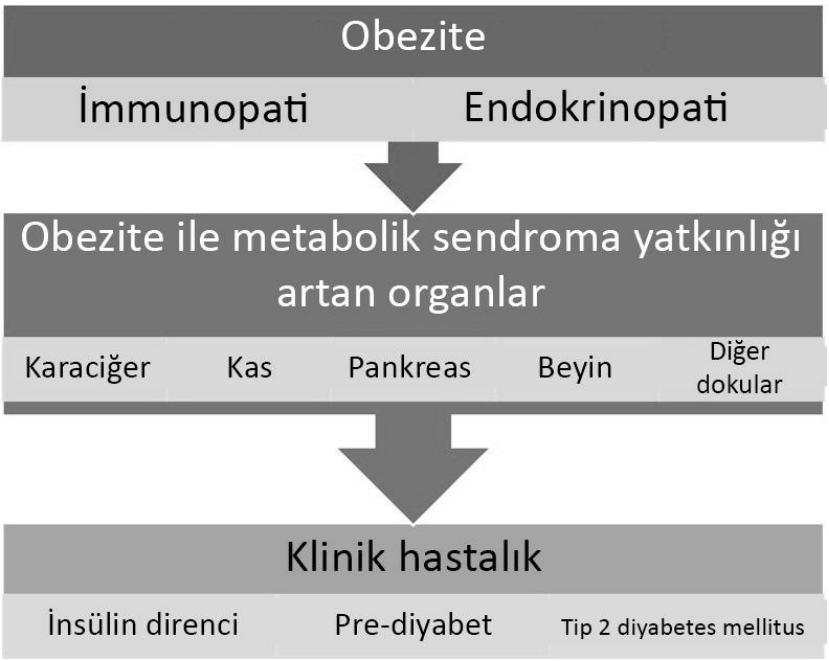
Tablo 10: Tedavi şeması

Yeni Tanı Tip 2 Diabetes Mellitus Hastası	
Egzersiz, Diyabetik Diyet, Kilo Kaybı	
HbA1c ≤%8	Monoterapi önerilir. Kontrendikasyon yoksa başlangıç tedavisi metformindir.
HbA1c ≤%8-8.9	Metforminin de dahil olduğu ikili ya da üçlü ilaç kombinasyonları önerilir.
HbA1c ≤%9	Kombine oral antidiyabetik tedaviye ek olarak insülin tedavisi önerilir.

Dünyada en yaygın hastalıklardan biri haline gelen diabetes mellitusun en önemli nedenlerinden biri obezitedir. Yapılan çalışmalara göre günümüzde bir milyar kişi obezite ile yaşamaktadır. Obezitenin gün geçtikçe artması, yarattığı komorbiditelerle birlikte sağlık harcamalarında çok büyük bir yükü de beraberinde getirmektedir. (82)

Obezite diabetes mellitus için risk faktörüdür. Obez diabetes mellitus hastalarında ise hastalık genellikle hipertansiyon, hiperlipidemi, metabolik sendrom gibi hastalıklarla beraberlik göstermektedir.

Obezitede adipositlerde hipertrofisi yaparak salgılanan sitokinlerle beraber insülin direncine neden olmaktadır. Bu hastalarda diyabet öncesi dönemde normoglisemi görülmesine rağmen insülin salgısında artış vardır. İnsülin salgı artışı hem pankreas rezervlerinde azalmaya hem de insülin direncine ve progrese olarak diabetes mellitusa ilerleyebilir. (83)



Şekil 9: Obezite-Diyabet ilişkisi

Diabetes Mellitus hastalarında tedavi şekli birçok etkene göre değişmektedir. Obez ve Tip 2 diabetes mellituslü hastalarda tek başına diyet düzenlemeleri genellikle yetersiz kalmaktadır. Hem glisemik dengeyi sağlamak için hem de kilo vermeye yardımcı olmak için metformin, GLP-1 agonistleri, SGLT-2 inhibitörleri tedavide faydalıdır. İlk basamak tercihi olan metformin insülin direncini düşürmektedir. Gastrointestinal yan etkiler ve mevcut böbrek hastalıkları kullanımını kısıtlamaktadır.

GLP-1 agonistleri obezite varlığında kilo verdirme etkisi açısından tercihlerden biri olup kolesistopatilerde, pankreatik hastalıklarda, tiroid malignitelerinde kontrendikedir. Kilo verdirmelerinin yanında glisemik indekste düzelme sağlarlar.

SGLT-2 inhibitörleri ise kilo verdirme etkisinin yanı sıra lipolizi artırması ve diüreze bağlı su kaybı ile hem kan basıncı düşüşü sağlar hem de lipid profilinde fayda sağlar.

Kronik böbrek hastalığı olanlarda oral tedavi seçenekleri kısıtlanmaktadır. GFR değeri 60ml/dk altına düştüğünde elimizde daha da az seçenek kalmaktadır. Metformin doz ayarlanarak kullanılabilmektedir. Yine DPP-4 grubundan linagliptin GFR bağımsız olarak kullanılabilir. İnsülin de GFR dozuna göre krelensinin azalacağı hesaplanarak uygulanmalıdır.

SGLT-2 inhibitörlerinden empagliflozin GFR<25 dapagliflozin GFR<30 olana kadar kullanılabilmektedir. Ayrıca SGLT-2 inhibitörleri afferent arter konstriksuyonu ile albuminüriyi azaltmaktadır ve diyabete bağlı renal hasar gelişimini yavaşlatmaktadır. (69)

SGLT-2 inhibitörleri kalp yetmezliğinde kullanılacak ilk oral antidiyabetiktir. Diüretik etkisi, afterload ve preload azaltması nedeni ile kalp yetmezliği hastalarında diabetes mellitustan bağımsız olarak kullanılmaktadır. (77)

SGLT-2 inhibitörlerinin glukozüri yapması, hücrelerde "açlık" yaratma etkisi olması nedeni ile son zamanlarda malignite tedavisindeki yeri araştırılmaya başlamıştır.(84)

Renoprotektif ve kardiyoprotektif etkilerinin yanı sıra SGLT-2 inhibitörlerinin immun sistem üzerindeki regulatuvar etkisi üzerine yapılan çalışmalar da mevcuttur. (85)

SGLT-2 inhibitörlerinin hematokrit düzeyini artırmaları ile ilgili yapılan çalışmalar vardır. Son zamanlarda eritropoetini artırması üzerinde çalışılmaktadır. (86)

Antidiyabetik etkilerinin yanında diyabetik komplikasyon gelişmesini önleyici ve yavaşlatıcı etkileri olması, diabetes mellitustan bağımsız kalp yetmezliği tedavisinde kullanılması ve diğer etkilerinin araştırılması bize SGLT-2 inhibitörlerinin yakın zamanda diabetes mellitus tedavisinde daha da ön plana çıkacağını göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.05.2025 tarihli 2025/11 sayılı toplantısında alınan 11/42 numaralı karar sonucunda onaylanmıştır.

Çalışmamız tek merkezde retrospektif olarak planlanmış olup 01/08/2019-01/08/2024 tarihleri arasındaki hastanemizin dahiliye polikliniğine başvuran hasta verileri retrospektif olarak taranarak kullanılmıştır.

Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.9.2 programı ile hesaplanmıştır. Benzer çalışmalardaki etki büyüklüğü baz alınarak yürütülmesi planlanan çalışmada orta düzeyde etki büyüklüğü (effect size) 0,30 fark kabul edilmesi öngörülerek alfa anlamlılık seviyesi 0,05 % 95 Power da örneklem büyüklüğü toplam 122 hasta olarak hesaplanmıştır.

Bu süreçte toplam 2981 hasta değerlendirilmiş; dahil edilme kriterlerini karşılamayan, eksik verisi bulunan ve çalışma dışı kriterlere uyan hastalar elenmiştir. Etik kurul izni alınırken planlanan örneklem büyüklüğü 122 hasta olarak bildirilmiş ancak çalışmayı güçlendirmek ve subgrupları da çalışmak için 252 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olması
- Tip 2 DM tanısı olması
- En az 6 ay boyunca empagliflozin veya dapagliflozin tedavisi almış olması
- Bazal ve altıncı aydaki hemogram ve HbA1c değerlerine ulaşılabilmesi

Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:

- 18 yaşın altındaki hastalar
- Gebe hastalar
- Akut veya kronik kanama bulgusu olan hastalar
- Malignite tanısı olan hastalar
- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- Romatolojik hastalığı olan hastalar
- Hemogramı parametrelerini etkileyecek ilaç kullanımı olan hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar

- Primer Hematolojik hastalığı olanlar
- Tip 1 DM tanılı hastalar
- Yakın dönemde transfüzyon almış hastalar

4. BULGULAR

Çalışmaya 01/08/2019-01/08/2024 tarihleri arasında Sultan 2.Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilmiş 126 Empagliflozin, 126 Dapagliflozin tedavisi alan 252 diabetes mellitus hastası dahil edildi. Hastalardan 106 (% 42,1)'sı kadın, 146 (% 57,9)'sı erkek iken; Empagliflozin kullanılan grupta, Dapagliflozin kullanılan gruba göre erkek oranı daha yüksekti (p=0,011). Hastaların yaş ortalaması 59,4±9,3 yıl idi. Empagliflozin ve Dapagliflozin kullanılan grupta ise yaş ortalamalarının benzer olduğu tespit edildi (p=0,275) (Tablo 11).

Tablo 11: Demografik özellikler ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Empagliflozin (n=126)	**Dapagliflozin (n=126)**	**Toplam (n=252)**	**p**
Yaş (Ort±Ss)	58,9±10,4	59,9±8,0	59,4±9,3	0,275
Cinsiyet (n(%))				
Erkek	83 (65,9)	63 (50)	146 (57,9)	**0,011***
Kadın	43 (34,1)	63 (50)	106 (42,1)	

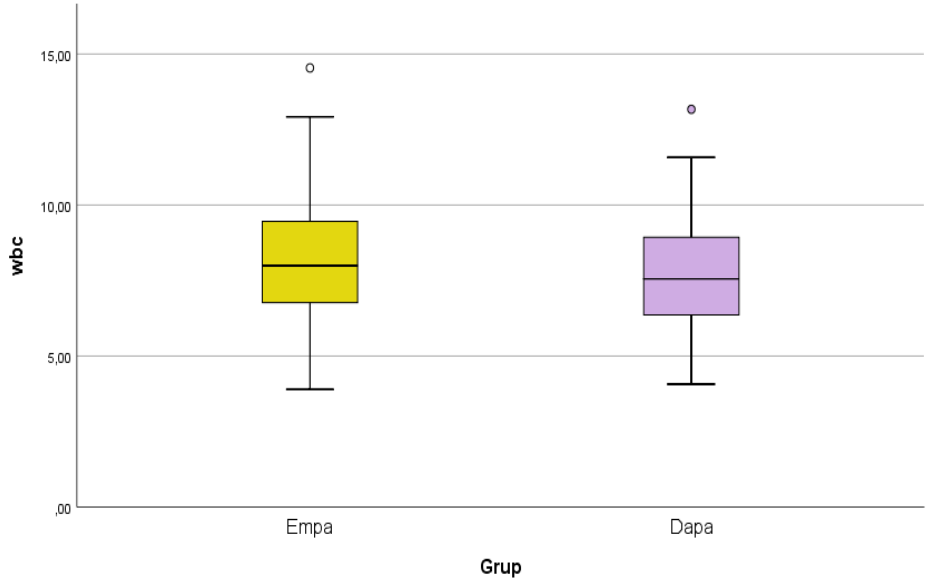
**p<0,05, †: Ki-Kare, ‡: Mann Whitney U*

Empagliflozin kullanılan grupta, Dapagliflozin kullanılan grupta yer alanlara göre birinci ölçüm WBC ($10^3/mm^3$), NEU ($10^3/mm^3$), MON ($10^3/mm^3$) ve Ferritin (ng/mL) değeri ortalamalarının daha yüksek (sırasıyla p=0,033; p=0,029; p<0,001; p=0,016); UIBC (mcg/dl) değeri ortalaması ise Dapagliflozin kullanılan grupta olanlara göre daha düşüktü (p=0,006). Tablo 12'de yer alan diğer birinci ölçüm laboratuvar parametreleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

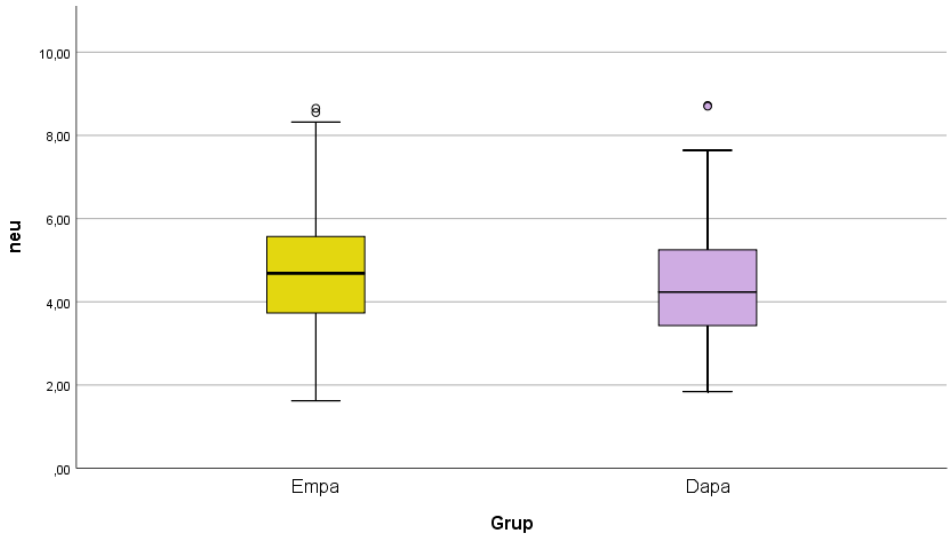
Tablo 12: Birinci ölçüm laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Empagliflozin (n=126)	**Dapagliflozin (n=126)**	**Toplam (n=252)**	**p‡**
	Ort±Ss	**Ort±Ss**	**Ort±Ss**	
WBC (10^3/mm^3)	8,18±1,9	7,65±1,8	7,92±1,9	**0,033***
RBC (10^6/mm^3)	5,03±0,4	5,04±0,4	5,04±0,4	0,902
HGB (g/dL)	14,5±1,2	14,4±1,4	14,4±1,3	0,590
HCT (%)	43,2±3,4	42,8±3,6	43,0±3,5	0,361
MCV (fL)	85,9±4,6	85,1±4,8	85,5±4,7	0,117
MCH (pg)	28,9±1,8	28,5±1,9	28,7±1,9	0,145
MCHC (g/dl)	33,6±1,1	33,5±1,0	33,5±1,1	0,889
RDW-SW	13,5±,0	13,5±0,9	13,5±0,9	0,587
PLT (10^3/mm^3)	257,2±63,7	255,7±66,3	256,4±64,9	0,752
MPV (fL)	9,80±1,03	9,97±1,0	9,89±1,0	0,149
NEU (10^3/mm^3)	4,78±1,4	4,39±1,3	4,59±1,4	**0,029***
LYM (10^3/mm^3)	2,67±0,8	2,57±0,7	2,62±0,7	0,190
MON (10^3/mm^3)	0,49±0,14	0,44±,12	0,47±0,13	**<0,001****
EOS (10^3/mm^3)	0,19±0,13	0,20±0,14	0,20±0,14	0,544
BASO (10^3/mm^3)	0,04±0,02	0,04±0,03	0,04±0,02	0,630
PCT (%)	0,25±0,06	0,25±0,06	0,25±0,06	0,902
PDW	16,2±0,3	16,3±0,3	16,2±0,3	0,449
Glukoz (mg/dL)	182,0±58,2	177,9±55,1	179,9±56,6	0,564
HbA1c (%)	8,84±1,9	8,45±1,5	8,64±1,8	0,184
Folat (ng/mL)	9,53±8,4	9,17±4,3	9,35±6,6	0,448
B12 (pg/mL)	387,9±231,9	376,9±179,4	382,4±207,0	0,834
Ferritin (ng/mL)	124,5±112,4	92,5±76,6	108,5±97,3	**0,016***
UIBC (mcg/dl)	238,8±58,6	259,1±64,1	249,2±62,2	**0,006****
Demir (µg/dL)	90,0±30,8	87,0±31,5	88,5±31,1	0,354
TIBC (mcg/dl)	334,5±59,9	337,8±59,5	336,2±59,6	0,287
Transferrin saturasyonu (%)	29,3±28,7	25,8±10,2	27,6±21,6	0,202

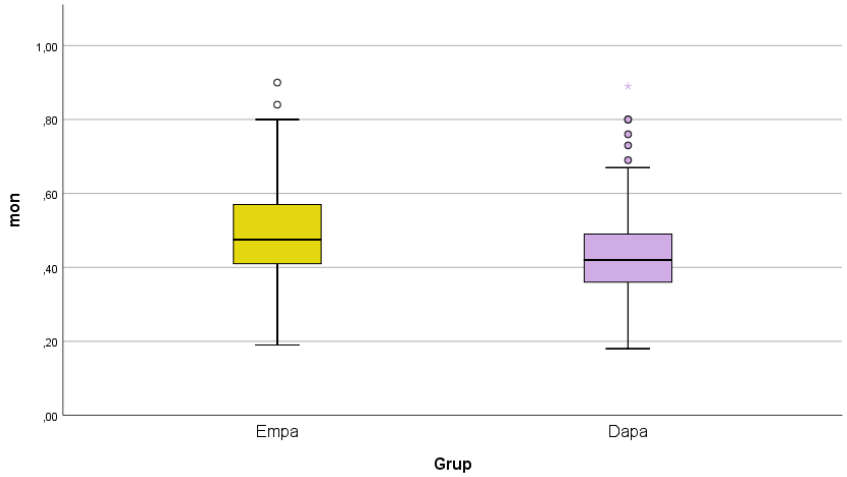
**p<0,05, *p<0,01, ‡: Mann Whitney U*



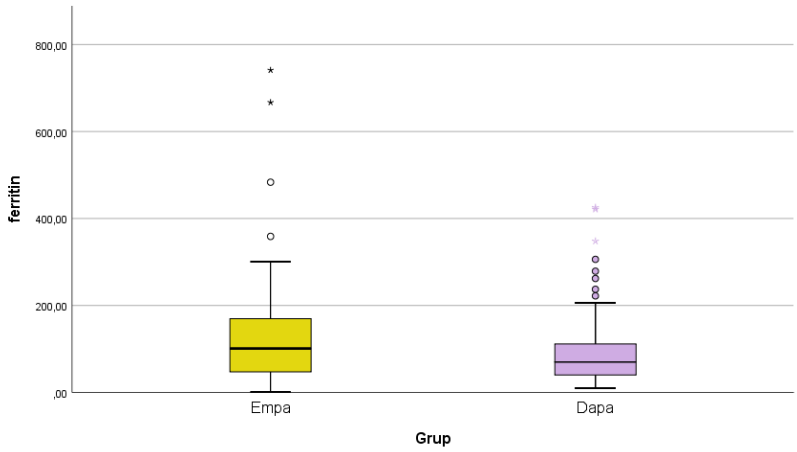
Şekil 10: Birinci ölçüm WBC değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar



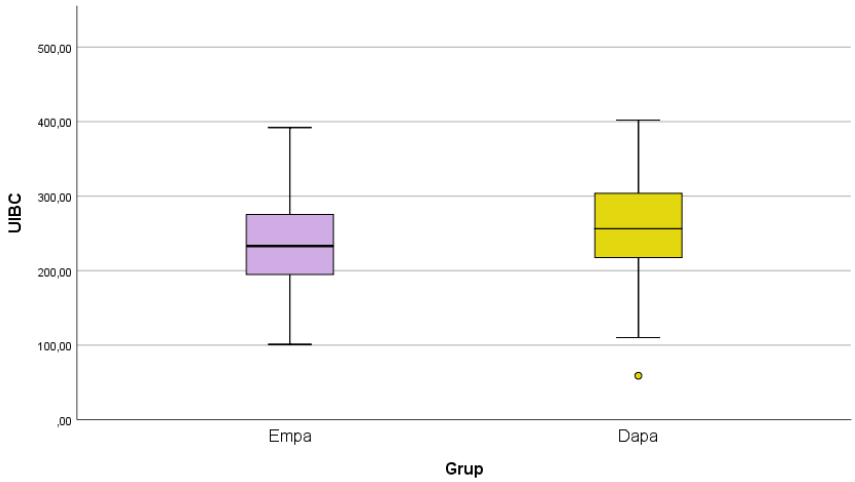
Şekil 11: Birinci ölçüm NEU değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 12: Birinci ölçüm Monosit değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar



Şekil 13: Birinci ölçüm ferritin değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar



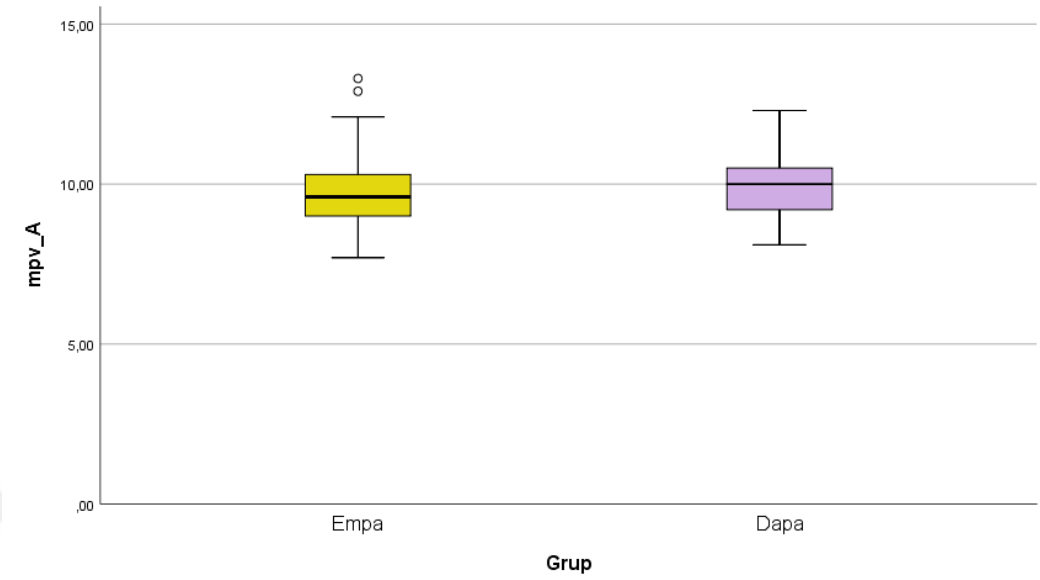
Şekil 14: Birinci ölçüm UIBC değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar

Dapagliflozin kullanılan grupta, Empagliflozin kullanılan grupta yer alanlara göre ikinci ölçüm MPV (fL) değeri ortalaması daha yüksekti (p=0,039). Tablo 13'de yer alan diğer ikinci ölçüm laboratuvar parametreleri ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 13: İkinci ölçüm laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Empagliflozin (n=126)	**Dapagliflozin (n=126)**	**Toplam (n=252)**	**p‡**
	Ort±Ss	**Ort±Ss**	**Ort±Ss**	
WBC ($10^3/mm^3$)	8,32±1,9	8,09±1,9	8,20±1,9	0,249
RBC ($10^6/mm^3$)	5,28±0,4	5,23±0,4	5,26±0,4	0,325
HGB (g/dL)	15,2±1,2	14,9±1,3	15,0±1,3	0,056
HCT (%)	45,4±3,3	44,7±3,7	45,1±3,5	0,094
MCV (fL)	86,2±4,9	85,5±4,9	85,8±4,9	0,263
MCH (pg)	28,8±1,9	28,5±1,9	28,6±1,9	0,183
MCHC (g/dl)	33,4±0,9	33,3±0,9	33,4±0,9	0,486
RDW-SW	13,8±0,9	13,9±1,0	13,8±0,9	0,481
PLT ($10^3/mm^3$)	257,8±61,1	253,9±68,1	255,8±64,6	0,501
MPV (fL)	9,72±1,0	9,92±0,9	9,82±0,9	**0,039***
NEU ($10^3/mm^3$)	4,98±1,4	4,80±1,5	4,89±1,5	0,226
LYM ($10^3/mm^3$)	2,58±0,8	2,57±0,8	2,58±0,8	0,804
MON ($10^3/mm^3$)	0,49±0,19	0,46±0,13	0,48±0,2	0,138
EOS ($10^3/mm^3$)	0,19±0,12	0,21±0,15	0,20±0,1	0,954
BASO ($10^3/mm^3$)	0,04±0,02	0,04±0,02	0,04±0,02	0,943
PCT (%)	0,39±1,6	0,25±0,07	0,32±1,1	0,545
PDW	16,2±0,9	16,2±0,3	16,2±0,7	0,508
Glukoz (mg/dL)	153,6±58,0	142,1±40,1	147,8±50,1	0,330
HbA1c (%)	7,75±1,8	7,41±1,3	7,58±1,6	0,279
Folat (ng/mL)	8,86±4,6	9,02±3,6	8,94±4,1	0,379
B12 (pg/mL)	373,9±167,2	377,3±213,4	375,6±191,3	0,988
Ferritin (ng/mL)	99,7±86,1	83,1±65,8	91,4±76,9	0,185
UIBC (mcg/dl)	270,8±66,9	266,1±62,1	268,5±64,5	0,654
Demir (µg/dL)	86,9±27,9	88,5±29,5	87,7±28,6	0,857
TIBC (mcg/dl)	340,5±67,4	328,6±66,9	334,5±67,3	0,145
Transferrin saturasyonu (%)	25,8±9,2	29,3±31,1	27,5±22,9	0,287

**p<0,05, *p<0,01, ‡: Mann Whitney U*



Şekil 15: İkinci ölçüm MPV değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar

Tablo 14'te hastların birinci ölçüm ve ikinci ölçüm bulguları ile ikinci ölçüm laboratuvar bulguları arasındaki değişim için Delta (Δ) değeri hesaplandı. Hastaların ikinci ölçüm WBC ($10^3/mm^3$), RBC ($10^6/mm^3$), HGB (g/dL), HCT (%), MCV (fL), RDW-SW, NEU ($10^3/mm^3$) ve UIBC (mcg/dl) değerlerinin birinci ölçüm değerlerine göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,026; p<0,001; p<0,001; p<0,001).

İkinci ölçüm MCHC (g/dl), Glukoz (mg/dL), HbA1c (%) ve Ferritin (ng/mL) değerleri, birinci ölçüm değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,008; p<0,001; p<0,001; p<0,001).

Tablo 14: Birinci ve ikinci ölçüm laboratuvar bulguları arasındaki farklılıklar

	Birinci Ölçüm Toplam Hasta (n=252)	**İkinci Ölçüm Toplam Toplam (n=252)**	**p**
	Ort±Ss	**Ort±Ss**	
WBC ($10^3/mm^3$)	7,92±1,9	8,20±1,9	**0,001****
RBC ($10^6/mm^3$)	5,04±0,4	5,26±0,4	**<0,001****
HGB (g/dL)	14,4±1,3	15,0±1,3	**<0,001****
HCT (%)	43,0±3,5	45,1±3,5	**<0,001****
MCV (fL)	85,5±4,7	85,8±4,9	**0,026***
MCH (pg)	28,7±1,9	28,6±1,9	0,543
MCHC (g/dl)	33,5±1,1	33,4±0,9	**0,008****
RDW-SW	13,5±0,9	13,8±0,9	**<0,001****
PLT ($10^3/mm^3$)	256,4±64,9	255,8±64,6	0,729
MPV (fL)	9,89±1,0	9,82±0,9	0,146
NEU ($10^3/mm^3$)	4,59±1,4	4,89±1,5	**<0,001****
LYM ($10^3/mm^3$)	2,62±0,7	2,58±0,8	0,289
MON ($10^3/mm^3$)	0,47±0,13	0,48±0,2	0,173
EOS ($10^3/mm^3$)	0,20±0,14	0,20±0,1	0,604
BASO ($10^3/mm^3$)	0,04±0,02	0,04±0,02	0,344
PCT (%)	0,25±0,06	0,32±1,1	0,461
PDW	16,2±0,3	16,2±0,7	0,697
Glukoz (mg/dL)	179,9±56,6	147,8±50,1	**<0,001****
HbA1c (%)	8,64±1,8	7,58±1,6	**<0,001****
Folat (ng/mL)	9,35±6,6	8,94±4,1	0,679
B12 (pg/mL)	382,4±207,0	375,6±191,3	0,673
Ferritin (ng/mL)	108,5±97,3	91,4±76,9	**<0,001****
UIBC (mcg/dl)	249,2±62,2	268,5±64,5	**<0,001****
Demir (µg/dL)	88,5±31,1	87,7±28,6	0,826
TIBC (mcg/dl)	336,2±59,6	334,5±67,3	0,228
Transferrin saturasyonu (%)	27,6±21,6	27,5±22,9	0,337

**p<0,05, *p<0,01, Wilcoxon sign-rank test*

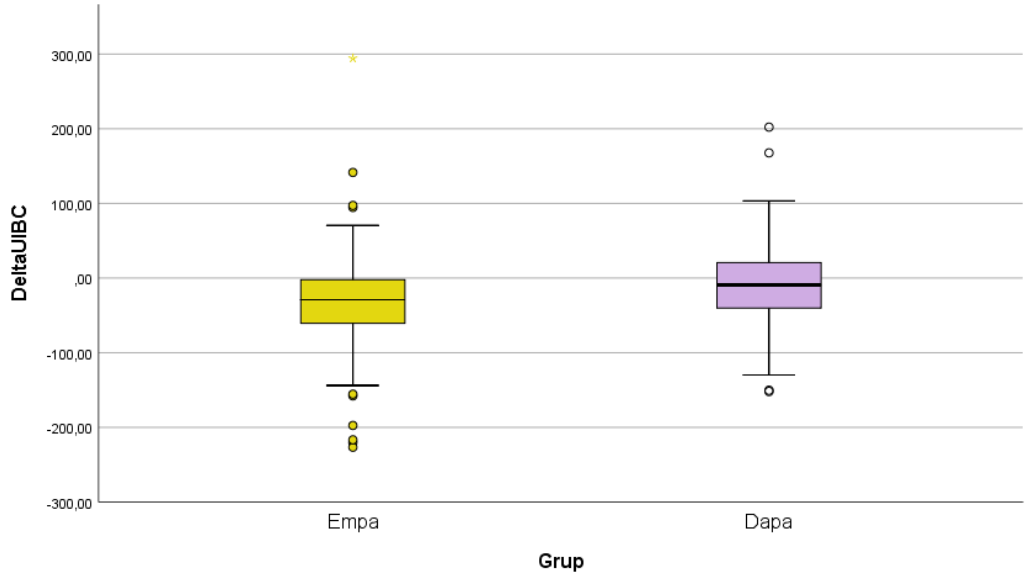
Tablo 15'te hastaların birinci ölçüm laboratuvar bulguları ile ikinci ölçüm laboratuvar bulguları arasındaki değişim için Delta (Δ) değeri hesaplandı. Hesaplanan Delta (Δ) değerlerine göre Empagliflozin kullanılan grupta, Dapagliflozin kullanılan grupta olanlara göre UIBC (mcg/dl) değerindeki artışın daha yüksek olması

istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0,001). Tablo 15'te yer alan diğer Delta (Δ) değeri bulguları ile gruplar arasında ise anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı (p>0,05).

Tablo 15: Delta(Δ) değerleri laboratuvar bulguları ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Empagliflozin (n=126)	**Dapagliflozin (n=126)**	**Toplam (n=252)**	**p**
	Ort±Ss	**Ort±Ss**	**Ort±Ss**	
WBC ($10^3/mm^3$)	-0,13±1,3	-0,45±1,3	-0,29±1,3	0,134
RBC ($10^6/mm^3$)	-0,25±0,2	-0,19±0,2	-0,22±0,25	0,115
HGB (g/dL)	-0,68±0,6	-0,53±0,6	-0,60±0,64	0,111
HCT (%)	-2,21±2,1	-1,87±1,9	-2,04±2,0	0,324
MCV (fL)	-0,16±2,1	-0,43±1,9	-029±2,0	0,202
MCH (pg)	0,05±1,03	0,04±0,9	0,04±1,0	0,806
MCHC (g/dl)	0,13±1,1	0,20±,99	0,17±1,1	0,720
RDW-SW	-0,24±0,8	-0,32±0,5	-0,28±0,6	0,231
PLT ($10^3/mm^3$)	-0,60±41,5	1,79±32,7	0,59±37,3	0,476
MPV (fL)	0,08±0,7	0,06±0,5	0,07±0,6	0,437
NEU ($10^3/mm^3$)	-0,19±1,1	-0,41±1,1	-0,30±1,1	0,183
LYM ($10^3/mm^3$)	0,09±0,6	-0,004±0,5	0,04±0,5	0,389
MON ($10^3/mm^3$)	-0,003±0,2	-0,023±0,09	-0,01±0,14	0,070
EOS ($10^3/mm^3$)	-0,003±0,095	-0,0059±0,09	-0,0044±0,09	0,740
BASO ($10^3/mm^3$)	-0,0017±0,01	0,0004±0,01	-0,0006±0,01	0,616
PCT (%)	-0,14±1,6	0,0027±0,04	-0,068±1,1	0,718
PDW	0,086±0,9	0,007±0,18	0,046±0,7	0,909
Glukoz (mg/dL)	28,4±71,8	35,8±57,6	32,1±65,1	0,576
HbA1c (%)	1,09±2,1	1,04±1,7	1,06±1,9	0,546
Folat (ng/mL)	0,66±7,56	0,15±3,9	0,40±6,0	0,732
B12 (pg/mL)	13,9±225,5	-0,39±183,5	6,79±205,3	0,691
Ferritin (ng/mL)	24,8±87,8	9,43±68,0	17,1±78,7	0,429
UIBC (mcg/dl)	-31,5±66,3	-7,05±53,8	-18,9±61,4	**<0,001****
Demir (µg/dL)	2,84±30,7	-1,43±32,2	0,66±31,5	0,251
TIBC (mcg/dl)	-4,50±81,8	9,15±94,2	2,49±88,5	0,065
Transferrin saturasyonu (%)	3,50±29,0	-3,45±31,7	0,012±30,5	0,070

**p<0,05, *p<0,01, ‡: Mann Whitney U, Delta(Δ): Birinci ölçüm ile İkinci ölçüm arasındaki fark*



Şekil 16: Delta (Δ) ölçüm UIBC değeri ile gruplar arasındaki farklılıklar

Empagliflozin grubunda olan hastaların Delta (Δ) Hb1Ac değeri ile Delta (Δ) MCV (fL) (r=-0,281) değeri arasında negatif (ters) yönlü zayıf; Delta (Δ) RDW-SW değeri ile negatif (ters) yönlü orta düzey (r=-0,328); Delta (Δ) Folat (ng/mL), Delta (Δ) Ferritin (ng/mL) ve Delta (Δ) Transferrin saturasyonu (%) değeri ile pozitif (doğrusal) yönlü zayıf (sırasıyla r=0,187; r=0,286; r=0,184); Delta (Δ) Glukoz (mg/dL) ve Delta (Δ) B12 (pg/mL) değeri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişkiye rastlanıldı (sırasıyla r=0,566; r=0,326).

Dapagliflozin grubunda olan hastaların Delta (Δ) Hb1Ac değeri ile Delta (Δ) WBC ($10^3/mm^3$), Delta (Δ) RDW-SW, Delta (Δ) NEU ($10^3/mm^3$), Delta (Δ) MON ($10^3/mm^3$) ve Delta (Δ) UIBC (mcg/dl) değerleri arasında negatif (ters) yönlü zayıf bir ilişki (sırasıyla r=-0,220; r=-0,254; r=-0,223; r=-0,291; r=-0,179); Delta (Δ) MCHC (g/dl), Delta (Δ) Demir (µg/dL) ve Delta (Δ) Transferrin saturasyonu (%) değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf (sırasıyla r=0,204; r=0,238; r=0,235); Delta (Δ) Glukoz (mg/dL) değeri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişkiye rastlanıldı (r=0,655).

Tüm hasta grubunda hastaların Delta (Δ) Hb1Ac değeri ile Delta (Δ) WBC ($10^3/mm^3$), Delta (Δ) MCV (fL), Delta (Δ) RDW-SW, Delta (Δ) MON ($10^3/mm^3$) ve Delta (Δ) UIBC (mcg/dl) değeri arasında negatif (ters) yönlü zayıf (sırasıyla r=-0,130; r=-0,199; r=-0,295; r=-0,162; r=-0,141); Delta (Δ) MCHC (g/dl), Delta (Δ) B12

(pg/mL), Delta (Δ) Ferritin (ng/mL) ve Delta (Δ) Transferrin saturasyonu (%) değeri arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf (sırasıyla r=0,189; r=0,246; r=0,207; r=0,203); Glukoz (mg/dL) değeri ortalamaları ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişkiye rastlanıldı (r=0,608) (Tablo 16).

Tablo 16: Delta (Δ) Hb1Ac değeri ile diğer Delta (Δ) ölçüm laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

	Empagliflozin (n=126)		**Dapagliflozin (n=126)**		**Toplam (n=252)**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
WBC ($10^3/mm^3$)	-0,054	0,550	-0,220*	**0,013**	-0,130*	**0,040**
RBC ($10^6/mm^3$)	0,107	0,233	0,102	0,254	0,099	0,118
HGB (g/dL)	0,101	0,263	0,150	0,095	0,118	0,063
HCT (%)	-0,022	0,807	-0,015	0,868	-0,022	0,725
MCV (fL)	-0,281**	**0,002**	-0,122	0,173	-0,199**	**0,002**
MCH (pg)	0,008	0,930	0,076	0,399	0,044	0,485
MCHC (g/dl)	0,162	0,071	0,204*	**0,022**	0,189**	**0,003**
RDW-SW	-0,328**	**<0,001**	-0,254**	**0,004**	-0,295**	**<0,001**
PLT ($10^3/mm^3$)	-0,063	0,482	-0,114	0,205	-0,089	0,162
MPV (fL)	-0,083	0,65	-0,099	0,276	-0,089	0,163
NEU ($10^3/mm^3$)	-0,025	0,782	-0,223*	**0,012**	-0,122	0,054
LYM ($10^3/mm^3$)	-0,015	0,866	-0,043	0,630	-0,021	0,744
MON ($10^3/mm^3$)	-0,043	0,636	-0,291**	**0,001**	-0,162*	**0,010**
EOS ($10^3/mm^3$)	0,019	0,833	-0,174	0,052	-0,073	0,246
BASO ($10^3/mm^3$)	0,148	0,100	-0,046	0,612	0,055	0,390
PCT (%)	-0,064	0,478	-0,166	0,064	-0,119	0,060
PDW	0,171	0,056	-0,059	0,511	0,075	0,236
Glukoz (mg/dL)	0,566**	**<0,001**	0,655**	**<0,001**	0,608**	**<0,001**
Folat (ng/mL)	0,187*	**0,039**	0,030	0,741	0,116	0,067
B12 (pg/mL)	0,326**	**<0,001**	0,144	0,109	0,246**	**<0,001**
Ferritin (ng/mL)	0,286**	**0,001**	0,115	0,201	0,207**	**0,001**
UIBC (mcg/dl)	-0,095	0,303	-0,179*	**0,044**	-0,141*	**0,028**
Demir (µg/dL)	0,051	0,579	0,238**	**0,007**	0,148*	**0,020**
TIBC (mcg/dl)	-0,082	0,372	-0,026	0,770	-0,053	0,406
Transferrin saturasyonu (%)	0,184*	**0,041**	0,235**	**0,008**	0,203**	**0,001**

**p<0,05, **p<0,01, Spearman's rho korelasyon*

Empagliflozin grubunda olan hastaların Delta (Δ) Hb1Ac değeri ile birinci ölçüm RDW-SW değeri arasında negatif (ters) yönlü zayıf (r=-0,181); birinci ölçüm B12 (pg/mL), birinci ölçüm Ferritin (ng/mL) ve birinci ölçüm Transferrin saturasyonu (%) değerleri ile pozitif (doğrusal) yönlü zayıf (sırasıyla r=0,270; r=0,211; r=0,197); birinci ölçüm Glukoz (mg/dL) değeri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişkiye rastlanıldı (sırasıyla r=0,451).

Dapagliflozin grubunda olan hastaların Delta (Δ) Hb1Ac değeri ile birinci ölçüm PCT (%) ve birinci ölçüm UIBC (mcg/dl) değerleri arasında negatif (ters) yönlü zayıf bir ilişki (sırasıyla r=-0,206; r=-0,214); birinci ölçüm HGB (g/dL), birinci ölçüm MCHC (g/dl), birinci ölçüm Demir (µg/dL) ve birinci ölçüm Transferrin saturasyonu (%) değerleri arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf (sırasıyla r=0,232; r=0,256; r=0,222; r=0,229); birinci ölçüm Glukoz (mg/dL) değeri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişkiye rastlanıldı (r=0,454).

Tüm hasta grubunda hastaların Delta (Δ) Hb1Ac değeri ile birinci ölçüm RDW-SW, birinci ölçüm PLT (10^3/mm^3), birinci ölçüm PCT (%),birinci ölçüm UIBC (mcg/dl) ve birinci ölçüm Demir (µg/dL) değeri arasında negatif (ters) yönlü zayıf (sırasıyla r=-0,163; r=-0,139; r=-0,134; r=-0,183; r=-0,176); birinci ölçüm RBC (10^6/mm^3), birinci ölçüm HGB (g/dL), birinci ölçüm HCT (%),birinci ölçüm MCHC (g/dl), birinci ölçüm B12 (pg/mL), birinci ölçüm Ferritin (ng/mL) ve birinci ölçüm Transferrin saturasyonu (%) değeri arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf (sırasıyla r=0,129; r=0,188; r=0,132; r=0,200; r=0,168; r=0,193; r=0,214); birinci ölçüm Glukoz (mg/dL) değeri ortalamaları ise pozitif (doğrusal) yönlü orta düzey bir ilişkiye rastlanıldı (r=0,449) (Tablo 17).

Tablo 17: Delta (Δ) Hb1Ac değeri ile birinci ölçüm laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

	Empagliflozin (n=126)		**Dapagliflozin (n=126)**		**Toplam (n=252)**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
WBC ($10^3/mm^3$)	-0,058	0,523	-0,037	0,679	-0,038	0,549
RBC ($10^6/mm^3$)	0,131	0,147	0,135	0,131	0,129*	**0,042**
HGB (g/dL)	0,164	0,067	0,232**	**0,009**	0,188**	**0,003**
HCT (%)	0,127	0,160	0,163	0,069	0,132*	**0,036**
MCV (fL)	-0,066	0,466	-0,040	0,660	-0,053	0,400
MCH (pg)	0,024	0,789	0,096	0,285	0,060	0,342
MCHC (g/dl)	0,148	0,099	0,256**	**0,004**	0,200**	**0,001**
RDW-SW	-0,181*	**0,043**	-0,149	0,097	-0,163**	**0,010**
PLT ($10^3/mm^3$)	-0,140	0,119	-0,118	0,187	-0,139*	**0,028**
MPV (fL)	0,160	0,078	-0,111	0,219	0,031	0,626
NEU ($10^3/mm^3$)	-0,021	0,817	-0,020	0,827	-0,016	0,799
LYM ($10^3/mm^3$)	-0,113	0,209	-0,065	0,470	-0,092	0,144
MON ($10^3/mm^3$)	0,055	0,544	-0,084	0,349	-0,012	0,847
EOS ($10^3/mm^3$)	-0,073	0,418	-0,094	0,296	-0,079	0,214
BASO ($10^3/mm^3$)	0,070	0,437	-0,050	0,580	0,010	0,874
PCT (%)	-0,069	0,448	-0,206*	**0,021**	-0,134*	**0,033**
PDW	0,131	0,144	-0,049	0,587	0,049	0,442
Glukoz (mg/dL)	0,451**	**<0,001**	0,454**	**<0,001**	0,449**	**<0,001**
Folat (ng/mL)	0,101	0,267	-0,048	0,596	0,032	0,616
B12 (pg/mL)	0,270**	**0,002**	0,063	0,486	0,168**	**0,007**
Ferritin (ng/mL)	0,211*	**0,018**	0,149	0,097	0,193**	**0,002**
UIBC (mcg/dl)	-0,156	0,088	-0,214*	**0,016**	-0,183**	**0,004**
Demir (µg/dL)	0,136	0,137	0,222*	**0,013**	-0,176**	**0,006**
TIBC (mcg/dl)	-0,130	0,158	-0,042	0,644	-0,082	0,201
Transferrin saturasyonu (%)	0,197*	**0,027**	0,229**	**0,010**	0,214**	**0,001**

**p<0,05, **p<0,01, Spearman's rho korelasyon*

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-SW, PLT, MPV, NEU, LYM, MON, EOS, BASO, PCT, PDW, glukoz, folat, B12, ferritin üzerinde etkilerini çalışmayı amaçladık. Çalışmada bu etkinin glisemik kontrol ile olan ilişkisini araştırdık ve elimizdeki verilerle empagliflozin ve dapagliflozinin arasındaki etki farkını da hesapladık.

Çalışmamızın sonuçları SGLT-2 inhibitörlerinin WBC, RBC, HGB, HCT, MCVC, RDW-SW, NEU, HbA1c, glukoz, ferritin üzerinde aşikâr etkileri olduğunu göstermiştir. SGLT-2 tedavilerinin glukoz ve HbA1c üzerinde düşürücü etkisi bilinmekte olup çalışmamızda sonuçların uyumlu gelmesi hem çalışmamızı güçlendirmiştir hem de bu düşüşün hemogram ve anemi parametrelerinin değişiminin korelasyonu hesaplanmıştır. Çalışmamız glisemik kontrol ile hemogram ve anemi parametreleri değişimini araştırarak ilişkilendiren sayılı çalışmalardandır.

Çalışmamıza katılan hastaların bireysel özellikleri ve dağılımları incelendiğinde yaş ortalaması 59,4±9,3 olarak saptandı. Empagliflozin kullanan hastaların yaş ortalaması 58,9±10,4, dapagliflozin kullanan hastaların yaş ortalaması ise 59,9±8,0 olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan erkek sayısı 146, kadın sayısı ise 106 olarak saptandı. Empagliflozin kullanan gruptaki erkek sayısında dapagliflozin kullanan gruba göre anlamlı bir yükseklik saptanmasına rağmen (p=0,011) çalışmaya katılan toplam hasta sayısında cinsiyetler ve yaş arası anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, çalışmamızda elde edilen verilerin yaş ve cinsiyet gibi potansiyel karıştırıcı değişkenlerden bağımsız değerlendirilmesini mümkün kılmıştır.

Diabetes mellitusa yeni bir yaklaşım getiren, insülin direnci ve insülin dışı diyabet tedavileri üzerine çalışmalar yapan, metformin, dapagliflozin, empagliflozin geliştirilmesinde önemli rol oynayan ve SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyak, renal etkileri araştırmalarına büyük katkı sağlayan Ralph A. Defronzo yakın zamanda yapılan çalışmalarında SGLT-2'nin hematokrit değerinde yarattığı değişimi ve bu değişimin kardiyak ve renal koruma üzerine etkilerini araştırmıştır. (87) Bu araştırma sonrasında SLGT-2 inhibitörlerinin belirli hemogram parametreleri üzerine etkisi ve bu etkinin mekanizması araştırılmaya başlanmıştır. Kanbay ve arkadaşları (Kanbay et al.) yaptıkları çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin hematokrit değerinde artışa neden olduğunu saptamıştır. (88) Çalışmamızda empagliflozin ve dapagliflozin kullanan tüm

hastalarda hematokrit değerinde artış saptanmıştır. (p<0,001) Bu açıdan çalışmamız diğer çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. Yine Shikuma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematokrit seviyesindeki artışın proksimal tübül üzerindeki etkisini araştırmıştır. (89) Henüz hematokrit artışının nedenini ortaya koyan kanıtlanmış bir görüş olmayıp, eritropoetin üretim artışı, proksimal tübül korunması, diüreze bağlı hemokonsantrasyon artışı araştırılmaktadır. Qi Tian ve arkadaşları (Qi Tian et al.) hematokrit artışının sebebini araştırmak için hastalarda eritropoetin ve retikülosit ölçümlerini de dahil etmiştir. Sonuçlarda eritropoetin ve retikülosit seviyelerinde ılımlı bir artış saptanmış ancak hematokrit artışıyla ilişkilendirilememiştir. (90)

Çalışma sonuçlarımızda hemoglobin değerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. (p<0,001) Yine RBC değerlerinde de anlamlı artış saptanmıştır (p<0,001). Karagün ve arkadaşlarının (Karagün et al.) yaptığı çalışmada hemoglobin değerinde anlamlı yükseklik bulunmasa da hematokrit ve RBC değerlerinde artış izlenmiştir. (91)SGLT-2 inhibitörlerinin hemoglobin, RBC ve hematokrit değerlerini yükseltmesinin mekanizması hakkında henüz bir görüş birliği olmamasına rağmen değerlerin beraber yükselişi diürez görüşünden uzaklaştırmakta ve hematopoetik üretim görüşüne yaklaştırmaktadır ancak yine de bize kesin bir kanıt sunmamaktadır. Kronik böbrek hastalığında anemi sık görülen hastalıklardan biridir. Aneminin sebebi eritropoetin üretiminin azalması, demir eksikliği gibi çeşitli etkenlerden kaynaklandığı bilinmektedir.(92) SGLT-2 inhibitörlerinin gösterdiği renal koruma ve düşük glomerüler filtrasyon değerlerine kadar kullanılabilmeleri düşünüldüğünde hemoglobini yükseltmesi ilerleyen zamanda kronik böbrek hastalığında SGLT-2 kullanımının önemini daha da ön plana çıkaracaktır. Geri kalan hemogram parametrelerinin araştırılması ve anemi parametrelerindeki değişim bize ayrım yapmada ışık tutacaktır.

Çalışmamızda WBC ve NEU değerinde anlamlı yükselme (p<0.0001) saptanmış olup daha önce herhangi bir çalışmada bu değer üzerine bir değişim saptanmamıştır. Nötrofildeki anlamlı yükselme Çelikdelen ve arkadaşlarının (Çelikdelen et al.) nötrofil lenfosit oranının ve sistemik inflamasyon indeksi hesaplamada ve özellikle mikroalbuminüri olmak üzere diğer komplikasyonlar ile ilişkisi araştırılmış olup birliktelik saptanmamıştır. (92) Bu sonuçlar nötrofil lenfosit oranının sistemik inflamasyon göstergesi olarak kullanılmasını tartışmalı kılmakla

beraber SGLT-2 inhibitörlerinin immün aktivasyon ya da inflamasyon aktivasyonundaki yeri aydınlatılmaya ihtiyaç duymaktadır.

Anemi parametrelerinden B12, folat, demir, transferrin satürasyonunda anlamlı bir değişim saptanmamış olmasına rağmen ferritin ve ansatüre demir bağlama kapasitesinde (IUBC) düşüş saptanmıştır. Tziastouidi ve arkadaşlarının (Tziastouidi et al.) yaptığı çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin hepcidin ve ferritin düşüşüne yol açtığı saptanarak azalmış inflamasyon yönünde yorumlanmıştır. (93) Çalışmamızdaki nötrofil artışı düşünüldüğünde ferritin değerinin düşmesini inflamasyonun baskılanması olarak açıklanması tartışmalı hale gelmektedir. Diğer yandan hemoglobin artışı ve ferritin seviyelerinin azalması hematopoetik sistem aktivasyonu görüşünü güçlendirmektedir. Kronik böbrek hastalığı ve kalp yetmezliğinde anemi sık görülmekle beraber multifaktöriyel sebeplerle gelişmektedir. Demir eksikliği, kronik inflamasyon, renal hasara bağlı üretim azlığı sebeplerden bazılarıdır. SGLT-2 üzerine yapılacak çalışmalara inflamasyon parametreleri, eritropoetin, dahil edilmesi daha kesin sonuçlar açısından faydalı olacaktır.

Çalışmamızın önemli noktalarından biri olan HbA1c değişiminin diğer parametrelerle ilişkisi glisemik kontrolün diğer parametrelere etkisini gösterecek olup SGLT-2 inhibitörlerinin parametreler üzerine etkileri ile değerlendirildiğinde bu değişimin altta yatan nedenine gitmede yol gösterici olacaktır.

Hastalardaki HbA1c değişimi Delta (Δ) Hb1Ac olarak tanımlanmış olup, WBC ile Delta (Δ) Hb1Ac ile negatif korelasyon izlenmiştir. ($p<0.001$) Glisemik kontrolün daha düzgün olmasına rağmen WBC değerinin artışı SGLT-2 inhibitörlerinin glisemiden bağımsız olarak immün sistem üzerinde aktivasyon açısından etkili olabileceği konusunda ya da anti-inflamatuar etki ile inflamasyonu bastırmaları ile ilgili görüşlerde tartışma yaratmaktadır. Sistemik inflamasyon indeksi ile yapılacak çalışmalarda glisemik kontrol için glukoz, HbA1c kontrolü eklenmesi çalışmalarda faydalı olacaktır.

Delta (Δ) Hb1Ac ile monosit (MON) değeri arasında anlamlı ters korelasyon saptanmıştır. İnflamatuar çalışmalarda değerlendirilebilir.

Delta (Δ) Hb1Ac ile MCV ve RDW-SW arasında negatif, ferritin ve transferrin satürasyonu ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu etki glisemik kontroldeki düzelme ile hematopoetik sistemdeki aktivasyon ile hemoglobin seviyelerindeki artışı, dolaylı olarak demir kullanımındaki artışa bağlı olarak ferritin ve transferrin

satürasyonundaki düşüşü açıklamakta olup SGLT-2 inhibitörlerinin demir metabolizması ve hematopoetik sistem üzerindeki etkilerinin araştırılmasına yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızın tek merkezde yapılması, hastalarımızın homojen olarak dağılmaması açısından zayıflığa neden olmaktadır. Hastanın farklı merkezlere başvurması, tedavi uyumluluğu, çalışmamızın sözel bilgilere dayanması çalışmamızda kısıtlılığa neden olan sebepler arasındadır. Hematokrit artışının saptanmasına rağmen eritropoetin ve hepcidin çalışılmaması yine çalışmamızdaki zayıflıklardandır.

Çalışmamızın hemogram ve anemi parametrelerini kapsaması, değerlerin glisemik kontrol ile uygun değişimi çalışmamıza güç sağlamaktadır. En az 6 ay süren hasta takibi, empagliflozin ve dapagliflozinin beraber araştırılması, hasta sayımızın çok olması ise çalışmamızın güçlü yanlarındandır.

Çalışmamız sonucunda hemoglobin hematokrit, RBC değerlerindeki yükselme, ferritindeki düşüş ve Delta (Δ) Hb1Ac ilişkili olarak MCV ve RDW-SW eritropoetik sistem aktivasyonuna işaret etmektedir. Yine hastalarda WBC ve NEU artışı ve WBC'nin Delta (Δ) Hb1Ac ile negatif korelasyon göstermesi aynı zamanda anti inflamatuar etki konusunda tartışma yaratmakta olup tam tersine hematopoetik sistemin total aktivasyonunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin hemogram ve anemi parametreleri üzerine etkileri, bu etkilerin glisemik kontrol ile korelasyonu araştırılmıştır. Elimizdeki veriler SGLT-2 inhibitörlerinin eritropoetik sistem üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Bu etkiler, HbA1c'den bağımsız etki etmekte olup glisemik kontrolle ilişkisiz olması SGLT-2 inhibitörlerinin eritropoetik sistem üzerine olan etkisinin araştırılması yönünde yol gösterici olacaktır. Nötrofil seviyelerindeki artış ise inflamatuar sistem aktivasyonu açısından önem taşımaktadır. Özellikle de glisemik kontrolün iyi olmadığı hastalarda ferritin değerinin de beraberinde yükselmesi göz önüne alınırsa bu konuda yapılacak çalışmalar sistemik inflamatuar aktivasyon açısından SGLT-2 inhibitörlerinin etkisini daha net şekilde ortaya koyacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Zhao M, Xie Y, Gao W, Li C, Ye Q, Li Y. Diabetes mellitus promotes susceptibility to periodontitis-novel insight into the molecular mechanisms. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1192625.
2. Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, Jędraszak W, Majchrowicz G, Prusinowski F, et al. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. Int J Mol Sci. 2025;26(3).
3. Patel DK, Strong J. The Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Beyond the Glycemic Benefit. Diabetes Ther. 2019;10(5):1771–92.
4. Siddiqui R, Obi Y, Dossabhoy NR, Shafi T. Is There a Role for SGLT2 Inhibitors in Patients with End-Stage Kidney Disease? Curr Hypertens Rep. 2024;26(12):463–74.
5. Cases A, Cigarrán S, Luis Górriz J, Nuñez J. Effect of SGLT2 inhibitors on anemia and their possible clinical implications. Nefrologia (Engl Ed). 2024;44(2):165–72.
6. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 1(Suppl 1):S62–9.
7. Zhi Y, Xie S, Wei B. Electrochemical biosensors for enhanced detection of diabetes mellitus. Clinica Chimica Acta. 2025;571:120221.
8. AbuHammad GAR, Naser AY, Hassouneh LKM. Diabetes mellitus-related hospital admissions and prescriptions of antidiabetic agents in England and Wales: an ecological study. BMC Endocr Disord. 2023;23(1):102.
9. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2023;46(10):e151–e99.
10. Chang H, Chang H, Cheng T, Lee GD, Chen X, Qi K. Micro-ribonucleic acid-23a-3p prevents the onset of type 2 diabetes mellitus by suppressing the activation of nucleotide-binding oligomerization-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammatory bodies-caused pyroptosis through negatively regulating NIMA-related kinase 7. J Diabetes Investig. 2021;12(3):334–45.
11. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin S, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2020;2020.
12. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2005;28 Suppl 1.
13. American Diabetes A. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2011;35(Supplement_1):S64–S71.
14. Diagnosis TECot, Mellitus CoD. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2003;26(suppl_1):s5–s20.
15. Mittal R, Prasad K, Lemos JRN, Arevalo G, Hirani K. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. Int J Mol Sci. 2025;26(5).

16. Massalha M, Iskander R, Hassan H, Spiegel E, Erez O, Nachum Z. Gestational diabetes mellitus - more than the eye can see - a warning sign for future maternal health with transgenerational impact. Front Clin Diabetes Healthc. 2025;6:1527076.
17. Mora-Ortiz M, Rivas-García L. Gestational Diabetes Mellitus: Unveiling Maternal Health Dynamics from Pregnancy Through Postpartum Perspectives. Open Res Eur. 2024;4:164.
18. McIntyre HD, Kampmann U, Dalsgaard Clausen T, Laurie J, Ma RCW. Gestational Diabetes: An Update 60 Years After O'Sullivan and Mahan. J Clin Endocrinol Metab. 2024;110(1):e19–e31.
19. Shamsad A, Gautam T, Singh R, Banerjee M. Genetic and epigenetic alterations associated with gestational diabetes mellitus and adverse neonatal outcomes. World J Clin Pediatr. 2025;14(1):99231.
20. American Diabetes A. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010;33(Supplement_1):S62–S9.
21. The Expert Committee on the D, Classification of Diabetes M. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2003;26(suppl_1):s5–s20.
22. Rossi G. [Diagnosis and classification of diabetes mellitus]. Recenti Prog Med. 2010;101(7-8):274–6.
23. Chawla R, Madhu SV, Makkar BM, Ghosh S, Saboo B, Kalra S. RSSDI-ESI Clinical Practice Recommendations for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus 2020. Indian J Endocrinol Metab. 2020;24(1):1–122.
24. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(9):525–39.
25. Heo S, Kang J, Barbé T, Kim J, Bertulfo TF, Troyan P, et al. Relationships of Multidimensional Factors to Diabetes Complications: A Cross-Sectional, Correlational Study. West J Nurs Res. 2024;46(9):664–73.
26. Ahmed M, Yirdachew E, Tefera G. Diabetic complications among follow-up patients: a cross-sectional study at Jimma University specialized hospital diabetic clinic. J Clin Mol Endocrinol. 2018;3(1):45.
27. Feleke SF, Dessie AM, Getachew ZD, Bizuneh FK, Kidie AA, Yayeh BM, et al. Burden of diabetic ketoacidosis and its predictors among diabetic patients in Ethiopia: Systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2025;20(1):e0309097.
28. Wysham C, Bindal A, Levrat-Guillen F, Kostadinova D, Poon Y. A systematic literature review on the burden of diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2025;27(5):2750–67.
29. Birhanu A, Ambachew S, Baye N, Getnet E, Admas S, Gebrie E, et al. Prevalence and associated factors of diabetic ketoacidosis among patients with diabetes mellitus at the University of Gondar Comprehensive and Specialized Referral Hospital Northwest, Ethiopia. PLoS One. 2025;20(2):e0318775.

30. Foti Randazzese S, La Rocca M, Bombaci B, Di Pisa A, Giliberto E, Inturri T, et al. Severe Diabetic Ketoacidosis in Children with Type 1 Diabetes: Ongoing Challenges in Care. Children (Basel). 2025;12(1).
31. Eledrisi MS, Elzouki AN. Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults: A Narrative Review. Saudi J Med Med Sci. 2020;8(3):165–73.
32. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, Cardona S, Galindo RJ, Fayfman M, et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. Diabetes Care. 2020;43(2):349–57.
33. Wagner B, Unruh ML, Lew SQ, Roumelioti ME, Sam R, Argyropoulos CP, et al. Quantifying the Deficits of Body Water and Monovalent Cations in Hyperglycemic Emergencies. J Clin Med. 2024;14(1).
34. Sepúlveda E, Jacob P, Poínhos R, Carvalho D, Vicente SG, Smith EL, et al. Changes in attitudes to awareness of hypoglycaemia during a hypoglycaemia awareness restoration programme are associated with avoidance of further severe hypoglycaemia episodes within 24 months: the A2A in HypoCOMPaSS study. Diabetologia. 2023;66(4):631–41.
35. International Hypoglycaemia Study G. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2016;40(1):155–7.
36. Thieu VT, Mitchell BD, Varnado OJ, Frier BM. Treatment and prevention of severe hypoglycaemia in people with diabetes: Current and new formulations of glucagon. Diabetes Obes Metab. 2020;22(4):469–79.
37. See KC. Metformin-associated lactic acidosis: A mini review of pathophysiology, diagnosis and management in critically ill patients. World J Diabetes. 2024;15(6):1178–86.
38. Haydinger CD, Oliver GF, Ashander LM, Smith JR. Oxidative Stress and Its Regulation in Diabetic Retinopathy. Antioxidants (Basel). 2023;12(8).
39. OAKLEY T. Diabetic retinopathy, The assesment of severity and progress by comparison with a set of standard fundus photographs. Diabetoligica. 1967;3:402–12.
40. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, Banerjee S, Banerjee S, Downey L, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. Eye (Lond). 2020;34(Suppl 1):1–51.
41. Lin DW, Yang TM, Ho C, Shih YH, Lin CL, Hsu YC. Targeting Macrophages: Therapeutic Approaches in Diabetic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2024;25(8).
42. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LsH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Diabetes Care. 2005;28(1):164–76.
43. Qureshi Z, Ali MN, Khalid M. An Insight into Potential Pharmacotherapeutic Agents for Painful Diabetic Neuropathy. J Diabetes Res. 2022;2022:9989272.
44. Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms? Pain. 2020;161(Suppl 1):S65–s86.

45. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):42.
46. Adare AF, Tiyare FT, Marine BT. Time to development of macrovascular complications and its predictors among type 2 diabetes mellitus patients at Jimma University Medical Center. BMC Endocr Disord. 2024;24(1):252.
47. Guan H, Tian J, Wang Y, Niu P, Zhang Y, Zhang Y, et al. Advances in secondary prevention mechanisms of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus patients: a comprehensive review. Eur J Med Res. 2024;29(1):152.
48. Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1359255.
49. American Diabetes Association Professional Practice C. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2023;47(Supplement_1):S77–S110.
50. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39(11):2065–79.
51. American Diabetes A. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care. 2018;42(Supplement_1):S81–S9.
52. Chinese Guidelines for Medical Nutrition Therapy for Patients with Diabetes (2022 Edition). Asia Pac J Clin Nutr. 2024;33(2):118–52.
53. American Diabetes Association Professional Practice C. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2021;45(Supplement_1):S195–S207.
54. Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, Pedrosa HC, Moreira RO, da Silva Duarte RMC, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2020;12:45.
55. Alexopoulos AS, Kahkoska AR, Pate V, Bradley MC, Niznik J, Thorpe C, et al. Deintensification of Treatment With Sulfonylurea and Insulin After Severe Hypoglycemia Among Older Adults With Diabetes. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2132215.
56. Ma T, Tian X, Zhang B, Li M, Wang Y, Yang C, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2. Nature. 2022;603(7899):159–65.
57. Guo L, Xiao X. Guideline for the Management of Diabetes Mellitus in the Elderly in China (2024 Edition). Aging Med (Milton). 2024;7(1):5–51.
58. Zhang Y, Zhou F, Guan J, Zhou L, Chen B. Action Mechanism of Metformin and Its Application in Hematological Malignancy Treatments: A Review. Biomolecules. 2023;13(2).
59. Gupta S, Jha S, Rani S, Arora P, Kumar S. Medicinal Perspective of 2,4-Thiazolidinediones Derivatives: An Insight into Recent Advancements. ChemistryOpen. 2024;13(11):e202400147.
60. DeFronzo Ralph A, Tripathy D, Schwenke Dawn C, Banerji M, Bray George A, Buchanan Thomas A, et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. New England Journal of Medicine.364(12):1104–15.

61. Core JQ, Hua P, Daniel E, Grunwald JE, Jaffe G, Maguire MG, et al. Thiazolidinedione use and retinal fluid in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Br J Ophthalmol. 2023;107(7):1000–6.
62. Huber H, Schieren A, Holst JJ, Simon MC. Dietary impact on fasting and stimulated GLP-1 secretion in different metabolic conditions - a narrative review. Am J Clin Nutr. 2024;119(3):599–627.
63. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1431292.
64. Diz-Chaves Y, Herrera-Pérez S, González-Matías LC, Lamas JA, Mallo F. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in the Integration of Neural and Endocrine Responses to Stress. Nutrients. 2020;12(11).
65. Kabahizi A, Wallace B, Lieu L, Chau D, Dong Y, Hwang ES, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) signalling in the brain: From neural circuits and metabolism to therapeutics. Br J Pharmacol. 2022;179(4):600–24.
66. Carpio LE, Olivares M, Benítez-Paez A, Serrano-Candelas E, Barigye SJ, Sanz Y, et al. Comparative Binding Study of Gliptins to Bacterial DPP4-like Enzymes for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Int J Mol Sci. 2024;25(11).
67. Yazbeck R, Jaenisch SE, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: Applications in innate immunity? Biochem Pharmacol. 2021;188:114517.
68. Riyaphan J, Pham DC, Leong MK, Weng CF. In Silico Approaches to Identify Polyphenol Compounds as α-Glucosidase and α-Amylase Inhibitors against Type-II Diabetes. Biomolecules. 2021;11(12).
69. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. J Clin Invest. 2021;131(1).
70. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. J Cell Biol. 2018;217(7):2273–89.
71. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2024, 2024
72. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2024, 2024
73. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2024, 2024
74. Qiang W, Lei Y, Yuan L, Yuan J, Zhang J, Shan Y, et al. SGLT-2 as a potential target in pancreatic cancer: the preliminary clue from The Cancer Genome Atlas data. J Gastrointest Oncol. 2022;13(5):2539–52.
75. Yao X, Zhang H, Lu X. Meta-analysis of the efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. Medicine (Baltimore). 2025;104(18):e42196.
76. Hung CH, Lu LY. New Insights into the Role of SGLT-2 Inhibitors in the Prevention of Dementia. Neurol Int. 2024;16(6):1717–30.
77. Dai ZC, Chen JX, Zou R, Liang XB, Tang JX, Yao CW. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease. Front Immunol. 2023;14:1213473.
78. Elian V, Popovici V, Karampelas O, Pircalabioru GG, Radulian G, Musat M. Risks and Benefits of SGLT-2 Inhibitors for Type 1 Diabetes Patients Using Automated Insulin Delivery Systems-A Literature Review. Int J Mol Sci. 2024;25(4).

79. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2117–28.
80. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. Canadian Journal of Diabetes. 2018;42:S88–S103.
81. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2021;384(2):129–39.
82. Tham KW, Abdul Ghani R, Cua SC, Deerochanawong C, Fojas M, Hocking S, et al. Obesity in South and Southeast Asia-A new consensus on care and management. Obes Rev. 2023;24(2):e13520.
83. Bays HE, Bindlish S, Clayton TL. Obesity, diabetes mellitus, and cardiometabolic risk: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2023. Obes Pillars. 2023;5:100056.
84. Anastasio C, Donisi I, Del Vecchio V, Colloca A, Mele L, Sardu C, et al. SGLT2 inhibitor promotes mitochondrial dysfunction and ER-phagy in colorectal cancer cells. Cell Mol Biol Lett. 2024;29(1):80.
85. Xie L, Xiao Y, Tai S, Yang H, Zhou S, Zhou Z. Emerging Roles of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in Diabetic Cardiovascular Diseases: Focusing on Immunity, Inflammation and Metabolism. Front Pharmacol. 2022;13:836849.
86. Packer M. Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Eur Heart J. 2023;44(48):5027–35.
87. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. Am J Physiol Renal Physiol. 2015;309(11):F889–900.
88. Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, Tanriover C, Cevik E, Demiray A, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2022;54(4):827–41.
89. Shikuma J, Sakakura K, Sugiyama-Takahashi M, Nakamura Y, Nagai Y, Suwanai H, et al. Hematocrit elevation after SGLT2 inhibitor administration may be associated with the degree of proximal tubular damage. Medicine. 2022;101:e31122.
90. Tian Q, Guo K, Deng J, Zhong Y, Yang L. Effects of SGLT2 inhibitors on haematocrit and haemoglobin levels and the associated cardiorenal benefits in T2DM patients: A meta-analysis. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2022;26(2):540–7.
91. Karagün B, Bakıner OS. Tip 2 Diyabetli Hastalarda SGLT2 İnhibitörlerinin Hematolojik Parametreler Üzerindeki Etkileri: Retrospektif Bir Çalışma. Turkish Journal of Diabetes and Obesity. 2024;8(2):154–62.
92. Dasgupta I, Bagnis CI, Floris M, Furuland H, Zurro DG, Gesualdo L, et al. Anaemia and quality of life in chronic kidney disease: a consensus document from the European Anaemia of CKD Alliance. Clin Kidney J. 2024;17(8):sfae205.

93. Tziastoudi M, Pissas G, Golfinopoulos S, Filippidis G, Dousdampanis P, Eleftheriadis T, et al. Sodium-Glucose Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Iron Deficiency in Heart Failure and Chronic Kidney Disease: A Literature Review. Life (Basel). 2023;13(12).