

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA FARKLI TEDAVİ
REJİMLERİNİN ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ,
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARINA
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdurrahman YILDIZ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Murat ALAY

UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

VAN-2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatıma yön veren, her zaman sevgisini yanımda hissettiğimiz, çok değerli hocamız ve abimiz Dr.Murat Alay'a ve diğer tüm hocalarıma; bugünlerimi göremese de yaşamının her anında arkamda olup bana destek çıkan, benimle gurur duyduğunu bildiğim rahmetli babama; tüm hayatım boyunca maddi manevi desteklerini benden esirgemeyen çok sevgili annem ve kardeşlerime; asistanlığım boyunca desteğini ve sevgisini hiç eksik etmeyen, sabır gösteren, iki tane aslan yavrusu yetiştiren hayat arkadaşım, sevgili eşim Sema Aysun'a; varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren ve anlam katan biricik oğullarım Miralp Emre ve Emir Asaf'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdurrahman Yıldız

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİYABETES MELLİTUS TANI	2
2.2. DİYABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİ	2
2.3. SEMPTOMLARI VE TANI KRİTERLERİ	2
2.4. DİYABET SINIFLANDIRMA	3
2.4.1. Tip1 Diyabetes Mellitus	4
2.4.2. Tip2 Diyabetes Mellitus	4
2.5. DİYABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI	5
2.6. İLAÇ TEDAVİSİ	6
2.6.1. İnsülin salgılatıcı(sekretagog) ilaçlar	6
2.6.2. İnsülin duyarlılaştırıcı(sensitizer) ilaçlar.....	6
2.6.3. İncretin bazlı ilaçlar	7
2.6.4. Sodyum Glukoz co-Transporter 2 inhibitörleri	7
2.6.5. İnsülin Tedavisi	10
2.7. DİYABET VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK	13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	14
3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DİZAYNI	14
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR

ACE-İ	: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkale Fosfataz
APG	: Açlık Plazma Glikozu
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DDP-4	: Dipeptidil peptidaz 4
DEXA	: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
e-GFR	: estimated Glomerular Filtration Rate
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLP-1	: Glukagon Like Peptid-1
GİP	: Gastrik İnhibitör Peptid
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GLUT	: Glukoz Transporter
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

IDF A	: International Diabetes Federation
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LADA	: Latent Autoimmune Diyabetes in Adults
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
MR	: Manyetik Rezonans
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
OAD	: Oral Anti Diyabetik
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PPAR	: Peroxisome Proliferator Activated Receptor
SGLT	: Sodyum Glukoz co-Transporter
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SÜ	: Sülfonilüre
TLO	: Trombosit Lenfosit Oranı
TURDEP	:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar Prevalans Çalışması
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
WHO	: World Health Organisation

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diyabet Sınıflaması	3
Tablo 2: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri.....	11
Tablo 3: Yaş Ortalaması ve Diyabet Süresi	16
Tablo 4: Grup 1: SGLT-2 İnhibitörü Dışı Oral Antidiyabetik Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası karşılaştırmaları.....	18
Tablo 5: Grup 2: SGLT-2 İnhibitörü Dışı Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları.....	21
Tablo 6: Grup 3: SGLT-2 İnhibitörü Bir İlaç ile Oral Antidiyabetik Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları.....	24
Tablo 7: Grup 4: SGLT-2 İnhibitörü Bir İlaç ve İnsülin Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları	27
Tablo 8: Grupların Karşılaştırılması	29
Tablo 9: Grup 1: SGLT-2 İnhibitörü Dışı Oral Antidiyabetik Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları	30
Tablo 10: Grup 2: SGLT-2 İnhibitörü Dışı Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları.....	30
Tablo 11: Grup 3: SGLT-2 İnhibitörü Bir İlaç ile Oral Antidiyabetik Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları.....	31
Tablo 12: Grup 4: SGLT-2 İnhibitörü Bir İlaç ve İnsülin Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları	31

ÖZET

Amaç: Diyabetes mellitus (DM) tedavisinde oral antidiyabetikler ve subkutan uygulanan insülin tedavi seçenekleri mevcut olup, Sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır. SGLT-2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler) renal proksimal tubulusda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır. Konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve diyabetik nefropati üzerinde olumlu etkileri görülmüştür. Son zamanlarda Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) ve Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO) ve Trombosit/Lenfosit oranı (TLO) yeni inflamasyon belirteçleri ve bağımsız kardiyovasküler risk faktörleri olarak ilgi çekmektedir. Biz bu çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin oral antidiyabetik ilaçlarla ve insülin ile kombine kullanımının inflamatuvar parametreleri üzerine olan etkisinde farklılık olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Bulgular: Çalışmaya Tip 2 DM tanısı olan 64 kadın ve 56 erkek olmak üzere toplam 120 olgu alındı. Hastalar 4 grup olarak değerlendirildi. Her gruba 30 hasta dahil edildi. 1. Grup: en az 3 ay boyunca sadece SGLT-2 inhibitörü dışı sadece oral antidiyabetik kullanan hastalar, 2.grup: SGLT-2 inhibitörü dışı oral antidiyabetik ve insülin kullanan hastalar, 3.grup: SGLT-2 inhibitörü ilaç ve oral antidiyabetik kullanan hastalar, 4. Grup: SGLT-2 inhibitörü ve insülin kullanan hastalar olarak belirlendi. Kadınların ortalama yaşı (56,22±8,75) ile erkeklerin ortalama yaşı (57,84±9,47 yıl) olarak hesaplandı ve arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,44). Ortalama DM süresi 1.grupta 9±5 yıl, 2.grupta 6±6 yıl, 3.grupta 10±6 yıl ve 4.grupta 9±7 yıl olarak saptandı.

4 grubun başlangıç karşılaştırılmasında MPV (p=0,194), NLO (p=0,065), TLO (p=0,272) anlamlı bir fark izlenmedi. 4 grubun en az 3 aylık tedavi sonrası yapılan karşılaştırılmasında MPV (p=0,001), NLO (p=0,458), TLO (p=0,052) bulundu. Sadece MPV değeri 4.grupta anlamlı olarak daha düşük izlendi.

Ayrıca her grubun tedavi öncesi ve tedavi sonunda NLO, TLO ve MPV değerleri karşılaştırıldı. İlk 3 grupta anlamlı fark izlenmezken (p>0,05), 4.grupta MPV değeri anlamlı olarak daha düşük izlendi (p=0,001).

Sonuç: Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü ve insülin birlikte kullanan 4. Grupta MPV değerinin hem başlangıç değeriyle hem de diğer grupların tedavi sonrası değerleri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p=0,001$). SGLT-2 inhibitörünün ve insülinin inflamasyonu azaltarak kardiyovasküler riski azalttığı düşünüldü.

Anahtar kelimeler: SGLT-2 inhibitörü, Tip 2 Diyabetes Mellitus, MPV, NLO, TLO



ABSTRACT

Objective: Oral antidiabetics and subcutaneous insulin treatment options are available in the treatment of diabetes, and sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors are widely used. SGLT-2 inhibitors (gluoretics; glyphosines) decrease the glucose reabsorption from the kidney and increase urinary tract glucose excretion by causing SGLT-2 inhibition in the renal proximal tubule. It has positive effects on congestive heart failure, coronary artery disease and diabetic nephropathy. Recently, Average platelet volume (MPV) and neutrophil / lymphocyte ratio (NLO) and platelet / lymphocyte ratio (TLO) are of interest as new inflammatory markers and independent cardiovascular risk factors. In this study we aimed to show whether there is a difference in the effect of SGLT-2 inhibitors on the inflammatory parameters of combined use with oral and diabetic drugs and insulin.

Results: A total of 120 cases including 64 women and 56 men with Type 2 DM were included in the study. The patients were evaluated as 4 groups. 30 patients were included in each group. Group 1: Patients who used only non-SGLT-2 oral antidiabetic for at least 3 months, Group 2: Patients who used non-SGLT-2 inhibitor oral antidiabetic and insulin, Group 3: Patients who used SGLT-2 inhibitor drug and oral antidiabetic, Group 4: Patients who use SGLT-2 inhibitor and insulin. The average age of women (56.22 ± 8.75) was calculated as the average age of men (57.84 ± 9.47 years) and no significant difference was found between them ($p = 0.44$). The mean duration of diabetes was 9 ± 5 years in the first group, 6 ± 6 years in the second group, 10 ± 6 years in the third group and 9 ± 7 years in the 4th group.

In the initial comparison of the 4 groups, no significant difference was observed in MPV ($p = 0.194$), NLO ($p = 0.065$), TLO ($p = 0.272$). MPV ($p = 0.001$), NLO ($p = 0.458$), TLO ($p = 0.052$) were found in the comparison of the 4 groups after at least 3 months of treatment. Only MPV value was significantly lower in the 4th group.

Also, NLO, TLO and MPV values were compared before and after the treatment of each group. While no significant difference was observed in the first 3 groups ($p > 0.05$), MPV value was significantly lower in the 4th group ($p = 0.001$).

Conclusion: In our study, in the 4th group using SGLT-2 inhibitor and insulin, a significant decrease was observed in the comparison of MPV value with both the baseline value and the post-treatment values of other groups ($p = 0.001$). SGLT-2 inhibitor and insulin were thought to reduce cardiovascular risk by reducing inflammation.

Keywords: SGLT-2 inhibitor, Type 2 Diabetes Mellitus, MPV, NLO, TLO



GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), tüm dünyada yüksek prevalansı, görülme sıklığının artması, büyük tedavi maliyetleri ve mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları sonucunda neden olduğu önemli morbidite ve mortaliteyle insan yaşamını tehdit eden en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. En sık görülen formu tip 2 DM olup tedavisinde oral antidiyabetikler ve insülin yaygın olarak kullanılmaktadır. Diyabetes mellitus tedavisinde son yıllarda yeni oral tedavi seçenekleri kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan bir tanesi de SGLT-2 (sodyum glukoz co-transporter-2) inhibisyonu yapan ilaçlardır. Etki mekanizması olarak böbrekte sodyum-glukoz kanallarında inhibisyon yaparak glukozun böbrekten atılımını arttırır. Ülkemizde SGLT-2 inhibitörü olarak Dapagliflozin ve Empagliflozin vardır. Tip 2 diyabetli hastalarda tek başlarına, diğer oral anti-diyabetik ve insülin tedavisi ile birlikte kombine olarak kullanılabilir. Çalışmalarda kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri gösterilmiş olup DM tedavisinde sık olarak tercih edilmektedirler. SGLT-2 inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri genito-üriner enfeksiyon sıklığında artış, hipotansiyon, elektrolit imbalansı ve kemik kırık riskinde artış olup bu konularda dikkatli olunmalıdır.

Biz bu çalışmamızda; hastanemiz Diyabet Polikliniğimizde Tip2 DM tanısıyla en az 3 ay süreyle SGLT-2 inhibitörü dışı oral bir veya birden fazla oral antidiyabetik kullanan 30 kişilik 1. grup, SGLT-2 inhibitörü dışı bir veya birden fazla oral antidiyabetik birlikte insülin kullanan 2. grup, SGLT-2 inhibitörü ve/veya bir ya da birden fazla oral antidiyabetik kullanan 3.grup ve insülinle birlikte SGLT-2 inhibitörü ilaç kullanan 4.grup olmak üzere 120 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik. Hastaların hemogram profilindeki değişikliklerin incelenmesi amaçladık. Tedavi başlangıcındaki Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO) ve Trombosit/Lenfosit oranı (TLO) ve en az 3 aylık kullanım sonrası değerleri ile karşılaştırılarak ve gruplar arasında karşılaştırma yaparak SGLT-2 inhibitör tedavisinin inflamatuvar parametreler üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS TANI

DM insülin sekresyonunun yokluğu, insülin sekresyonunun yetersizliği ve insülin direnci ile ortaya çıkan, hiperglisemi durumu ile seyreden pek çok organ ve sistemi etkileyen metabolik bir hastalıktır (1).

2.2. DİYABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİ

Tip2 DM dünya genelinde ve ülkemizde en yaygın diyabet tipidir. Diyabetin dünya çapında 425 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2025 yılında Tip 2 DM prevalansının iki katına çıkmasını beklemektedir (2). Türkiye’de yapılan TURDEP çalışmasında 1999 yılında prevalans oranı %6,7 bulunmuştur (3). 2010 yılında biten TURDEP-2 tarama çalışmasında ise prevalansın %13,7’ye çıktığı görülmüştür. Ülkemizde beklenenin çok üzerinde bir artış olduğu görülmektedir (4). DM’nin önemli bir halk sağlığı sorunu olması, erken asemptomatik bir aşamasının olması, asemptomatik aşamada erken tedavinin uzun dönem komplikasyonlarını önlemesi, uygun ve maliyetli bir tarama testinin olması ve kabul edilen etkin bir tedavisinin olması nedeniyle taranması önerilen bir hastalıktır (5).

2.3. SEMPTOMLARI VE TANI KRİTERLERİ

Diyabetin sık görülen semptomları

- Ağız kuruluğu
- Poliüri ve polidipsi
- Polifaji veya iştahsızlık
- Noktüri
- Halsizlik, çabuk yorulma

Daha az görülen semptomları

- Tekrarlayan mantar enfeksiyonları
- Açıklanamayan kilo kaybı
- Kaşıntı
- Bulanık görme şeklinde sıralanabilir (6).

Diyabet tanısı 4 ayrı şekilde konulabilmektedir: 8 saatlik açlık sonrası plazman glukozunun 126 mg/dl ve üzerinde olması, diyabet semptomları olan bir hastada rastgele ölçülen plazma glukozunun 200 mg/dl üzerinde olması, HbA1c değerinin %6,5 ve üzerinde olması, 75 gram OGTT testinde 2.saatte ölçülen plazma glukoz değerinin 200 ve üzerinde olması (1).

2.4. DİYABET SINIFLANDIRMA

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. Diyabet sınıflandırması Tablo 1’de gösterilmiştir (1).

Tablo 1: Diyabet Sınıflaması

I. Tip 1 Diyabetes Mellitus
* İmmün Aracılı
* İdiyopatik
II. Tip 2 Diyabetes Mellitus
III. Gestasyonel Diyabetes Mellitus
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri
* β hücresi fonksiyonu genetik defektleri
* İnsülin etkisindeki genetik defektler
* Pankreasın ekzokrin hastalıkları
* Endokrinopatiler
* İlaç ve kimyasalların indüklediği
* Enfeksiyonlar
* İmmün-aracılı diyabetin nadir formları
*Bazen diyabetle birlikte görülen genetik sendromlar

2.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus: Otoimmün ve non-otoimmün mekanizmalarla beta hücre yıkımının olduğu mutlak insülin eksikliğinin olduğu formdur. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır (1).

2.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus: Yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan Tip 2 DM prevalansının artması ile giderek daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Etyolojide birçok faktör rol oynasa da genetik faktörler ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir (7). Tip 2 DM diyabetin en yaygın formudur. Tüm diyabetli hastaların %90-95'ini oluşturur. İnsülin sekresyonunda ve insülinin etkinliğinde ortaya çıkan bozuklukla karakterize bir hastalıktır. Tip 2 DM' de insülin eksikliğinden ziyade insülin fazlalığı ve insülin direnci görülür (8). Genelde 30 yaş sonrası ortaya çıkar ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur. Başlangıçta olmayan diyabetik ketoasidoz (DKA), uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Ancak bazı hastalar bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle hekime başvurabilir (1). Tip 2 DM patofizyolojisinde temel defektler beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncidir. Beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci oluşumunda yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (9). Tip 2 DM'de süreç

içerisinde beta hücrelerin artık insülin üretemeyecek şekilde yapısal veya fonksiyonel olarak tükenmesi söz konusudur. İnsülin rezistansı Tip 2 DM'nin temelini oluşturur. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine biyolojik etkilerini gösterebilmesi için hedef dokulardaki insülin reseptörlerine bağlanması gerekir. Bağlanmadan sonra reseptördeki tirozin kinaz aktive olur ve bu esnada oluşan ikincil haberciler fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonlarını içeren seri olayları başlatarak hücre içi glukoz metabolizmasının uyarılmasına yol açar. İnsülin direnci hücresel düzeyde prereseptör, reseptör veya postreseptör düzeyde meydana gelebilir. İnsülin direncinde en önemli rolü oynayan dokular kas, karaciğer ve yağ dokusudur (10). Diğer yandan hepatik glukoz üretiminde artış söz konusu olup bu artışla birlikte kan şekeri düzeyleri kontrolsüz bir şekilde artmaktadır.

2.5. DİYABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI

Erken tanısı oldukça önemli olan ve özellikle akut komplikasyonları mortal seyrebilen diyabetin komplikasyonları da hastalığın kendisi gibi yakın takip gerektirir. DM'nin komplikasyonları iki grupta incelenmektedir:

Akut (metabolik) komplikasyonlar;

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

Kronik(dejeneratif) komplikasyonlar;

*Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

*Makrovasküler komplikasyonlar

- Koroner arter hastalığı
- Periferik damar hastalığı

- Serebrovasküler hastalık

Diğer kronik komplikasyonlar

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu)
- Dermatolojik
- Enfeksiyöz
- Katarakt
- Glokom (11)

2.6. İLAÇ TEDAVİSİ

2.6.1. İnsülin Salgılatıcı(sekretagog) İlaçlar

Bu grupta pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüreler ve etki mekanizması benzer olup kısa etkili olan glinidler (nateglinid, repaglinid) yer alır. Sülfonilüreler metforminden sonra en yaygın kullanılan oral ajanlardır. Genel olarak en yaygın yan etkisi hipoglisemidir. Ayrıca kilo artışı , alerji, hematolojik toksisite gibi yan etkileri mevcuttur. İkinci kuşak sülfonilüre grubunda gliklazid, glipizid, glimepirid, glibenklamid gibi ajanlar yer alır ve bu grup daha az hipoglisemiye neden olur (1).

2.6.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı(sensitizer) İlaçlar

Bu grupta Biguanidler (Metformin) ve Tiazolidindionlar olmak üzere iki alt gurup ilaç bulunur. Her iki ilaç grubu insülin duyarlılığını artırarak insülin direncini kırmayı hedef alır. Metformin bağırsaktan glukoz emilimini engeller, karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder. İnsülinin reseptöre afinitesini artırır. Metformin herhangi bir kontrendikasyonu olmayan hastalarda ilk tercih edilen ilaçtır. Sıklıkla gastrointestinal irritasyona ve buna bağlı yan etkilere yol açabilir. Diyare, şişkinlik, vitamin B12 eksikliği, laktik asidoz yan etkileri arasındadır. Tiazolidindionlar (Pioglitazon, Rosiglitazon) PPAR- gama reseptörüne etki ederler. Kas ve yağ dokuda insülin duyarlılığını artırır. Ödem ve buna sekonder KKY, anemi, LDL kolesterol artışı, osteoporoz, transaminazlarda artış gibi yan etkileri mevcuttur. Rosiglitazon

kardiovasküler mortalite artışı açısından şüpheli bulunmuş olup ülkemizde ve pek çok ülkede kullanımdan kaldırılmıştır. Pioglitazonun yüksek dozda ve uzun sürelerde kullanımı ile mesane kanseri ilişkisinden bahsedilmekte olup bu iddianın prospektif çalışmalara dayanmaması nedeniyle kullanımına devam edilmektedir (1).

2.6.3. İnkretin Bazlı İlaçlar

Tip 2 DM ' de önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP -1 ve GIP) düzeylerinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. İnkretin hormonlar gastrointestinal sistemden salınırlar. Bu grup ilaçlar GLP-1 (glukagon like peptit -1) agonistleri ve bu molekülün yıkımına neden olan DDP-4 (dipeptidil peptidaz 4) enzimini inhibe eden DDP-4 inhibitörleridir. GLP-1 agonistleri Eksenatid ve Liraglutid endojen GLP-1 benzeri etki gösterirler. Subkutan kullanılırlar. Diğer ilaçların aksine kilo kaybı sağlarlar ve hipoglisemi riski düşüktür. DDP-4 inhibitörleri grubunda yer olan Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin DDP-4 enzimini inhibe ederek inkretinlerin yıkımını engellerler. Oral olarak kullanılırlar. Günde bir defa alınırlar ve kilo üzerine etkileri nőtürdür (1).

2.6.4. Sodyum Glukoz co-Transporter 2 İnhibitörleri

Dağılımı ve özellikleri açısından farklı SGLT tipleri bulunmaktadır. Proksimal renal tübüldeki glukoz reabsorbsiyonunda SGLT-2 ve GLUT-2 önemli rol oynamaktadır. Böbreklerden glukozun reabsorbsiyonunun %90'ından sorumludur (12). Yüksek kapasiteli ama düşük afiniteli taşıyıcı olan SGLT-2 proksimal tübülde, sodyum glukoz aktif transportunu 1:1 oranında gerçekleştirmektedir. Daha sonra glukoz, GLUT-2 aracılığı ile kan dolaşımına reabsorbe edilmektedir. Geriye kalan glukoz proksimal tübülde yüksek afiniteli düşük kapasiteli taşıyıcı olan SGLT-1 ile reabsorbe edilmekte ve dolaşıma GLUT-1 aracılığı ile geri alınmaktadır. Glikozun geri emilmesi için normal böbrek eşiği 180 mg / dL'lik bir serum glikoz konsantrasyonuna karşılık gelir. Tip 2 DM'li hastalarda bu eşik 220-240mg/dl'ye artabilir ve aynı zamanda proksimal tübüllerdeki SGLT-2'nin artan ekspresyonu hiperglisemiyi kötüleştiren maladaptif bir cevaba neden olur (13). SGLT-2 inhibitörlerinin seçici inhibisyonu bu eşiği 40 ila 120 mg/dl'ye kadar azaltabilir (14). Fransız kimyacılar 1835 yılında elma ağacı kabuğundan filorizin isimli acı tadı olan

bileşik izole etmişlerdir (15). İlk başta ateş düşürücü ve enfeksiyöz hastalıklarda kullanılmasına karşın, keşfinden yıllar sonra glukozüri yaptığı görülmüştür (16). Daha sonra filorizinin bu etkiyi renal glukoz transportunun inhibisyonu ile yaptığı anlaşılmıştır ancak bileşiğin hem SGLT-1 hem de SGLT-2'yi aynı anda inhibe etmesi, bağırsaklarda beta-glukozidaz enzimi ile hidrolizi sonucu açığa çıkan filoretin bileşiğinin oral biyoyararlanımının düşük olması ve aynı zamanda filoretinin özellikle beyin gibi çeşitli dokulara glukoz alımından sorumlu glukoz taşıyıcılarını (GLUT) da inhibe etmesi gibi dezavantajları nedeniyle diyabet tedavisinde kullanımı mümkün olmamıştır. Glukozidazlara karşı düşük metabolik stabilite göstermesi ve selektivitesi olmaması nedeniyle klinik kullanıma giremeyen filorizin yerine yaklaşık son 20 yılda birçok bileşik geliştirilmiştir. Bu sınıftaki üç ilaç (Dapagliflozin, Canagliflozin ve Empagliflozin) ilk olarak ABD'de FDA onayı almıştır. Bunlardan SGLT-2 ye selektivitesi en yüksek olan Empagliflozin sonra sırasıyla Dapagliflozin ve Canagliflozindir. Türkiye'de Dapagliflozin ve Empagliflozin oral formları kullanılmaktadır. Dapagliflozin tek başına Metformin kadar etkili bulunmuştur ve bu etkinliğini 52-102 haftalık periyotlarda da korumuştur (17). 24 haftalık Randomize çift kör placebo kontrollü faz 3 çalışmasında HBA1c'de 5mg ile -0.77%, 10mg ile -0.89% ve placebo grubunda -0.23% düşüş gözlenmiştir. Hastaların büyük hipoglisemi atakları olmamıştır. Hipoglisemi nedeniyle çalışmayı bırakan hasta hiç olmamıştır (18). SGLT-2 inhibitörleri ile ilişkili kilo kaybı bifaziktir. Toplam vücut ağırlığında ilk azalma, sıvı kaybına bağlıdır ve devamında idrarda artmış glukoz atılımı ile ilişkili kalori kaybı (yaklaşık 200-300 kcal/gün) nedeniyle kademeli olarak devam ettirilir (19). Dapagliflozin ile tedavi edilen T2 DM'li hastalarda Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA) ve Manyetik Rezonans(MR) görüntüleme analizi kullanılarak yapılan vücut kompozisyonu değerlendirmesinde; toplam vücut ağırlığındaki azalmanın ağırlıklı olarak toplam vücut yağ kütlesi, viseral adipoz doku ve deri altı yağ dokusu hacmindeki azalma ile olduğunu göstermiştir. 24 haftanın sonunda Dapagliflozinin vücut ağırlığında plasebo ile düzeltilmiş değişimi -2,1 kg ($p<0.001$) saptandı. Yağ kütlesindeki azalma, toplam kilo kaybının yaklaşık üçte ikisini oluşturuyordu. Dapagliflozin ile vücut ağırlığı ve yağ kütlesindeki değişiklikler toplam 102 haftalık tedavi için sürdürüldü, bu süre içinde plasebo düzeltilmiş kilo kaybı 2,4 kg ve kilo kaybının %68'i yağ kütlesinde azalma ile oldu

(20). Dapagiflozin ile yapılan birçok çalışmada, kan basıncında ılımlı azalmalar bildirilmiştir, muhtemelen Dapagiflozinin hafif bir diüretik/natriüretik etkisi sonucu ortaya çıkmıştır (21). Yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında sistolik kan basıncı Dapagiflozin verilen grupta -11,90mmHg plasebo gurubunda -7,62mmHg, Dapagliflozinin plaseboya farkı -4,28mmHg (p=0,0002) olarak bulunmuştur (22). Dapagliflozin ile ortostotik kan basıncında anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Dapagiflozin ile tedavi hastaların lipit profilini değiştirmemiştir ancak tüm Dapagliflozin kollarında HDL Kolesterolde küçük sayısal artışlar kaydedilmiştir (23). Yapılan bir metanalizde Dapagliflozin ile serum Trigliseritleri ve Total Kolesterol ortalama sırasıyla -2.08mg/dL ve 0.77mg/dL değişiklik saptanmıştır (24). Dapagliflozinin, glimepid, metformin, pioglitazon ve sitagliptin ile kombine kullanımı değerlendirildiğinde bu ilaçların metabolizmasını etkilemediği ve bu ilaçlar ile kullanımı esnasında metabolizmasının ve farmakokinetik profilinin etkilenmediği bildirilmiştir (25). T2 DM'li hastalarda Dapagliflozin tedavisi sonrası endojen glukoz üretiminin arttığı ancak kan glukoz seviyesinin azalması nedeniyle insülin duyarlılığının arttığı ve Sülfonilürele göre daha düşük hipoglisemi riski gözlenmiştir (26). Normal veya ılımlı renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda akut renal toksisite gözlenmemiştir (27). e-GFR<60ml/dk/1.73m² olan hastalarda etkili olmayacağı için ilacın kullanımı önerilmemektedir. Glukozüri genital ve idrar yolu enfeksiyonlarının gelişiminde rol oynayabileceği için hastalar İYE ve genital enfeksiyonları düşündüren belirti ve bulgular için Dapagliflozin klinik çalışmalarında aktif olarak izlenmiştir. Dapagliflozin'in 12 çift kör klinik çalışmasından elde edilen verilerde; doğrulanmış genital enfeksiyon vakaları Dapagiflozin alan hastalarda plasebo ya göre daha sıkı. Dapagliflozin 5 ve 10mg/gün gruplarında genital enfeksiyonlar kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (28). Tüm gruplar için tekrarlayan genital enfeksiyon öyküsü olan hastalarda genital enfeksiyonların tanısı daha yaygındı. Bu yüzden bu gurup hastalar için yakın gözlem önerilmiştir. Dapagliflozin mesane kanseri olan hastalarda kullanılmamalıdır ve mesane kanseri öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (29). Dapagliflozin kullanımına bağlı kemik demineralizasyonu veya diyabetli ve aynı zamanda normal veya hafif azalmış böbrek fonksiyonu olan kişilerde (e-GFR> 90mL/dk/1,73 m² ve ≥60 için <90ml/dk/1,73 m²) kırık oranlarını arttırdığına dair

açık bir kanıt yoktur. Ancak Dapagliflozin ile tedavi edilen orta böbrek yetmezliği (e-GFR > 30 < 60 ml/dk/1,73 m²) olan hastalarda kemik kırıkları sırasıyla 5 mg ve 10 mg grupları için %4,8 ve %9,4 olarak bulunmuştur. Plasebo ile tedavi edilen denekler için %0'dır. 102 haftalık bir çalışmada plaseboya kıyasla, Metformine eklenen Dapagliflozin alan hastalarda kemik dönüşümü veya kemik mineral yoğunluğu belirteçlerinde başlangıçtan anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (30).

2.6.5. İnsülin Tedavisi: İnsülin bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi, glukotoksisitenin ortadan kaldırılması ve optimal glukoz kontrolü sağlanması için gereklidir. Başlıca etki mekanizmaları; glukozun hücre içine girişini sağlamak, glikojen depolanmasını arttırmak, hepatik glukoz çıkışını baskılamak, periferik ve hepatik insülin duyarlılığını arttırmak, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe etmektir.

İnsülin endikasyonları (1):

- Klasik tip 1 DM ve LADA olguları
- Aşağıdaki bazı durumlarda tip 2 DM tanısı olan hastalarda insülin tedavisine geçilmesi önerilir:

- İnsülin dışı antihiperlisemik ilaçlar ile metabolik kontrol sağlanamaması
- Aşırı kilo kaybı
- Ağır hiperlisemik semptomlar
- Hiperlisemik aciller
- Akut miyokard infarktüsü
- Akut ateşli ve sistemik hastalıklar
- Major cerrahi operasyonlar
- Gebelik ve laktasyon
- Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
- İnsülin dışı antihiperlisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
- Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
- Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı

□ Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM

İnsülinler etki profillerine göre kısa/hızlı, orta ve uzun etkili olmak üzere üç gruba ayrılır. İnsülin tedavisi prandiyal (kısa/hızlı etkili) ve bazal (orta/uzun etkili) insülin gereksinimini karşılamak üzere planlanır. Yalnızca bazal insülin ile kontrol edilemeyen fakat bazal-bolus insülin tedavisini uygulamanın da zor olduğu -özellikle tip 2- diyabetlilerde, insülin tedavisini kolaylaştırmak amacıyla kısa/hızlı ve orta/uzun etkili insülinlerin çeşitli kombinasyonları geliştirilmiştir. Halen kullanılmakta olan insülin preparatları ve s.c. etki profilleri tablo 2 'de gösterilmiştir (1).

Tablo 2: İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri

İnsülin tipleri ve etki profilleri					
İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	Actrapid HM Humulin R	30-60 dakika	2-4 saat	5-8 saat
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin Lispro insülin Aspart insülin	Solostar Apidra Humalog Prefill, Luxura NovoRapid Flexpen	15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Orta etkili (Human NPH)	NPH insan insülin	Humulin N, Prefill, Luxura İnsulatard HM, Novopen	1-3 saat	8 saat	12-16 saat
Uzun etkili* (Bazal analog)	Glargin insülin Detemir insülin	Lantus Solostar Levemir, Flexpen	1 saat	Piksiz	20-26 saat
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	Humulin M 70/30 Mixtard HM 30	30-60 dakika	Değişken	10-16 saat
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin %50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin	Humalog Mix 25 Kwikpen Humalog Mix50 Kwikpen	10-15 dakika	Değişken	10-16 saat
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	NovoMix 30 Flexpen	10-15 dakika	Değişken	10-16 saat

* Uzun etkili (bazal) analog insülinler eşdeğer etkili değildir. Bazal insülin olarak glargin kullanıldığında insülin gereksinimi, detemire göre %10-15 daha azdır. Buna mukabil detemir insülinin günden güne varyasyonu ve kilo aldırıcı etkisi glargine göre (0.5-1 kg) biraz daha azdır. Düşük dozlarda detemir insülinin etki süresi kısalmış, bu nedenle özellikle tip 1 diyabetlilerde, bazal insülin gereksinimi < 0.35 IU/kg/gün ise ikinci bir doz gerekebilir.

Genel kullanımda insülinler cilt altına injekte edilir. Hızlı/kısa etkili insülinler, acil durumlarda intramüsküler ve intravenöz infüzyon şeklinde de verilebilir. Orta/uzun etkili insülinlerin i.v. kullanımı kontrendikedir.

İnsülin tedavisinin başlıca komplikasyonları;

- Kilo artışı
- Hipoglisemi
- Masif hepatomegali
- Ödem
- İmmünojenisite
- Lipohipertropi
- Kanama, sızma, ağrı
- Hiperinsülinemi ile ateroskleroz ve kanser riski

Başlangıçta vücut ağırlığına göre kg başına ayarlanır. Genel olarak tip 1 ve tip 2 diyabetli bireyler için idame insülin dozları aşağıdaki gibidir (1);

- Tip 1 diyabette 0.4-1.0 IU/kg/gün
- Tip 2 diyabette 0.3-1.2 IU/kg/gün
- Bazal-bolus insülin rejimlerinde, günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır.

2.7. DİYABET VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetlide ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Akut koroner sendrom miyokard infarktüsü öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. ASKVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ayrıca diyabetin maliyetini doğrudan ve dolaylı olarak artırmaktadır. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolü ASKVH'yi önleme ya da geciktirmede son derece önemlidir. Diyabet hastalarında KAH'dan primer ve sekonder korunmaya yönelik genel yaklaşım biçimi aşağıda özetlenmiştir:

- Yaşam tarzı değişimi
- Glisemik kontrol
- Anti-trombosit tedavi
- Statin tedavisi
- Kan basıncı kontrolü
- ACE-İ/ARB tedavisi (1)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma 01/01/2017– 01/06/2019 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Dursun Odabaşı Tıp Merkezi İç Hastalıkları Kliniği'nde retrospektif bir çalışma olarak yapıldı. Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Dursun Odabaşı Tıp Merkezi İç Hastalıkları Kliniği'nde Endokrinoloji polikliniğine son 3 yılda (2017-2019 yılları) ‘Tip 2 Diyabetes Mellitus’ tanı kodu ile en az 2 kez hastane otomasyon sistemine kaydedilen >18 yaş üstü toplam 400 hasta taranmış olup hastalar 4 gruba ayrıldı. En az 3 ay boyunca sadece SGLT-2 inhibitörü dışı sadece oral antidiyabetik (OAD) kullanan 30 hasta 1. grup, SGLT-2 inhibitörü dışı OAD ve insülin kullanan 30 hasta 2. grup, SGLT-2 inhibitörü ve OAD kullanan 30 hasta 3.grup ve insülinle SGLT-2 inhibitörü kullanan 30 hasta 4. grup olmak üzere 18 yaş üstü 120 hasta araştırmaya dahil edildi. 18 yaş altı ve 75 yaş üstü olanlar, tip 1 DM’li hastalar, gebe hastalar, akut böbrek yetmezliği olan, hemodiyalizle tedavi edilen, hepatik yetmezliği olan, akut koroner sendrom, aritmi ve kalp kapağı hastalığı gibi aktif kalp hastalıklarını gösteren hastaları, enfeksiyonu, sepsisi, lökosit sayısını etkileyen ilaçlar alan hastalar dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Glukoz, HbA1c, Kreatinin, ALT, Hemoglobin, Hematokrit, MPV, PDW, Trombosit, Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, NLO, TLO ve lipid profili karşılaştırıldı. Aynı zamanda grupların tedavi sonrası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması yapıldı.

Hemogram analizlerinin tamamı hastanemizin hematoloji laboratuvarında Nihon Kohden markalı Celltac G MEK-9100K model cihaz ile yapıldı. HbA1c ölçümü Arkray HPLC HbA1c Analyzer ile değerlendirildi. HbA1c normal aralığı % 4.4-5.7 idi. Diğer biyokimya parametreleri Abbott marka Architect i4000SR model cihazla çalışıldı.

Çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06/12/2019 tarihli 2019/17-01 nolu kararıyla onaylandı ve Helsinki'nin bildirisine göre yürütüldü. Çalışma protokolünün tam bir tanımını aldıktan sonra tüm hastalardan yazılı ve aydınlatılmış onam alındı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler bakımından kategorik değişkenlere göre yapılacak karşılaştırmalarda; verilerde öncelikle normallik testi yapılarak, Normallik varsayımının sağlanması durumunda; Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA), sağlanmaması durumunda ise Kruskal-Wallis testi yapıldı. Benzer şekilde değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede; varsayımların sağlanması durumunda Pearson, sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede ise Ki-kare testi ve gerekli olduğu durumlarda oran karşılaştırması yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS (ver:20) istatistik paket programından yararlanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 64 kadın 56 erkek olmak üzere toplam 120 olgu dahil edildi. Kadınların ortalama yaşı ($56,22 \pm 18,75$) ile erkeklerin ortalama yaşı ($57,84 \pm 9,47$ yıl) olarak tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması 1.grupta 56 ± 10 yıl, 2.grupta 54 ± 10 yıl, 3.grupta 55 ± 11 yıl ve 4.grupta 60 ± 9 yıl arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,44$). Ortalama Diyabet süresi 1.grupta 9 ± 5 yıl, 2.grupta 6 ± 6 yıl, 3.grupta 10 ± 6 yıl, 4.grupta 9 ± 7 yıl olarak saptandı. Yaş ortalamaları ve hastaların ortalama diyabet yılı tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Yaş Ortalaması ve Diyabet Süresi

	Grup	Ort.	Medyan	St. Dev.	Min.	Mak.	p
Yaş	1	56	57	10	29	72	0,44
	2	54	53	10	34	73	
	3	55	57	11	30	71	
	4	57	60	9	42	79	
DM-yılı	1	9	8	5	1	20	0,132
	2	6	5	6	1	20	
	3	10	10	6	1	30	
	4	9	7	7	1	30	

Çalışmamızda 1.grupta SGLT-2 inhibitörü dışı sadece bir ve/veya biden fazla oral antidiyabetik kullanmaya başladıktan en az 3 ay sonraki vizitte yapılan tetkiklerinde başlangıç değerine göre Hba1c düzeyinde ($p=0,001$), açlık plazma glukozunda ($p=0,001$), ALT düzeyinde ($p=0,039$) ve HDL değerinde düşme ($p=0,027$) gözlenirken, Lenfosit sayısında artış ($p=0,019$) gözlendi. Kreatinin, Hemoglobin, Hematokrit, Trombosit, WBC, PDW, Nötrofil sayısı, LDL kolesterol, Total kolesterol ve Trigliserit değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Tablo-4'te Grup 1: SGLT-2 inhibitörü dışı oral antidiyabetik kullanan hastaların tedavi öncesi ve en az 3 aylık kullanım sonrası değerleri gösterilmiştir.



Tablo 4: Grup 1: SGLT-2 İnhibitörü Dışı Oral Antidiyabetik Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası karşılaştırmaları

		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
Hba1c %	Hba1c	9,49	12,75210	2,32820	0,001
	Hba1c-tedavi sonrası	7,75	11,50632	2,10076	
Glukoz(mg/dL)	Glukoz	225,63	62,356	11,385	0,001
	Glukoz- tedavi sonrası	168,93	52,792	9,639	
Kreatinin(mg/dL)	Kreatinin	0,78	1,68973	,30850	0,152
	Kreatinin-tedavi sonrası	0,81	2,16131	,39460	
ALT	ALT	26,43	12,255	2,237	0,039
	ALT- tedavi sonrası	22,17	12,728	2,324	
Hemoglobin(g/dl)	Hemoglobin	14,57	19,03841	3,47592	0,958
	Hemoglobin-tedavi sonrası	14,56	21,60353	3,94425	
Hematokrit%	Hematokrit	43,93	5,539	1,011	0,055
	Hematokrit-tedavi sonrası	44,93	6,192	1,130	
Trombosit($10^3/uL$)	Trombosit	306066,67	80937,581	14777,113	0,629
	Trombosit-tedavi sonrası	300766,67	75919,959	13861,025	
WBC($10^3/uL$)	WBC	8384,00	1830,925	334,280	0,223
	WBC- tedavi sonrası	8485,33	12151,779	2218,601	
PDW %	PDW	18,66	9,17017	1,67424	0,116
	PDW- tedavi sonrası	17,85	7,02082	1,28182	

Tablo4: Devamı

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
Nötrofil($10^3/uL$)	Nötrofil	4428,33	30	1397,313	255,113	0,158
	Nötrofil-tedavi sonrası	4708,33	30	1336,478	244,006	
Lenfosit($10^3/uL$)	Lenfosit	3102,33	30	579,225	105,751	0,019
	Lenfosit-tedavi sonrası	3324,33	30	572,476	104,519	
LDL-Kolesterol(mg/dL)	LDL-k	115,03	30	30,216	5,517	0,846
	LDL-k-tedavi sonrası	116,33	30	38,871	7,097	
Trigliserit(mg/dL)	Trigliserit	201,60	30	93,378	17,048	0,863
	Trigliserit-tedavi sonrası	206,83	30	186,725	34,091	
HDL(mg/dL)	HDL	42,63	30	9,919	1,811	0,027
	HDL- tedavi sonrası	39,50	30	11,700	2,136	
T.Kolesterol(mg/dL)	T.Kolesterol	196,90	30	34,598	6,317	0,666
	T.Kolesterol-tedavi sonrası	193,47	30	46,129	8,422	

2.grupta SGLT-2 inhibitörü dışı oral antidiyabetik ve insülin ya da sadece insülin kullanmaya başladıktan en az 3 ay sonraki vizitte yapılan tetkiklerinde başlangıç değerine göre hematokrit değerinde ($p=0,002$), total kolesterol değerinde ($p=0,016$) anlamlı dışuş gözlendi. Trombosit ($p=0,015$) ve Lenfosit sayısında ($p=0,02$) anlamlı artış görüldü. Hba1c düzeyinde, açlık plazma glukozunda, ALT düzeyinde, HDL değerinde, Kreatinin, Hemoglobin, WBC, PDW, Nötrofil sayısında, LDL kolesterol ve Trigliserit değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Tablo 5'te Grup 2: SGLT-2 inhibitörü dışı oral antidiyabetik ve insülin kullanan hastaların tedavi öncesi ve en az 3 aylık kullanım sonrası değerleri gösterilmiştir.

Tablo 5: Grup 2: SGLT-2 İnhibitörü Dışı Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları

		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P
Hba1c %	Hba1c	8,06	18,59826	3,39556	0,153
	Hba1c-tedavi sonrası	7,63	14,82154	2,70603	
Glukoz(mg/dL)	Glukoz	177,63	69,235	12,641	0,150
	Glukoz- tedavi sonrası	160,60	55,035	10,048	
Kreatinin(mg/dL)	Kreatinin	0,74	1,25212	,22861	0,305
	Kreatinin- tedavi sonrası	0,73	1,64317	,30000	
ALT	ALT	26,53	15,843	2,893	0,093
	ALT- tedavi sonrası	23,73	13,559	2,476	
Hemoglobin(g/dl)	Hemoglobin	14,30	29,50044	5,38602	0,749
	Hemoglobin-tedavi sonrası	14,13	20,58314	3,75795	
Hematokrit%	Hematokrit	45,03	5,398	,986	0,002
	Hematokrit-tedavi sonrası	43,43	5,056	,923	
Trombosit($10^3/uL$)	Trombosit	265533,33	59717,573	10902,887	0,015
	Trombosit-tedavi sonrası	276800,00	61155,765	11165,464	
WBC($10^3/uL$)	WBC	7323,67	1888,739	344,835	0,365
	WBC- tedavi sonrası	7606,33	1789,081	326,640	
PDW %	PDW	18,01	7,46986	1,36380	0,656
	PDW- tedavi sonrası	17,95	6,89169	1,25824	

Tablo 5: Devamı

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	P
Nötrofil($10^3/uL$)	Nötrofil	4188,67	30	1718,533	313,760	0,360
	Nötrofil- tedavi sonrası	5429,33	30	7245,538	1322,848	
Lenfosit($10^3/uL$)	Lenfosit	2401,33	30	647,002	118,126	0,020
	Lenfosit- tedavi sonrası	2693,00	30	701,452	128,067	
LDL- Kolesterol(mg/dL)	LDL-k	123,40	30	44,183	8,067	0,254
	LDL-k- tedavi sonrası	114,70	30	29,522	5,390	
Trigliserit(mg/dL)	Trigliserit	190,63	30	117,638	21,478	0,637
	Trigliserit- tedavi sonrası	183,23	30	108,384	19,788	
HDL(mg/dL)	HDL	48,07	30	12,284	2,243	0,632
	HDL- tedavi sonrası	49,33	30	17,377	3,173	
T.Kolesterol(mg/dL)	T.Kolesterol	214,00	30	47,027	8,586	0,016
	T.Kolesterol- tedavi sonrası	197,27	30	30,637	5,593	

3.grupta SGLT-2 inhibitörü bir ilaç ve en az bir oral antidiyabetik kullanmaya başladıktan en az 3 ay sonraki vizitte yapılan tetkiklerinde başlangıç değerine göre: Hba1c düzeyinde (p=0,025), açlık plazma glukozunda (p=0,011), Hemoglobin değerinde (p=0,001), Hematokrit değerinde (p=0,004) ve HDL kolesterol değerinde (p=0,019) istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlemlendi. ALT düzeyinde, Lenfosit sayısında, Kreatinin, Trombosit, WBC, PDW, Nötrofil sayısı, LDL kolesterol, Total kolesterol ve Trigliserit değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (p>0,05). Tablo 6'da başlangıç değerleri ve en az 3 aylık kullanım sonrası değerleri gösterilmiştir.



Tablo 6: Grup 3: SGLT-2 İnhibitörü Bir İlaç ile Oral Antidiyabetik Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları

		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P
Hba1c %	Hba1c	9,60	19,35954	3,53455	0,025
	Hba1c-tedavi sonrası	8,68	17,85204	3,25932	
Glukoz(mg/dL)	Glukoz	239,23	81,498	14,879	0,011
	Glukoz- tedavi sonrası	189,87	72,797	13,291	
Kreatinin(mg/dL)	Kreatinin	0,78	1,92503	,35146	0,999
	Kreatinin- tedavi sonrası	0,78	2,23966	,40890	
ALT	ALT	28,50	32,694	5,969	0,495
	ALT- tedavi sonrası	29,73	35,223	6,431	
Hemoglobin(g/dl)	Hemoglobin	14,73	14,38186	2,62576	0,001
	Hemoglobin- tedavi sonrası	13,90	14,94819	2,72915	
Hematokrit%	Hematokrit	44,80	4,246	,775	0,004
	Hematokrit- tedavi sonrası	43,03	4,047	,739	
Trombosit($10^3/uL$)	Trombosit	292600,00	67913,028	12399,166	0,163
	Trombosit- tedavi sonrası	304700,00	63511,145	11595,496	
WBC($10^3/uL$)	WBC	8306,00	2084,841	380,638	0,950
	WBC- tedavi sonrası	8289,33	1812,687	330,950	
PDW %	PDW	18,20	8,70751	1,58977	0,194
	PDW- tedavi sonrası	17,28	30,29935	5,53188	

Tablo 6: Devamı

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	P
Nötrofil($10^3/uL$)	Nötrofil	4655,00	30	1386,220	253,088	0,849
	Nötrofil- tedavi sonrası	4614,33	30	1192,050	217,638	
Lenfosit($10^3/uL$)	Lenfosit	2811,67	30	737,709	134,687	0,901
	Lenfosit- tedavi sonrası	2799,67	30	745,351	136,082	
LDL- Kolesterol(mg/dL)	LDL-k	127,97	30	36,863	6,730	0,612
	LDL-k- tedavi sonrası	132,17	30	49,571	9,050	
Trigliserit(mg/dL)	Trigliserit	204,20	30	195,525	35,698	0,654
	Trigliserit- tedavi sonrası	223,33	30	251,939	45,998	
HDL(mg/dL)	HDL	47,10	30	12,310	2,248	0,019
	HDL- tedavi sonrası	42,23	30	10,194	1,861	
T.Kolesterol(mg/dL)	T.Kolesterol	209,00	30	46,204	8,436	0,973
	T.Kolesterol- tedavi sonrası	208,70	30	57,106	10,426	

4.grupta SGLT-2 inhibitörü bir ilaç ve insülin kullanmaya başladıktan en az 3 ay sonraki vizitte yapılan tetkiklerinde başlangıç değerine göre; açlık plazma glukozunda ($p=0,05$), ALT değerinde ($p=0,043$), Trigliserit değerinde ($p=0,028$) anlamlı düşme gözlemlendi. Hb1c düzeyinde, HDL değerinde, Lenfosit sayısında, kreatinin, Hemogloblin, Hematokrit, Trombosit, WBC, PDW, Nötrofil sayısı, LDL kolesterol ve Total kolesterol anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Tablo'7 de başlangıç değerleri ve en az 3 aylık kullanım sonrası değerleri gösterilmiştir.



Tablo 7: Grup 4: SGLT-2 İnhibitörü Bir İlaç ve İnsülin Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi-
Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları

		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P
Hba1c %	Hba1c	9,42	16,82093	3,07107	0,195
	Hba1c-tedavi sonrası	8,88	17,35578	3,16872	
Glukoz(mg/dL)	Glukoz	212,83	87,803	16,031	0,053
	Glukoz-tedavi sonrası	179,43	51,168	9,342	
Kreatinin(mg/dL)	Kreatinin	0,91	3,23487	,59060	0,084
	Kreatinin-tedavi sonrası	0,97	4,12854	,75376	
ALT	ALT	22,60	12,692	2,317	0,043
	ALT- tedavi sonrası	18,40	8,508	1,553	
Hemoglobin(g/dl)	Hemoglobin	14,92	15,95770	2,91346	0,157
	Hemoglobin-tedavi sonrası	14,59	13,83133	2,52524	
Hematokrit%	Hematokrit	45,57	4,659	,851	0,475
	Hematokrit-tedavi sonrası	45,13	4,158	,759	
Trombosit($10^3/uL$)	Trombosit	263300,00	56606,415	10334,870	0,468
	Trombosit-tedavi sonrası	268100,00	71054,302	12972,681	
WBC($10^3/uL$)	WBC	9259,67	2373,241	433,293	0,240
	WBC- tedavi sonrası	8762,33	2604,227	475,465	
PDW %	PDW	18,31	9,19045	1,67794	0,676
	PDW- tedavi sonrası	18,24	11,12231	2,03065	

Tablo7: Devamı

		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	P
Nötrofil($10^3/uL$)	Nötrofil	5419,00	2156,749	393,767	0,487
	Nötrofil-tedavi sonrası	5213,00	1605,113	293,052	
Lenfosit($10^3/uL$)	Lenfosit	2951,67	941,375	171,871	0,496
	Lenfosit- tedavi sonrası	3020,67	892,961	163,032	
LDL-Kolesterol(mg/dL)	LDL-k	119,83	34,307	6,264	0,898
	LDL-k- tedavi sonrası	120,90	51,540	9,410	
Trigliserit(mg/dL)	Trigliserit	210,43	94,083	17,177	0,028
	Trigliserit- tedavi sonrası	183,20	71,107	12,982	
HDL(mg/dL)	HDL	43,17	5,730	1,046	0,108
	HDL- tedavi sonrası	41,43	6,811	1,244	
T.Kolesterol(mg/dL)	T.Kolesterol	204,77	42,115	7,689	0,404
	T.Kolesterol- tedavi sonrası	196,30	60,457	11,038	

Grupların karşılaştırılması

4 grubun başlangıç karşılaştırılmasında MPV ($p=,194$), NLO ($p=,065$) ve TLO ($p=,272$) anlamlı bir fark izlenmedi. SGLT-2 inhibitörü ve insülin kombine kullanan grupta tedavi sonrası MPV değeri hem başlangıç değeriyle hem de diğer grupların tedavi sonrası değerleriyle karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$).

Tablo 8: Grupların Karşılaştırılması

Parametre		N	Mean	Std.Dev.	Min.	Max.	p
Nötrofil/Lenfosit Oranı %	1	30	1,45342	,497622	,500	3,273	,065
	2	30	1,92322	1,327826	,807	7,909	
	3	30	1,68880	,422447	1,017	2,598	
	4	30	2,16736	1,539617	,546	8,273	
Nötrofil/Lenfosit Oranı- tedavi sonrası %	1	30	1,46312	,509595	,837	2,589	,458
	2	30	2,06951	2,774446	,690	16,559	
	3	30	1,73434	,573116	,807	3,006	
	4	30	1,89096	,899635	,765	4,711	
MPV fL	1	30	8,6700	1,63077	1,00	10,60	,194
	2	30	8,8833	,71201	7,60	11,10	
	3	30	8,8900	,70042	7,00	10,10	
	4	30	9,2600	,92610	7,80	11,50	
MPV-tedavi sonrası	1	30	9,0800	,93860	7,70	11,60	,001
	2	30	9,0067	,76336	7,90	11,10	
	3	30	9,0033	,71751	7,70	10,00	
	4	30	8,2133	,56674	7,60	9,50	
Trombosit/Lenfosit oranı	1	30	100,9147	30,33289	42,04	181,92	,272
	2	30	117,3840	37,78407	73,74	206,88	
	3	30	111,8930	41,01277	60,79	192,43	
	4	30	101,2575	44,82132	45,92	204,55	
Trombosit/Lenfosit oranı- tedavi sonrası	1	30	92,8887	27,96835	41,11	161,50	,052
	2	30	106,7974	27,44957	51,94	170,97	
	3	30	116,6216	40,61114	53,46	216,17	
	4	30	97,8887	41,92187	45,63	189,33	

Tablo 9: Grup 1: SGLT-2 İnhibitörü Dışı Oral Antidiyabetik Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları

	Mean	Std. Deviation	t	p
Nötrofil/Lenfosit Oranı	-,009694	,361268	-,147	,884
MPV	-,41000	1,92557	-1,166	,253
Trombosit/Lenfosit oranı	8,02595	24,66957	1,782	,085

Tablo 10: Grup 2: SGLT-2 İnhibitörü Dışı Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları

	Mean	Std. Deviation	t	p
Nötrofil/Lenfosit Oranı	-,146290	3,095592	-,259	,798
MPV	-,12333	,57756	-1,170	,252
Trombosit/Lenfosit oranı	10,58662	29,44856	1,969	,059

Tablo 11: Grup 3: SGLT-2 İnhibitörü Bir İlaç ile Oral Antidiyabetik Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları

	Mean	Std. Deviation	t	p
Nötrofil/Lenfosit Oranı	-,045544	,515572	-,484	,632
MPV	-,11333	,69765	-,890	,381
Trombosit/Lenfosit oranı	-4,72853	22,69629	-1,141	,263

Tablo 12: Grup 4: SGLT-2 İnhibitörü Bir İlaç ve İnsülin Kullanan Hastaların Tedavi Öncesi- Tedavi Sonrası Karşılaştırmaları

	Mean	Std. Deviation	t	p
Nötrofil/Lenfosit Oranı	,276398	1,097357	1,380	,178
MPV	-,45333	,59291	-4,188	,001
Trombosit/Lenfosit oranı	3,36873	21,60053	,854	,400

5. TARTIŞMA

Sadece kan şekeri yüksekliği ile sınırlı olmayan acil durumları, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile birden çok bölümü ilgilendiren diyabetes mellitus artan sıklığı ile sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmaktadır. Tip 1 diyabetes mellitusta seçkin ilaç insülin olarak kullanılmakta ancak tip 2 diyabette öncelikler baz alınarak tedavi tercihleri söz konusudur. Diyabetik hastaların protrombotik bir durumda olduğu ve koroner arter, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar gibi makrovasküler komplikasyon riskinin arttığı bilinmektedir. Protrombotik durumun altında yatan birçok mekanizma vardır ve bunların arasında trombosit aktivasyonunun DM'li hastalarda trombotik komplikasyonların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (31,32). CRP, sedimantasyon ve lökosit sayısı günlük hayatta en sık kullanılan inflamatuvar belirteçlerdir. MPV, (NLO) ve (TLO) klinik çalışmalarla önemi gösterilmiş diğer inflamatuvar göstergelerdir. Bu çalışmada DM tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve kardiyovasküler faydası gösterilmiş SGLT-2 inhibitörü ilaçlar üzerinde durulmuştur ve SGLT-2 inhibitörü ilaçların bu inflamatuvar parametreler üzerindeki etkilerini alternatif diyabetes mellitus tedavisi alan hastalarla karşılaştırılarak değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

MPV otomatik kan hücresi sayacı tarafından otomatik olarak belirlenen ve trombosit aktivasyonunun kolay ve ucuz ölçülebilir bir parametresi olan trombosit boyutunun bir göstergesidir (33,34,35). MPV, hem Tip1 DM de hem de Tip2 DM'de kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bilinmektedir(36). Çalışmalar kontrolsüz diyabet hastalarının MPV değerlerinin kontrollü diyabet hastalarının MPV değerlerinden çok daha yüksek olduğunu göstermiştir (37). Yüksek MPV değerleri HT, Hiperlipidemi, Obezite, Atrial Fibrilasyon, ateroskleroz ve sigara içiciliği ile ilişkilidir (38). Bununla birlikte, diyabetik olmayan bireylerde MPV ve glisemik parametreler arasındaki ilişki kesin değildir ve genel popülasyonda trombosit büyüklüğü ile glisemik durum arasında gerçek bir fizyolojik ilişki olup olmadığı henüz bilinmemektedir (39,40). Vernekar ve ark. insülin veya oral

hipoglisemik tedavinin MPV üzerindeki etkilerini incelemiştirlerdir (41). Oral antidiyabetik ajan kullanıcılarının insülin kullanıcılarından daha yüksek MPV seviyelerine sahip olduklarını öne sürdüler. Bizim çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü ilaç ve insülin kullanan grupta MPV düzeyinin kontrolde düşük bulunması bunu destekler nitelikteydi. Demirtunc ve ark. iyileşmiş glisemik kontrolün MPV düzeylerini düşürdüğünü ileri sürmüşlerdir (42). SGLT-2 inhibitörü ve insülin kullanan grup dışında diğer gruplarımızda kan şekeri regülasyonunda MPV azalması saptamadık. Diğer gruplarda düşük olmasının nedenini HbA1c'de düşüş olmasına rağmen bu düşüşün diyabetes mellitus hastalarında istenilen düzeyde olmaması olabilir.

Çeşitli fizyolojik zorluklara karşı bağışıklık yanıtı, artmış nötrofil ve azalmış lenfosit sayıları ile karakterizedir ve NLO sıklıkla hastalığın şiddetini değerlendirmek için inflamatuvar bir belirteç olarak kabul edilmektedir (43,44). Kronik hiperglisemi, nötrofillerden reaktif oksijen türlerinin salınımını da artırır (45). Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, enflamatuvar durumun temel fakat ucuz, kolay ulaşılabilir ve duyarlı bir göstergesidir (46). WBC'ler, özellikle kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyon ile pozitif ilişkilidir (47). Nötrofil sayısındaki artış trombüs oluşumu ve iskemik yaralanma ile ilişkilidir (48,49,50). WBC alt tipleri enfeksiyon veya enflamatuvar süreçlerin farklı yönlerini yansıtabilir. Son yıllarda, nötrofili ve nispi lenfopeni varlığının, akut kalp yetmezliği olan hastalarda bağımsız bir mortalite belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (51,52). Ayrıca NLO, kalp ve kalp dışı hastalıklarda inflamasyonu belirlemek için yeni bir belirteç olarak tanıtıldı (53,54). NLO periferik kan sayımında nötrofil-lenfosit oranı kullanılarak kolayca hesaplanabilir. NLO'nun hesaplanması, IL-6, IL-1 ve TNF-a gibi diğer enflamatuvar sitokinleri ölçmekten daha basit ve daha ucuzdur (55).

TLO tıpkı NLO gibi son zamanlarda ön plana çıkan inflamatuvar belirteçtir. Esas olarak tromboz ile inflamasyon arasındaki dengeyi gösterir (56). Yüksek TLO düzeyleri diyabetik hastalarda myokard infarktüsle ilişkili bulunmuştur (57). Diyabetik olmayan hastalarda da yüksek TLO düzeyleri HT, koroner ve periferik arter hastalığıyla ilişkili bulunmuştur (58,59,60). HbA1c değerleri ile inflamasyon belirteçleri olan NLO, TLO, CRP ve sedimantasyon arasındaki ilişki araştırılmış, HbA1c ile NLO, TLO ve sedimantasyon arasında bir ilişki saptanamazken, güçlü

inflamatuvar belirteç olan CRP ile HbA1c değerleri arasında ilişki saptanmıştır. (61). Bizim alışmamızda benzer şekilde 120 hastada Hba1c de ve glukoz düzeyinde en az 3 aylık kullanım sresinin sonunda düşüklük saptamamıza rağmen NLO ve TLO anlamlı bir değişiklik saptamadık. Bu durum NLO ve TLO değerlerinin klinik kullanımda rutine girebilmesi için daha fazla zaman ve veriye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.



SONUÇ

Dosya taraması şeklinde olduğundan hastaların ilaç uyumu hakkında net bir bilginin olmaması çalışmamızın eksik tarafını oluşturmaktadır. SGLT-2 inhibitörü ile insülin kullanan grupta MPV değerinde tedavi sonrası değerleriyle ve diğer grupların tedavi sonrası değerleriyle karşılaştırılmasında istatistiksel düzeyde anlamlı düşüş saptadık. Diğer gruplarda ve diğer enflamatuar göstergelerde anlamlı değişiklik saptamadık. Sonuç olarak kardiyovasküler olay geçiren ve risk faktörü yüksek olan diyabetik hastalarda SGLT-2 inhibitörü ve insülin ilk tercih ilaç olarak önerilebilir. Bu ilaçların kardiyak koruma sağladığı bilinmektedir ancak bunun mekanizması halen tam anlaşılmamıştır. İlaç kullanım sıklığı ve bu konudaki çalışmalar arttıkça daha anlaşılır olacaktır. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların, inflammatuar parametreler üzerindeki etkilerinin daha iyi gözlemlenebilmesi ve rutin pratikte kullanılabilmesi için daha uzun süreli ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 2019
2. IDF Diabetes Atlas <http://www.diabetesatlas.org/> (Accessed on January 31, 2018)
3. Satman I, Yilmaz T, Sengül A Et Al: Population-Based Study Of Diabetes And Risk Characteristics İn Turkey: Results Of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (Turdep) Diabetes Care. 2002; 25: 1551-1556
4. Satman, Ilhan et al. "Satman, Ilhan et al. "Twelve-Year Trends in the Prevalence and Risk Factors of Diabetes and Prediabetes in Turkish Adults." European Journal of Epidemiology 28.2 (2013): 169–180 European Journal of Epidemiology 28.2 (2013): 169–180
5. Wilson JM, Junger G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva, World Health Organization, 1968
6. McPhee SJ, P.M.a.T.L., Current Medical Diagnosis & Treatment 2010. McGraw-Hill Medical, New York, 2010
7. Fang P, S.M., Zhu Y, Bo P, Zhang Z. , Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. Exp Gerontol., 2016 Jan: p. 73:72-7.
8. Kahn CR, W.G., King GL, Jacopson AM, Moses AC, Smith RJ. . Yumuk M(çev.ed). Joslin's Diabetes Mellitus. İstanbul Medial Yayıncılık, 2008: p. 331-9
9. Groop, L., E. Widen, and E. Ferrannini, Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? Diabetologia, 1993. 36: p. 1326-1331
10. DeFronzo, R.A., The triumvirate: β -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes, 1988. 37(6): p. 667-687

11. Kasper DL, F.A., Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J., Harrison's Principles of Internal Medicine . McGraw Hill Education, 2015. 19th ed.
12. Scheen, A.J., Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015. 75(1): p. 3359
13. Moses, R.G., S. Colagiuri, and C. Pollock, SGLT2 inhibitors: New medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes. *Australas Med J*, 2014. 7(10): p. 405-15
14. Desouza, C.V., N. Gupta, and A. Patel, Cardiometabolic Effects of a New Class of Antidiabetic Agents. *Clin Ther*, 2015. 37(6): p. 1178-94
15. Idris, I. and R. Donnelly, Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab*, 2009. 11(2): p. 79-88
16. Rossetti, L., et al., Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest*, 1987. 79(5): p. 1510-5
17. Fioretto, P., A. Giaccari, and G. Sesti, Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 2015. 14: p. 142
18. Ferrannini, E., et al., Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*, 2010. 33(10): p. 2217-24
19. Avogaro, A., et al., A consensus statement for the clinical use of the renal sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017. 10(7): p. 763-772
20. Bolinder, J., et al., Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(3): p. 1020-31

21. Lambers Heerspink, H.J., et al., Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2013. 15(9): p. 853-62
22. Weber MA, M.T., Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A., Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016 Mar. 4(3):211-220
23. Ferrannini, E., et al., Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*, 2010. 33(10): p. 2217-24
24. Mazidi, M., et al., Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *J Am Heart Assoc*, 2017. 6(6)
25. Kasichayanula, S., et al., The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*, 2013. 76(3): p. 432-44
26. Katz, P.M. and L.A. Leiter, The Role of the Kidney and SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*, 2015. 39 Suppl 5: p. S167-75
27. Kohan, D.E., et al., The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *J Nephrol*, 2016. 29(3): p. 391-400
28. Johnsson, K.M., et al., Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*, 2013. 27(5): p. 479-84
29. AstraZeneca., B.-M.S.a., Farxiga® (dapagliflozin. Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca, (2014)

30. E.M.A.h.o.t., Forxiga (Dapagliflozin).EMA Assessment Report. Available from:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf, 2012: p. Procedure no. EMEA/H/C/002322
31. Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davi G. *Thromb Arş*. 2012 Mart; 129 (3): 371-7.
32. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. *Curr Pharm Des*. 2011; 17 (1): 47-5
33. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. *Curr Pharm Des*. 2011; 17 (1): 47-58.
34. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. *Clin Appl Tromb Hemost*. 2003 Temmuz; 9 (3): 177-90.
35. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. *Int J Clin Uygulaması*. 2009 Ekim; 63 (10): 1509-1515
36. Agrawal, Jatin, et al. "Mean paltelet volume (MPV) the neglected marker of cardiovascular risk and glycosylated hemoglobin in diabetic patient." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 11.2 (2017): 109-112
37. Radha, Rajesh Kanna Nandagopal, and Diwakar Selvam. "MPV in uncontrolled & controlled diabetics-its role as an indicator of vascular complication." *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 10.8 (2016): EC22
38. Akyuz A., Dursun C, Akkoyun A., Degirmenci H., Oran M., Rosuvastatin Decreases Mean Platelet Volume in Patients With Diabetes Mellitus *Angiology* 2015; (1) 1-5 sagepub.com/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/0003319715584725
39. Kim JH, Kang SB, Kang JI, Kim JW, Kim SY, Bae HY. *Trombositler*. 2013; 24 (6): 469-73.
40. Lippi G, Salvagno GL, Nouvenne A, Meschi T, Borghi L, Targher G. *Temel Bakım Diyabet*. 2015 Haziran; 9 (3): 226-3041

41. Vernekar PV, Vaidya KA. Comparison of mean platelet volume in type 2 diabetics on insulin therapy and on oral hypoglycaemic agents. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:2839-2840.
42. Demirtunc R , Duman D , Basar M , Bilgi M , Teomete M , Garip T . The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2009;23(2):89-94.
43. Mansoori D, Jamaati H, Arami S, Zadsar M, Abbasian L, Reza A, et al. Comparison of lymphocyte number and their subsets in patients with diabetes mellitus type II, tuberculosis and concomitant TB and diabetes. *Tanaffos.* 2002;1:45–50.
44. Von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol.* 2008;181:5183–8
45. Saito, Y, Takahashi, I, Iwane, K. The influence of blood glucose on neutrophil function in individuals without diabetes. *Luminescence* 2013; 28: 569–573
46. Zazula AD, Précoma-Neto D, Gomes AM, Kruklis H, Barbieri GF, Forte RY, et al. An assessment of neutrophils/lymphocytes ratio in patients suspected of acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90:31–6
47. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *Journal Of The American College Of Cardiology.* 2005;45:1638–43
48. Haumer M, Amighi J, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Schlager O, et al. Association of neutrophils and future cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Journal Of Vascular Surgery.* 2005;41:610–7.
49. Stewart GJ. Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis.* 1993;1:127–40.
50. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: A community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:656–62

51. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: A community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:656–62.
52. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Muller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med*. 2006;2009(24):451–4
53. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:653–7.
54. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:747–52
55. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail*. 2012;34:155–9
56. Oylumlu M., Yıldız A., Yüksel M., Korkmaz A., Aydın M., Bilik M.Z., Akıl M.A., Ülgen S. Usefulness of Platelet-Lymphocyte Ratio to Predict Stent Thrombosis in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction *Koşuyolu Heart Journal* 2014;17(2):81-85 • DOI: 10.4274/khj.88597
57. Hudzik B, Szkodzinski J, Gorol J, Niedziela J, Lekston A, Gasior M, Polonski L., Platelet-to-lymphocyte ratio is a marker of poor prognosis in patients with diabetes mellitus and ST-elevation myocardial infarction. *Biomark Med*. 2015;9(3):199-207. doi: 10.2217/bmm.14.100
58. Sünbül M, Gerin F, Durmuş E, Kıvrak T, Sarı I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36: 217-21

59. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/ lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after nonSTelevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis 2012; 34:326-34

60. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. PLoS One 2013; 8: e67688

61. Belkız Öngen İpek, Mustafa Erinç Sitar Maltepe Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul Türk Klinik Biyokimya Derg 2018;16(1)

