



**T.C.**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**SODYUM GLUKOZ ORTAK TAŞIYICI-2 İNHİBİTÖR TEDAVİSİ**  
**KULLANAN TİP-2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDAN**  
**OLUŞAN BİR RETROSPEKTİF KOHORTTA GLOMERÜLER**  
**FİLTRASYON HIZININ ÜRİK ASİT METABOLİZMASINA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. EMRE VURALOĞLU**

**ANKARA, 2024**



**T.C.**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**SODYUM GLUKOZ ORTAK TAŞIYICI-2 İNHİBİTÖR TEDAVİSİ**  
**KULLANAN TİP-2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDAN**  
**OLUŞAN BİR RETROSPEKTİF KOHORTTA GLOMERÜLER**  
**FİLTRASYON HIZININ ÜRİK ASİT METABOLİZMASINA ETKİSİ**  
**(Proje No: KA 22/494)**

**DR. EMRE VURALOĞLU**  
**(Uzmanlık Tezi)**

**TEZ DANIŐMANI**  
**PROF. DR. ALTUĞ KUT**

**ANKARA, 2024**

## TEŞEKKÜR

Ülkemizde her alanda olduğu gibi bilime de en büyük katkıyı yapan, beni Türk hekimlerine emanet ediniz sözüyle Türk hekimlerine olan güvenini ifade eden büyük önder *Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e* teşekkürü bir borç bilirim.

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren her zaman ve her konuda desteğini hissettiğim, iyi birer hekim ve akademisyen olarak yetişmemiz için engin mesleki bilgi ve becerilerini bizlere aktaran, tez hazırlama sürecinde çalışmanın seçilmesi, uygulanması ve sonuçlandırılmasında sonsuz destek ve katkı veren tez danışmanım olan Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Altuğ Kut'a* teşekkür ederim.

Tezime olan destek ve katkıları ile *Prof. Dr. Özlem Turhan İyidir'e*, benden bilgisini, tecrübesini, sabrını ve güvenini esirgemeyen kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum *Uzm. Dr. Funda Salgür'e*, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve ihtisas süresince beraber çalışma fırsatı yakaladığım için kendimi şanslı hissettiğim *Doç. Dr. Cihan Fidan'a* ve *Öğr. Gör. Dr. M. Gökhan Eminsoy'a* ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mesleğimi icra ederken birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum tüm asistan doktor ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Evlatları olmaktan gurur duyduğum günlere gelmemde en büyük pay sahibi, maddi manevi her anlamda daima yanımda olan canım annem *Dr.Diyar Vuraloğlu'na*, babam *Dr. Sadık Vuraloğlu'na* ve çekirdek ailemizin hukukçusu ve neşe kaynağı olan kardeşim *Merve Vuraloğlu'na* en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre Vuraloğlu

2024

Bu tez, gözlemsel çalışmaların raporlanmasına bir standart getirilmesi amacıyla, “Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi Beyanı **(Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) (STROBE)**” kriterlerine uygun olarak tasarlanmıştır.

**STROBE** Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	<b>Item No</b>	<b>Recommendation</b>	<b>Page No</b>
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract	Title Page
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	v-vi
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	1-27
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	2
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	28
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	28
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	28-29
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	28-29
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	30
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	30
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	30
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	30
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	30
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	31
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	31
		(c) Explain how missing data were addressed	28,33
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	-
		(e) Describe any sensitivity analyses	-

Continued on next page

<b>Results</b>			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	32
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	32
		(c) Consider use of a flow diagram	29
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	32-33
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	33
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	33
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	34-40
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	34-40
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	34-40
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	-
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	-
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	44
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	41
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	41-45
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	41-44
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	28

## ÖZET

Sodyum glukoz ortak taşıyıcı-2 (SGLT-2) inhibitörleri Tip-2 Diyabetes Mellitus (Tip-2 DM) tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ajanlardır. SGLT-2 inhibitörlerinin üriner glukoz atılımıyla etkili glisemik kontrol sağlamanın yanı sıra diyabet hastalığının prognozuna etkili olan serum ürik asit (ÜA) düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. Çalışmanın amacı SGLT-2 inhibitör tedavisi alan Tip-2 DM hastalarındaki farklı glomerüler filtrasyon hızının (GFH) serum ÜA düzey değişimine etkisini incelemektir.

1 Ocak 2017- 30 Eylül 2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, Tip-2 DM tanısı almış ve SGLT-2 inhibitör tedavi raporu çıkarılıp reçetesi yazılan 3004 hasta çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Hastanın kesintisiz SGLT-2 inhibitörü kullanmaması, 3.ay ve/veya 12.ay takip kontrollerine gelmemesi, serum ÜA düzeyini etkileyen ilaçlar kullanması ve gut hastalığı tedavisi alıyor olması dışlama kriterleriydi. Hastane Medikal Bilgi Sistemi üzerinden çalışmanın örneklemini oluşturan 410 hastanın, SGLT-2 inhibitör ilaç raporu almadan önce ölçülen serum HbA<sub>1C</sub>, açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit, ÜA ve idrar glukoz düzeyleri ile SGLT- 2 inhibitör tedavisi altındaki 3.ay ve 12.ayda bakılan değerleri karşılaştırılmıştır. Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı'na (KDIGO) göre hastalar 3 gruba (GFH $\geq$ 90, 60-89, 30-59 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>) ayrılmış ve SGLT-2 inhibitörlerinin GFH'a göre ürik asit düzeyine etkisi incelenmiştir.

Çalışma grubu 227 erkek, 183 kadın hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalamaları 59,1 $\pm$ 11,55/yıl idi. Hastaların SGLT-2 inhibitör tedavi öncesi ölçülen serum HbA<sub>1C</sub>, AKŞ, kreatinin, LDL, trigliserit, ÜA değerleri tedavi altında azalırken; HDL ve idrar glukoz düzeyleri ise tedavi altında arttığı saptandı. GFH düzeyi 30-59 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> arasında olan hastalarda ilaç öncesi (6,35 $\pm$ 1,31), ilaç tedavisi 3.ay (6,02 $\pm$ 1,05) ve ilaç tedavisi 12.ay (5,97 $\pm$ 1,21) takiplerinde serum ÜA değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,368). Çalışma, SGLT-2 inhibitörlerinin serum ÜA düzeyine olan etkisinin GFH'a göre farklılık gösterdiğini saptamıştır. SGLT-2 inhibitörlerinin, yalnızca antidiyabetik ilaç olmadıkları, bu ilaçların lipit profili ve GFH'ı korunmuş hastalarda serum ürik asit düzeyine olan etkileri ile hiperlipidemi ve hiperürisemi ilişkili hastalıklara karşı da koruyucu rolü olabileceğini göstermiştir.

**Kelimeler:** Glomerüler Filtrasyon Hızı, SGLT-2 inhibitörleri, Ürik Asit

## SUMMARY

Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are oral antidiabetic agents used in the treatment of type-2 diabetes mellitus (type-2 DM). SGLT-2 inhibitors are known to provide effective glycemic control through urinary glucose excretion, as well as to reduce serum uric acid (UA) levels, which affect the prognosis of diabetes. The aim of the study was to investigate the effect of different glomerular filtration rates (GFR) on serum UA level changes in Type-2 DM patients receiving SGLT-2 inhibitor therapy.

Between January 1, 2017 and September 30, 2022, 3004 patients who were admitted to the Endocrine and Metabolic Diseases Outpatient Clinic of Başkent University Ankara Hospital, diagnosed with Type-2 DM and prescribed SGLT-2 inhibitor treatment reports and prescriptions constituted the study population. Exclusion criteria were that the patient was not taking SGLT2 inhibitors continuously, did not attend the 3rd month and/or 12th month follow-up visits, was taking medications that affect serum UA levels, and was being treated for gout. Serum HbA<sub>1c</sub>, fasting blood glucose (FBG), creatinine, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), triglyceride, UA and urine glucose levels measured before receiving SGLT-2 inhibitor medication report were compared with the values measured at 3 months and 12 months under SGLT-2 inhibitor treatment in 410 patients who constituted the sample of the study through the Hospital Medical Information System. Patients were divided into 3 groups (GFR  $\geq$ 90, 60-89, 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) according to the Kidney Disease Foundation for Improving Global Outcomes (KDIGO) and the effect of SGLT-2 inhibitors on uric acid levels according to GFR was analyzed.

The study group consisted of 227 male and 183 female patients. The mean age of the patients was 59.1 $\pm$ 11.55/year. Serum HbA<sub>1c</sub>, FBG, creatinine, LDL, triglycerides, and UA levels decreased, whereas HDL and urine glucose levels increased under drug treatment compared to before SGLT-2 inhibitor treatment. In patients with GFR between 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, no significant difference was found between serum UA values at pre-drug (6.35 $\pm$ 1.31), 3rd month under drug therapy (6.02 $\pm$ 1.05) and 12th month under drug therapy (5.97 $\pm$ 1.21)(p=0.368). The study found that the effect of SGLT-2 inhibitors on serum UA levels differed according to GFR. The study showed that SGLT-2 inhibitors are not only antidiabetic drugs, but may also have a protective role against hyperlipidemia and hyperuricemia-related diseases with their effects on lipid profile and serum uric acid levels in patients with preserved GFR.

**Keywords:** Glomerular Filtration Rate, SGLT-2 inhibitors, Uric Acid

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	i
<b>STROBE CHECKLIST</b>	ii
<b>ÖZET</b>	v
<b>SUMMARY</b>	vi
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vii
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>	x
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	xii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	xiv
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. ÜRİK ASİT VE METABOLİZMASI	3
2.1.1. Ürik Asit ve Ürat	3
2.1.2. Ürik Asit Üretimi	4
2.1.3. Ürik Asit Atılımı	5
2.2. SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ	7
2.2.1. Hiper ve Hipoürisemi Patogenezi	7
2.2.2. Serum Ürik Asit Düzeyini Etkileyen İlaçlar	8
2.3. ANTiOKSİDAN VE PRO-OKSİDAN OLARAK ÜRİK ASİT	9
2.3.1. Ürik Asitin Antioksidan Etkileri	9
2.3.1.1. Nörodejenaratif Hastalıklarda Ürik Asitin Antioksidan Rolü	10
2.3.2. Seyrinde Hiperürisemi Gözlenen Hastalıklar	11
2.3.2.1. Hiperürisemi ve Gut	12

2.3.2.2. Hiperürisemi ve Böbrek Hastalıkları	14
2.3.2.3. Hiperürisemi Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon	14
2.3.2.4. Hiperürisemi, Metabolik Sendrom ve Tip-2 Diyabetes Mellitus	16
2.4. TİP-2 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ ve TEDAVİDE KULLANILAN İNSULİN DIŞI ANTI-DİYABETİK AJANLAR	17
2.4.1. Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörleri	18
2.4.1.1. Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması	19
2.4.1.2. Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Yan Etkileri	20
2.4.1.3. Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları	21
2.4.1.4. Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Avantajları	21
2.4.1.5 Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörleri ve Ürik Asit	23
2.5. GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI	24
2.5.1. Glomerüler Filtrasyon Hızının Ölçümü	24
2.5.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>28</b>
3.1. Çalışmanın Tasarımı	28
3.2. Çalışma Düzeni/Planı/Akışı ve Katılımcıları	28
3.3. Çalışmanın Değişkenleri ve Nicel Değişkenler	30
3.4. Çalışmanın Veri Kaynakları/ Ölçümleri	30
3.5. Çalışmanın Yanlılık/Taraf Tutma	30
3.6. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü	30
3.7. İstatistik Yöntemler	31
<b>4. BULGULAR</b>	<b>32</b>
4.1. Katılımcılar	32

4.2. Tanımlayıcı Veriler	32
4.3. Sonuç Verileri ve Başlıca Bulgular	34
<b>5. TARTIŞMA</b>	41
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	46
<b>7. KAYNAKLAR</b>	47

## KISALTMALAR DİZİNİ

ABCG-2: Adenozin Trifosfat Bağlayıcı Kaset Süper Ailesi G- 2

AMPK: AMP ile Aktifleşen Kinaz

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri

ATP: Adenozin Trifosfat

C&G Formülü: Cockcroft-Gault Formülü

CKD-EPI: Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyoloji Birliği

DAPA: Dapaglifozin

DPP-4: Dipeptidil Peptidaz- 4

EMPA: Empagliflozin

ET-1: Endotelin-1

GLUT-9: Glukoz Taşıyıcı- 9

GLP-1: Glukagon Benzeri Polipeptid-1

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HbA<sub>1</sub>C: Glikozile Hemoglobin

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

KDIGO: Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MDRD Formülü: Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyon Çalışma Formülü

MRP-4: Çoklu İlaç Direnç Proteini- 4

NPT: Sodyum Fosfor Taşıyıcı

NO: Nitrik Oksit

OAT: Organik Anyon Taşıyıcısı

RAS: Renin-Anjiotensin Sistemi

SGLT-2: Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcısı-2

TG: Trigliserit

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Tip-1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip-2 DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

ÜA: Ürik asit

UADHS: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı

ÜRAT-1: Ürat Anyon Taşıyıcısı-1

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** Hiperürisemi Patogenezi
- Tablo 2.** Hipoürisemi Patogenezi
- Tablo 3.** Serum Ürik Asit Düzeyini Etkileyen İlaçlar
- Tablo 4.** Seyrinde Hiperürisemi Görülen Hastalıklar ve Kısa Özet Mekanizmaları
- Tablo 5.** Tip-2 DM Tedavisinde İnsulin Dışı Farmakolojik Ajanlar
- Tablo 6.** TEMD SGLT-2 İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları
- Tablo 7.** Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçümü İçin Kullanılan Maddeler
- Tablo 8.** C&G, CKD-EPI ve MDRD formülleri ile GFH hesaplama
- Tablo 9.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarının Demografik Özelliklerinin Dağılımı (2023)
- Tablo 10.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarının Glomerüler Filtrasyon Hızlarının Dağılımı (2023)
- Tablo 11.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarının İlaç öncesi, 3.ay ve 12. ay Serum ve İdrar Bulgularının Karşılaştırılması (2023)
- Tablo 12.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarının Serum ve İdrar Bulgularındaki Farklılıkların Her Bir Değişken İçin Zaman Aralıklarında Karşılaştırılması (2023)
- Tablo 13.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarının Etken Maddesi Farklı

SGLT-2 İnhibitörlerinin Kullanımı Sonucu Hastaların İlaç öncesi, 3.ay ve 12. ay Serum ve İdrar Bulgularının Karşılaştırılması (2023)

**Tablo 14.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarında Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisinin Farklı Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Serum Ürik Asit Düzeyine Etkisi (2023)

**Tablo 15.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarında Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Serum Ürik Asit Düşürücü Etkisinin GFH Düzeyi  $\geq 90$  ml/dk Olan Hastalar ile GFH 60-89 ml/dk Arasında Olan Hastalar Arasında Karşılaştırılması (2023)

**Tablo 16.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarında Farklı Etken Maddeli Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Serum Ürik Asit Düzeyine Etkisinin Hastaların Glomerüler Filtrasyon Hızlarına Göre Karşılaştırılması (2023)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Ürik Asitin Moleküler Yapısı
- Şekil 2.** Ürik Asit ve Ürat
- Şekil 3.** Pürin Metabolizması ve Ürik Asit Oluşumu
- Şekil 4.** Ürik Asitin Renal Atılımı
- Şekil 5.** Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidan Etkisi ile Ürik Asit
- Şekil 6.** Nörodejenaratif Hastalıklarda Ürik Asitin Antioksidan Rolü
- Şekil 7.** Böbrekte SGLT-2 ve Glukoz Reabsorbisyonu
- Şekil 8.** SGLT-2 İnhibitör Tedavisi ve Ürikozüri
- Şekil 9.** GFH Evrelemesi ve KBH
- Şekil 10.** Çalışma Akış Diyagramı

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ürik asit (ÜA) karbon, hidrojen, nitrojen ve oksijen atomlarından oluşan, zayıf bir organik asit olup insan vücudunda üretimi ekzojen ve endojen kaynaklıdır. ÜA üretiminde ekzojen kaynak diyetle ÜA'dan zengin gıda alımını ifade etmekte iken üretimde endojen kaynak ise pürin metabolizmasıdır. ÜA'nın atılımı esas olarak barsaklar ve böbrekler tarafından sağlanmaktadır. ÜA atılımının yaklaşık üçte biri sindirim sistemi tarafından gerçekleştirilirken atılımın kalan üçte ikisi ise renal yoldan sağlanmaktadır (1-3).

ÜA sentez ve eliminasyonu arasındaki denge sonucu serum ürik asit düzeyi, sağlıklı premenopozal kadınlarda 2,6-6 mg/dl, sağlıklı erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda 3,5-7,2 mg/dl arasında bulunmaktadır. ÜA normal kabul edilen bu serum düzey aralığında insan vücudunda antioksidan etki göstermekte ve nörodejenaratif hastalıklar üzerinde koruyucu rol üstlenmekte iken, serum düzeyinin 6,8 mg/dl'nin üzerinde olduğu hiperürisemi durumunda ise ÜA'nın çözünürlüğü kaybolup kristalize olması sonucu pro-oksidan etkileri ortaya çıkmaktadır. Hiperürisemi daha çok gut hastalığı ile ilişkilendirilse de birçok sağlık sorununa sebep olabilmektedir. Bu anlamda literatürde hiperüriseminin, böbrek hastalıkları, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve Tip-2 diyabetes mellitus (Tip-2 DM) ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır (3, 36-40).

Tip-2 DM, bozulmuş insülin salınımı, artmış insülin direnci, anormal yağ metabolizması ve düşük dereceli sistemik inflamasyonla karakterize multisistemik tutulum yapan hiperglisemi tablosudur. Tip-2 DM kronik ve sık görülen bir metabolizma bozukluğu olup yalnızca kendini glukoz metabolizma bozukluğu ile göstermemektedir. Diyabet nedeniyle olan metabolik disregülasyonun insan vücudunun farklı organ sistemlerini etkilemesi ulusal ve küresel sağlık üzerine etkilere sahiptir. Dünyada, kalp krizinin, serebrovasküler olayın, son dönem böbrek yetmezliğinin, erişkin yaş körlüğünün ve travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının en sık sebebi diyabete bağlı gelişen komplikasyonlardır. Tip-2 DM tedavisinin temel amacı hastalarda diyabete bağlı oluşacak komplikasyonları önlemek veya diyabete bağlı komplikasyonlar gelişti ise komplikasyonların ilerlemesini durdurmaktır. Bu hedefler doğrultusunda Tip-2 DM hastalığının farmakolojik tedavisinde insülin, insulinomimetik ajanlar ve oral antidiyabetik ajanlar kullanılmaktadır.

Tip-2 DM tedavisinde kullanılan en güncel oral antidiyabetik ilaç olan sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT-2) inhibitörleri 'glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye adlandırılırlar. SGLT-2, böbrek proksimal tübülüslerinden eksprese edilen proksimal tübüldeki glomerüler filtrattan glukozun reabsorbsiyonundan sorumlu bir zar proteindir.

SGLT-2'yi inhibe eden glifozinler, böbrek proksimal tübülünde glukozun geri emilimini inhibe etmeleri sonucu üriner glukoz atılımı artırarak kan glukozunu düşürürler. Geri emilemeyen glukozun proksimal tübülünde konsantrasyonunun artması, glukoz ve ÜA'yı lümende bulunan glukoz taşıyıcı-9b (GLUT-9b) üzerinden reabsorbsiyon için yarışmaya sokar. Sonuç olarak SGLT-2 inhibitör tedavisi glukozüriyi artırarak GLUT-9b yoluyla urat reabsorbsiyonunu baskılanması sonucu ürikozürik etki oluşturur (105,106).

SGLT-2 inhibitörlerinin serum glukozunu regüle edici etkilerine ek olarak, hastaların kilosunu, bel çevresini, sistolik ve diyastolik kan basınçlarını, spot idrarda üriner albümin kreatinin oranını azalttığı gösterilirken; hastaların serum HDL kolesterol, hemoglobin ve hemotokrit değerlerini artırdığı gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörlerinin bu protektif etkilerine ek olarak, serum ürik asit düzeyini düşürmesi sayesinde kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı ve renal fonksiyonları koruduğu yönünde literatüre yeni kanıtlar eklenmiştir (107).

Her ne kadar Tip-2 DM hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik regülasyona olan etkisinin hastaların glomerüler filtrasyon hızına (GFH) göre farklılık gösterdiğini saptayan ve ayrıca SGLT-2 inhibitörlerinin serum ürik asit düzeyine etkisini inceleyen güncel çalışmalar olsa da, SGLT-2 inhibitörlerinin GFH'a göre serum ürik asit üzerine etkilerini inceleyen yeterli sayıda çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda farklı glomerüler filtrasyon hızına sahip SGLT-2 inhibitör tedavisi alan Tip-2 DM hastalarındaki serum ürik asit düzey değişimi incelenmesi hedeflenmiştir.

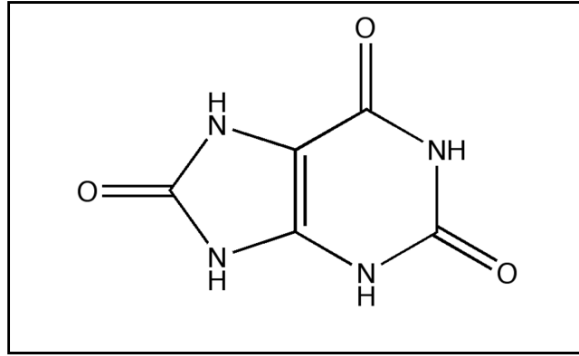
Ho hipotezi: Tip-2 DM hastalarında SGLT-2 inhibitör tedavisinin serum ürik asit düzeyine etkisi, hastaların glomerüler filtrasyon hızına göre değişkenlik göstermektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÜRİK ASİT VE METABOLİZMASI

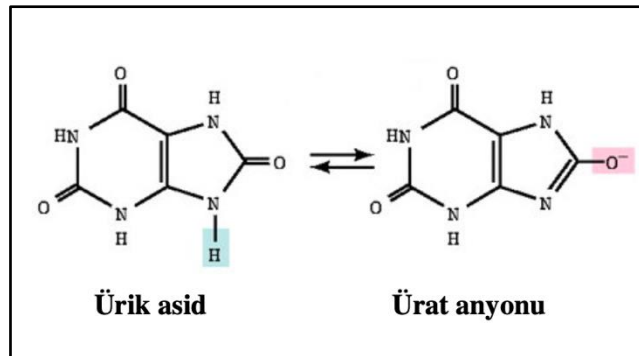
#### 2.1.1. Ürik Asit ve Ürat

Ürik asit (ÜA) fizyolojik pH' da 5,8 PkA'lı 168 dalton ağırlığında zayıf bir organik asittir. ÜA'nın biyokimyasal formülü  $C_5H_4N_4O_3$  olup karbon, hidrojen, nitrojen ve oksijen atomlarından oluşmaktadır (1, 2).



Şekil 1. Ürik Asitin Moleküler Yapısı

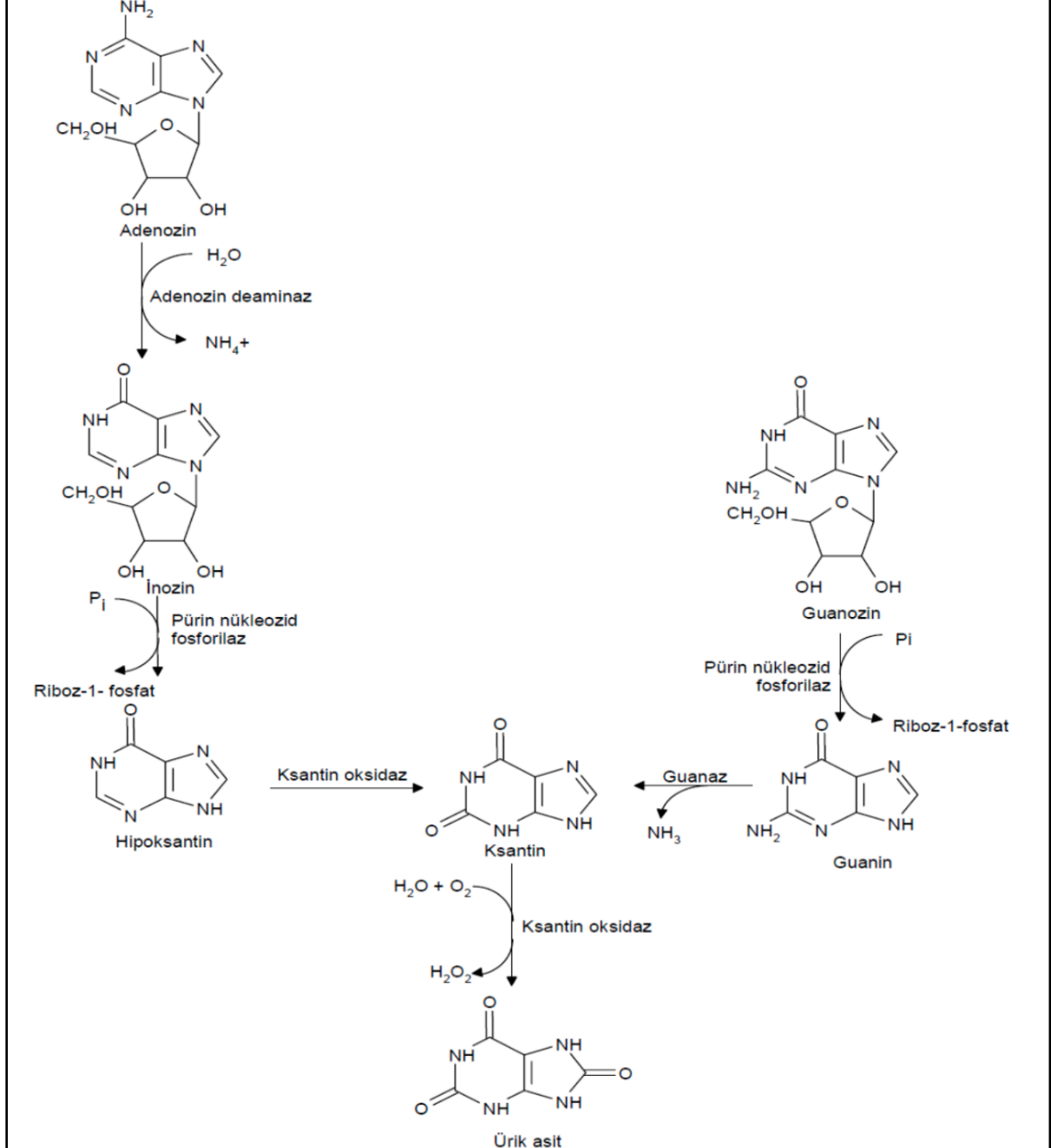
ÜA, pH 5,75'den büyük olduğu ortamlarda (plazmada, extrasellüler sıvıda) monosodyum tuzu olan sodyum ürat şeklinde bulunmaktadır. Ortam pH'sı 5,75'e eşit olduğunda ise sodyum ürat konsantrasyonu ile ürik asit konsantrasyonu birbirine eşittir (3). İnsan vücudunda kan plazma fizyolojik pH değeri 7,35-7,45 arasında bulunduğu için ürik asitin divalen formları oluşmamakta ve extrasellüler sıvıda bulunmamaktadır. Dolayısıyla kan pH değerlerine göre ÜA, ürat formuna dönüşebilmekte, ÜA ve ürat sözcükleri birbirlerinin yerlerine kullanılabilir.



Şekil 2. Ürik Asit ve Ürat

## 2.1.2. Ürik Asit Üretimi

ÜA üretimi, ekzojen ve endojen kaynaklıdır (1). ÜA üretiminde ekzojen kaynak diyetle ürik asit alımını ifade etmektedir ve bu kaynağı en sık hayvansal gıdalar ve meyve fruktozu oluşturmaktadır (2, 4). ÜA üretiminde endojen kaynak ise en sık kas, karaciğer, ince barsaklar, böbrek ve endotel hücrelerindeki nükleik asitlerin metabolizmasıdır (4).



Şekil 3. Pürin Metabolizması ve Ürik Asit Oluşumu

İnsan vücunda bulunan nükleer materyalin katabolizması sonucu pürin nükleotitleri oluşur. Pürin nükleotidlerinin yıkımı sonucu ise adenozin ve guanozin bazları oluşur. Yukarıda Şekil-3'te görüldüğü gibi adenozin ve guanozin bazlarından bir takım enzimatik reaksiyonlarla ksantin oluşur. Ksantinden, ksantin oksidaz enzimi aracılığı gerçekleşen reaksiyon sonucu ÜA oluşur (5-7).

Memelilerin çoğunluğu da dahil olmak üzere birçok organizmada ÜA, ürikaz enzimi aracılığı ile allantoina metabolize edilir. Ancak evrimsel süreç boyunca ürikaz enziminin mutasyonlara maruz kalması sonucu insanlarda ürikaz enzimi işlevini yitirmiş ve etkisiz hale gelmiştir. Bu nedendir ki, insan vücudunda pürin metabolizmasının son ürünü olarak ÜA üretilmektedir (8). İnsanlarda ÜA üretimi evrimsel sürecin sonucu olarak bir son ürün birikimi gibi gözükse de ÜA'nın insanlara sağladığı birtakım avantajlar bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 2.3.1).

### 2.1.3. Ürik Asitin Atılımı

ÜA'nın atılımı cinsiyete göre farklılıklar gösterip, günlük 500-1500 mg arasında insan vücudundan ÜA atılır. ÜA'nın insan vücudunda atılımı esas olarak barsaklar ve böbrekler tarafından sağlanmaktadır. ÜA atılımının yaklaşık üçte biri sindirim sistemi tarafından gerçekleştirilirken atılımın kalan üçte ikisi ise renal yoldan sağlanmaktadır (2, 8, 9).

ÜA'nın barsak lümenine geçişinde ürat taşıyıcıları rol oynamaktadır. Barsak epitelinde bulunan Adenozin trifosfat bağlayıcı kaset süper ailesi G- 2 (ABCG-2) bir ürat taşıyıcısı olup ürik asidin barsak lümenine geçişini sağlamaktadır. ABCG-2 aracılığı ile barsak lümenine geçen ÜA barsak florasında bulunan bakteriler tarafından yıkılır ve ÜA'nın barsaklar tarafından atılımı gerçekleşmiş olur (9, 10). Bu sürece *İntestinal Ürikolyzis* denir ve intestinal sistem içerisindeki bakterilerin ortama salgılanan ürik asitin metabolize edilmesi hadisesi olup toplam ürik asit itrahının yaklaşık %30'unu oluşturur.

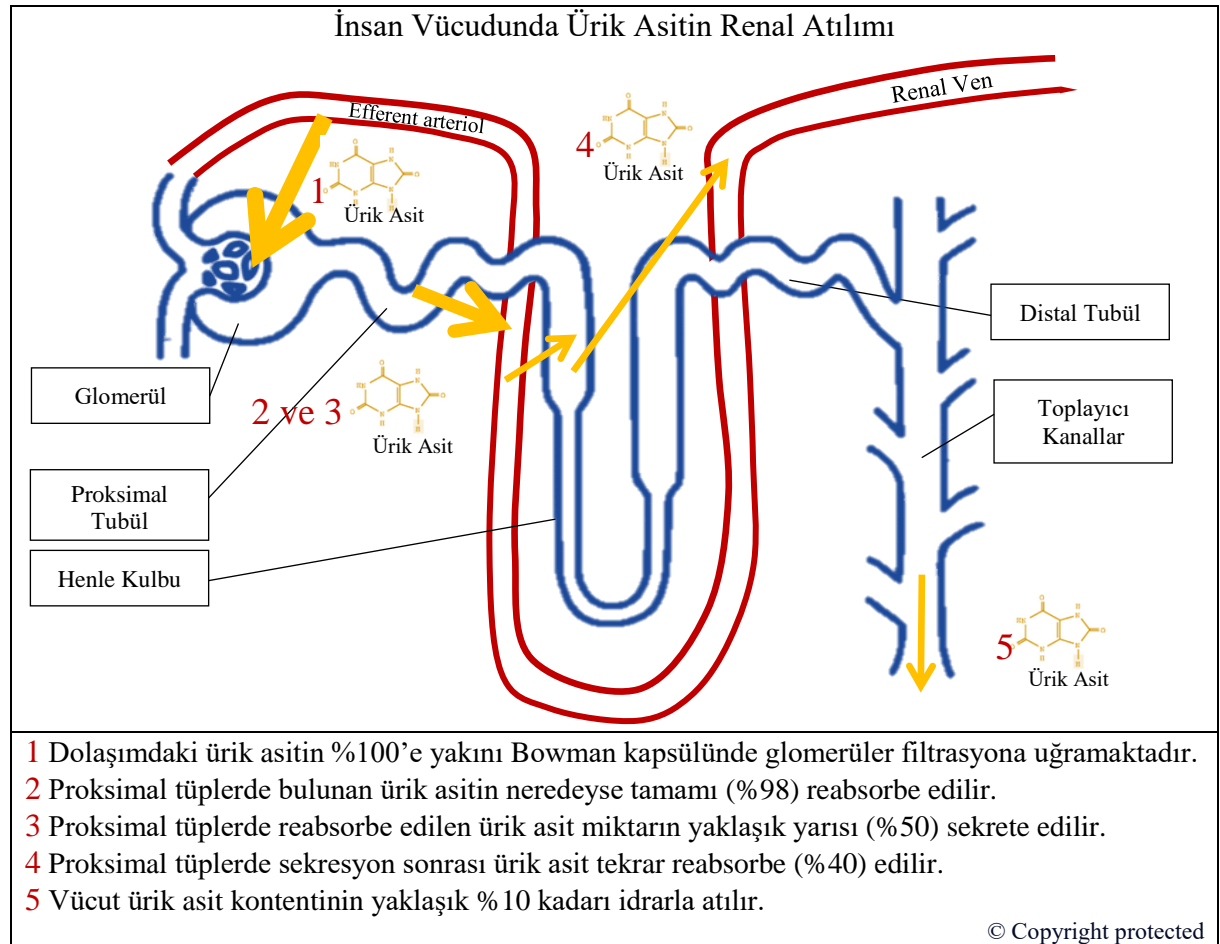
ÜA'nın renal atılımı aşağıda Şekil-4 de görüldüğü üzere glomerüler filtrasyon, presekretuar reabsorbsiyon, sekresyon ve postsekretuar reabsorbsiyon basamakları ile gerçekleşir (8, 10). Bu aşamalarda;

**1. Glomerüler Filtrasyon:** ÜA'nın barsaktan absorbe olan ve atılan kısmından sonra kalan miktarın hemen hemen tamamı glomerüler filtrasyona uğramaktadır.

**2. Presekretuar Reabsorbsiyon:** Glomerüler filtrasyona uğrayan ÜA proksimal tübülde bulunan Ürat Anyon Taşıyıcı-1 (ÜRAT-1) ve Organik Anyon Taşıyıcı 4 ve 10 (OAT-4 ve OAT-10) tarafından geri emilir (3, 11, 12). ÜA geri emiliminde ayrıca Glikoz Taşıyıcı-9 (GLUT-9) da görev almaktadır (13, 14).

**3. Sekresyon:** ÜA'nın proksimal tübülde sekresyonunda ise Organik Anyon Taşıyıcısı-1, Organik Anyon Taşıyıcısı-3 (OAT- 1 ve OAT- 3), ABCG-2 ve Sodyum Fosfor Taşıyıcı 1 ve 4 (NPT-1 ve NPT-4) görev almaktadır (8, 10, 15, 16).

**4. Post Sekretuar Reabsorbsiyon:** ÜA proksimal tübülde sekresyon sonrası tekrar reabsorbe edilir.



**Şekil-4.** Ürik Asitin Renal Atılımı

## 2.2. SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ

ÜA'nın normal kabul edilen serum düzeyleri premenopozal kadınlarda 2,6-6 mg/dl, erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda 3,5-7,2 mg/dl aralığındadır (17). Bu farklılığın sebebi östrojen hormonunun renal ürik asit atılımını artırıcı etkisidir ki menapoz sonrası kadınlarda ürik asit düzeyi erkeklerde gözlenen konsantrasyona yaklaşmaktadır (18). Serum ÜA düzeyinin erkekte 6,5-7 mg/dl'nin üzerine, kadında ise 6 mg/dl'nin üzerine çıkması hiperürisemi, her iki cinsiyette serum ÜA düzeyinin 2 mg/dl'den düşük olması ise hipöürisemi olarak adlandırılmaktadır (3, 19, 20).

### 2.2.1.Hiper ve Hipöürisemi Patogenezi

Hiperürisemi patogenezinde temel olarak ya ÜA üretimi artmıştır ya da ÜA atılımı azalmıştır (2). Tablo-1'de hiperürisemi patogenezi özetlenmiştir (21, 22).

**Tablo-1.** Hiperürisemi Patogenezi

Ürik asit üretiminin arttığı durumlar	Ürik asit atılımının azaldığı durumlar
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Pürin aşırı üretimine yol açan kalıtsal enzim bozukluklarında<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz eksikliği</li><li>• Fosforibosilpirofosfat sentetaz aşırı aktivitesi</li><li>• Glikoz-6-fosfataz eksikliği</li></ul></li><li>2. Pürin ve ÜA üretiminin arttığı klinik bozukluklar<ul style="list-style-type: none"><li>• Glikojen depo hastalığı tip 3-5-7</li><li>• Miyeloproliferatif hastalıklar</li><li>• Lenfoproliferatif hastalıklar</li><li>• Psöriazis</li></ul></li><li>3. Alkol alımı</li><li>4. Fruktozdan zengin diyet alımı</li><li>5. Sodyum içeriği fakir diyet alımı</li><li>6. Et ve deniz ürünleri gibi pürinden zengin gıdaların tüketimi</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1.Kronik böbrek hastalığı</li><li>2. Kurşun nefropatisi</li><li>3.Glomerulokistik böbrek hastalığı</li><li>4.Ailesel juvenil hiperürisemik nefropati</li><li>5.Metabolik asidoz</li><li>6.Ciddi volüm kaybı</li><li>7.Preeklemsi</li><li>8.Obezite</li></ol>

Hipoürisemi patogenezinde ise ÜA üretiminin azalması ve ÜA atılımının artması rol oynar (23). Tablo-2’de hipöürisemi patogenezi özetlenmiştir (23).

**Tablo-2.** Hipöürisemi Patogenezi

Ürik asit üretiminin azaldığı durumlar	Ürik asit atılımının arttığı durumlar
1. Ksantin oksidaz enzim eksikliği 2. Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği 3. Fosforibosil pirofosfat sentetaz eksikliği	1. Fankoni sendromu 2. Ailesel renal hipöürisemi 3. Uygunsuz antidiüretik hormon salınım (UADHS)

### 2.2.2 Serum Ürik Asit Düzeyini Etkileyen İlaçlar

American College of Rheumatology Guideline (Amerikan Romatoloji Koleji Kılavuzu) başta olmak üzere çeşitli makalelerden de yararlanılarak serum ÜA düzeyini etkileyen ilaçlar ve ayrıntıları Tablo-3’de gösterilmiştir (21, 24-26).

**Tablo-3.** Serum Ürik Asit Düzeyini Etkileyen İlaçlar (21, 24-26)

Serum Ürik Asit Düzeyini Düşüren İlaçlar	
Ürik Asit Yapımını Azaltan İlaçlar:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Allopürinol (Ürikoliz<sup>R</sup>, v.s.)</li><li>• Febuksostat</li></ul>
Ürikolitik İlaçlar:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Peglotikaz</li></ul>
Ürikozürik İlaçlar:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Probenesid</li><li>• Sülfipirazon</li><li>• Fenofibrat</li><li>• Losartan</li></ul>
Serum Ürik Asit Düzeyini Artıran İlaçlar	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diüretikler (Tiazid vb.)</li><li>• Siklosporin</li><li>• Takrolimus</li><li>• Levodopa</li><li>• Pirazinamid</li><li>• Etambutol</li></ul>
Yukarıda listelenmekte olan ilaçların serum ürik asit düzeyine olan etkileri her zaman primer kullanım nedenlerine uymayıp, bazı etken maddelerde yan etki düzeyinde bulunmaktadır. Bu nedenle klinikte primer ürik asit düzeyine etkileriyle kullanılmıyor olabilmektedirler.	

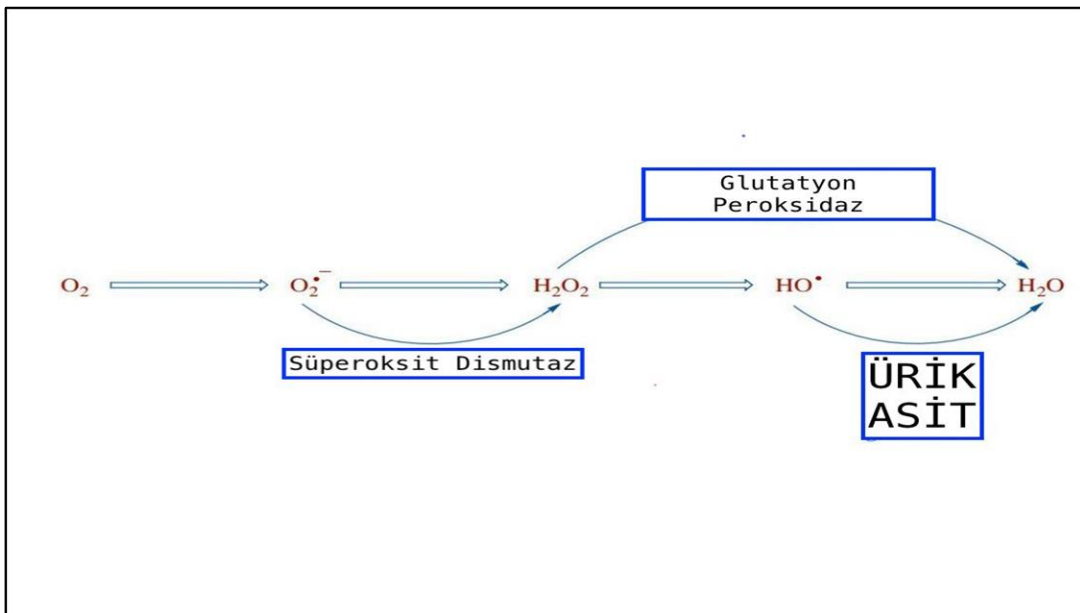
## 2.3. ANTIOKSİDAN VE PROOKSİDAN OLARAK ÜRİK ASİT

ÜA normal kabul edilen serum düzey aralığında insan vücudunda antioksidan etki göstermekte iken, serum düzey aralığının 6-7 mg/dl'nin üzerinde olduğu hiperürisemi durumunda ise ÜA'nın çözünürlüğü kaybolup kristalize olması sonucu pro-oksidan etkileri ortaya çıkar (7, 8, 27-29). Ayrıca ürik asitin hücre dışında antioksidan etkilerinin baskın olduğu, hücre içinde ise bir oksidan olarak davrandığı saptanmıştır (30). ÜA'nın antioksidan etkileri, prooksidan etkileri ve hiperürisemi seyrinde görülen hastalıklar sırası ile detaylıca anlatılacaktır.

### 2.3.1. Ürik Asitin Antioksidan Etkileri

Evrimsel süreçle gelişen mutasyonlar sonucu insanlarda diğer canlılardan farklı olarak pürin nükleotit son ürünü olarak ÜA üretilmesi, üretilen ÜA'nın ise renal yol ile yalnızca %10'unun atılması, ÜA'nın şüphesiz ki insanlar için faydalı bir molekül olabileceğini düşündürmektedir.

Başlıca serbest oksijen radikalleri, superoksit anyonları ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikalleri ( $OH^\bullet$ ) olup hücrelerde oksidatif stres sonucu apoptoza ve endotel hasarına neden olmaktadır. ÜA normal kabul edilen serum düzey aralık konsantrasyonunda, serbest oksijen ve oksijen radikallerini yakalayıp endotel hasarını azaltmaktadır. ÜA ayrıca antioksidanlar olarak bilinen superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidazın aktivitesini artırır, vitamin C den bile daha etkili bir şekilde peroksinitriti nötralize eder. Sonuç olarak normal kabul edilen plazma sınır aralığında ÜA güçlü bir antioksidandır (31).



Şekil-5. Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidan Etkisi ile Ürik Asit

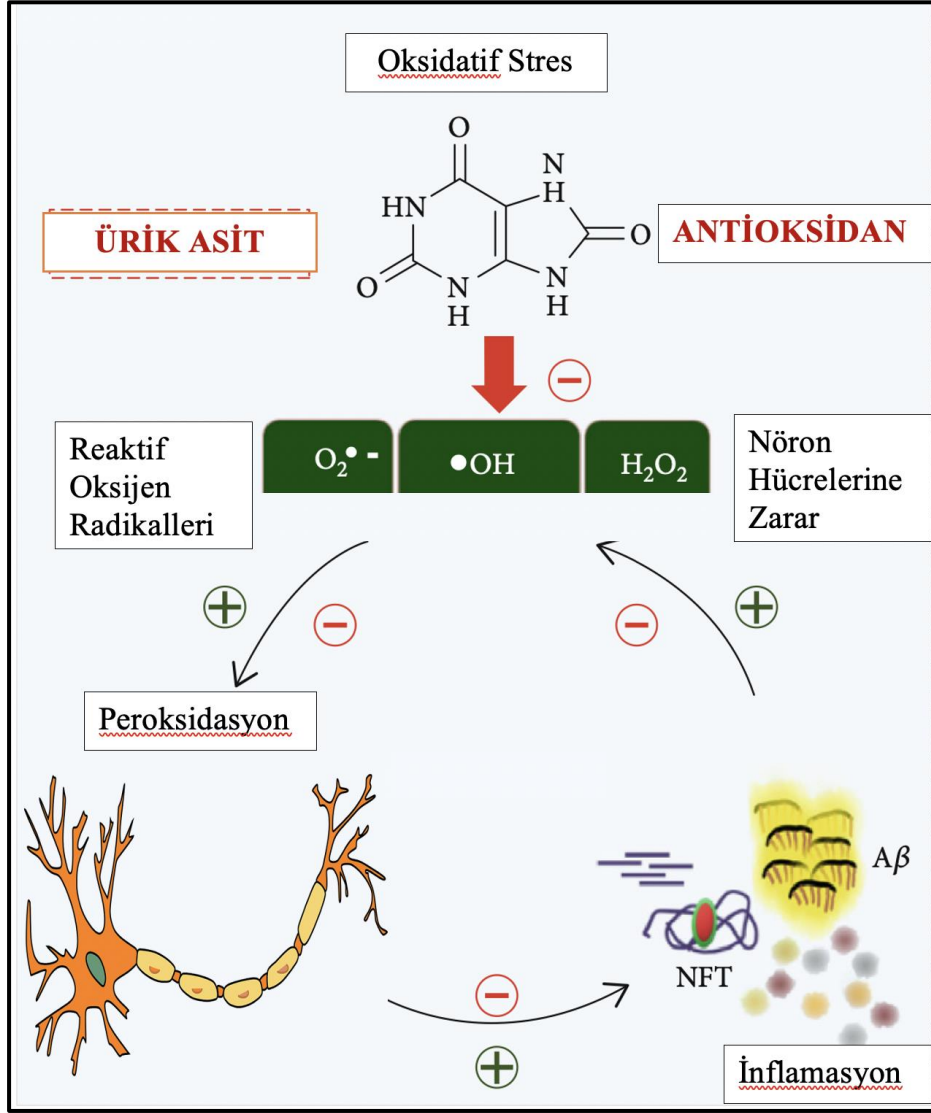
### 2.3.1.1. Nörodejenaratif Hastalıklarda Ürik Asitin Antioksidan Rolü

Nörodejenaratif hastalıklar, kronik ve ilerleyici nöronların dejenerasyonu ve/veya ölümüyle sonuçlanan beraberinde hastalarda demans, ataksi vb bulgularla kendini gösteren hastalıklar grubudur.

Nörodejenaratif hastalıklar olarak bilinen parkinson hastalığı, huntington hastalığı ve Alzheimer hastalığının gelişimine sebep olan nöronal hücre ölümünün etiyojisi henüz tamamen aydınlatılamamış olup temelde birden fazla mekanizma ortaya sürülmüştür. Bu mekanizmalardan bir tanesi de oksidatif stres ve oksidatif stres sonucu meydana gelen mitokondriyal enerji metabolizması bozukluğudur (32).

Beyin dokusu enerji ihtiyacını karşılamak için insan vücudundaki oksijenin yaklaşık %20'sini kullanarak, oksidatif fosforilasyon ile mitokondriyal elektron transport zincirinden yüksek enerjili elektronlar ve serbest radikaller oluşturur. Artan serbest radikaller, nöron hücrelerin başta membran lipid ve proteinlerine ve ayrıca DNA bölgelerine zarar verir. Nöron hücre membranında bulunan yağ asitlerinin doymamış bağları artan serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Nöron membran fosfolipitinin iki tabakalı bileşimi tahribe uğrar ve membran fonksiyonu bozulur. Nöron membranın görev ve akışkanlığının yitirmesi ayrıca membran fonksiyon bozukluğu sonucu kalsiyum gibi iyonların hücreye düzensiz geçmesi nöron ölümüne zemin oluşturur. Artan oksidatif stresinin nöronda oluşturduğu bu etkilerin yanında nöronda antioksidan enzim düzeylerinin yetersiz olması nihayetinde nöron ölümü ile sonuçlanır ve nörodejenaratif hastalıklar gözlenir (32, 33).

Ürik asit ise serbest radikal oluşumunu azaltıp antioksidan etkisi ile nörodejenaratif hastalıklarda koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir (34). Cao ve arkadaşlarının 2020 yılında 37-73 yaş aralığında 502.578 katılımcı üzerinde yaptığı bir kohort çalışmasında ürik asit ve demans gelişimi arasında negatif ilişki olduğu saptanmıştır. Ürik asit seviyesi 4 mg/dl'nin altında olan grup ile ürik asit seviyesi 6,3 mg/dl üzerinde olan grup karşılaştırıldığında ürik asit düzeyi 6,3 mg/dl üzerinde olan grubun diğer gruba göre %25 oranında demans gelişme riskinde azalma olduğu saptanmıştır (35).




Şekil-6. Nörodejenaratif Hastalıklarda Ürik Asitin Antioksidan Rolü

### 2.3.2 Seyrinde Hiperürisemi Gözlenen Hastalıklar

Serum ÜA düzeyinin erkekte 6,5-7 mg/dl'nin üzerine, kadında ise 6 mg/dl'nin üzerine çıkması hiperürisemi olarak tanımlanmaktadır (3, 19, 20). Harrison Nefroloji kitabında ise cinsiyet ayrımı yapılmaksızın serum ÜA düzeyinin 6,8 mg/dl üzerine çıkması hiperürisemi olarak kabul edilmektedir. Hiperürisemi daha çok gut hastalığı ile ilişkilendirilse de birçok sağlık sorununa sebep olabilmektedir. Bu anlamda literatürde hiperüriseminin, böbrek hastalıkları, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve Tip-2 DM ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır (36-40). Tablo-4 de seyrinde hiperürisemi gözlenen hastalıklar ve mekanizmaları özetlenmiştir.

**Tablo-4.** Seyrinde Hiperürisemi Görülen Hastalıklar ve Kısa Özet Mekanizmaları

Seyrinde hiperürisemi görülen hastalıklar ve kısa özet mekanizmaları	1.Monosodyum Ürat		Oluşan Hastalık	
	Kristalleri Birikimi	Sinoviyal Sıvı	→	Gut
	veya Çökmesi	Böbrek	→	Akut Ürat Nefropatisi
	Aracılığıyla	Koroner Arter	→	Kardiyovasküler Hastalık
2. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ve sistemik vasküler direnç artışı		→	Kardiyovasküler Hastalık, Hipertansiyon, Böbrek Yetmezliği	
3.Oksidatif Stres	Oluşan serbest radikaller ve endotel bozukluğu	→	Kardiyovasküler Hastalık ve Metabolik Sendrom	
	Nitrik oksit baskılanması, insulin direnci, hepatik lipogenez	→	Diyabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom	

### 2.3.2.1. Hiperürisemi ve Gut

Gut kelimesi ilk olarak Bocking'li Randolphus tarafından kullanılmış olup, sıvı damlası anlamına gelen Latin kelime “*gutta*”dan türemiştir. Eklem kendisinden ve eklemi besleyen çevreden hastalıklı maddenin damlaması anlamlarına gelmektedir. Gut, orta çağda ise kralların ve zenginlerin hastalığı olarak bilinmiştir (41).

Gut hastalığın patofizyolojisinde hiperürisemi patogenezi bölümünde bahsedilen hiperürisemiye sebep oluşturacak ürik asit üretim fazlalığı yaratan ve/veya ürik asitin atılım azlığına sebep oluşturan durumlar rol oynamaktadır (Bkz. Bölüm 2.2.1).

Gut, ürat derişiminin çözünlük limiti olan 6,8 mg/dl aşp monosodyum ürat kristalleri olarak en sık ayak başparmağının metatarsofalangeal eklemi (podogra) başta olmak üzere çeşitli eklem sıvılarında ve periartikuler dokularda çökmesi ve birikmesi sonucu oluşan inflamatuvar reaksiyonla giden eklemde deformiteye yol açabilen ağrılı bir hastalıktır (42-44). Gut hastalığı üç devrede izlenir. Bunlar sırasıyla asemptomik hiperürisemi, akut gut ve kronik gut dönemleridir. Asemptomatik hiperürisemi döneminde olan hastaların yaklaşık %20'si hayatlarının bir döneminde akut gut atağı geçirirler.

Akut gut atağı seyri genellikle bir hafta sürer ve bu süreci takiben belirti ve semptomların tamamen ortadan kaybolduğı bir dönem izlenir. Hastaların az bir kısmında, ilk akut gut atağından sonra bir daha hiçbir semptom ya da belirti yaşanmazken, çoğı hastada özellikle hiperürisemi tedavi edilmez ise hastalık tekrarlar, kronik inflamasyon ve tofus oluşur ve hatta eklem yıkımı ile karakterize olan ilerlemiş guta doğıru hastalık ilerler (45).

Hiperürisemi sonucu olarak, çöken monosodyum ürat kristallerin sebep olduğı gut hastalığı tedavisi farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak yönetilmektedir. American College of Physicians 'Management of Acute and Recurrent Gout' Guideline'nına (Amerikan Hekimler Koleji Akut ve Kronik Gut Yönetim Klavuzu'na) göre her ne kadar serum ÜA yüksekliğı sonucu artan monosodyum ürat kristalleri gut hastalığına sebep oluştursa da akut gut ataklarının tedavisinde özellikle ilk 6 ayda serum ürik asit düşürücü tedavinin etkili olmadığı gösterilmiş olup akut gut ataklarında kolşisin ve non steroidal anti enflamatuvar ilaçların medikasyonda kullanılması önerilmiştir (42, 43). Akut atak dönemi bittikten sonra ise ksantin oksidaz enzim inhibisyonu ile ürik asit üretimini azaltan allopürinol verilip serum ürik asit düzeyi düşürülebilir. Allopürinol ile yeterli serum ürik asit konsantrasyon düşüşü sağlanamayan vakalarda ise allopürinol tedavisine ek olarak bir ilaç (ürikoürük etkili probenesid, ya da ürikolitik etkili peglotikaz) başlanabilir, kombine tedaviye geçilebilir (46).

Nonfarmakolojik tedavi olarak ise hastaların diyetlerinde, alkol, meyve (fruktoz kaynağı), fazla miktarda pürin içeren et, kabuklu deniz ürünü, kuruyemiş vb. ürün ve kepekli gıda tüketiminden kaçınması gerekmektedir (47).

### **2.3.2.2. Hiperürisemi ve Böbrek Hastalıkları**

Hiperürisemi renal hastalıkları indüklediği gibi renal hastalığın ilerlemesine de katkıda bulunmaktadır (19, 48, 49). Hiperürisemiye bağlı böbrek hasarı gelişmesi birden fazla mekanizma ile meydana gelmektedir.

Serum ÜA yüksekliği sonucu monosodyum urat kristallerinin tıpkı diğer dokularda olduğu gibi böbrek tübülüs epitel hücrelerinde ve renal interstisyumda birikmesi ve/veya çökmesi, renal mitokondri fonksiyon bozukluğunu indüklediği ve bu hasarın sonucu olarak akut urat nefropatisi gelişmektedir. Bu tablo oligurik veya anürik klinik gösteren akut böbrek yetmezliği tablosudur (48, 50). Ayrıca üreterlerde ve renal tübüler lümende urat kristali birikimi obstrüktif nefropatiye yol açmaktadır.

Hiperürisemiye bağlı böbrek hasarının diğer bir mekanizması ise ÜA'nın renin anjiotensin sistemini (RAS) aktive etmesine bağlı gelişmektedir. ÜA, RAS aktivasyonunu sağlaması sonucu böbrek endotel hücrelerinde güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1) ve vazodilatör olan nitrik oksit (NO) dengesi ET-1 lehine bozulur. Bu dengenin bozulması renal kan akışının azalmasına sebep olup, renal hücrelerin apoptozuna yol açar ve kronik böbrek hastalığının gelişimi kaçınılmaz olur. Ayrıca RAS; hem sistemik ve glomerüler basınç artışına hem de renal ve vasküler hücrelerin fibrozisine yol açarak renal hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (51, 52). 2011 yılında 1342 diyabetik nefropatili hastalarda yapılan post-hoc analiz sonucunda losartanın hipoürisemik etkisi ve RAS blokajı sonucunda böbrek hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir. Losartan tedavisi ile serum ürik asit düzeyinde her 0,5 mg/dL'lik düşüşün böbrek hastalık riskini %6 azalttığı saptanmıştır ve losartanın renoprotektif etkisinin %25'lik kısmı hipoürisemik etkisine bağlanmaktadır (53).

### **2.3.2.3. Hiperürisemi Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon**

Hiperüriseminin, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon ile arasındaki ilişkiyi açıklayan birden fazla mekanizma bulunmaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu, artmış oksidatif stres ve dolaşımda artmış sitokinler kardiyovasküler hastalıkların gelişiminin temelini oluşturmaktadır (19). Endotel hücrelerinden sentezlenen NO; vazodilatasyon, antiagregasyon ve antitrombotik etkileri ile ateroskleroz için koruyucu bir görev üstlenip kardiyovasküler hastalıkları (KVH) önlemede önemli bir rol oynamaktadır (54).

Pürin yıkımı sonucunda ksantin oksidaz aktivitesi ile üretilen oksidanlar (süperoksit ve hidrojen peroksit) ve ÜA, endotelden NO üretimini azaltması sonucu endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar, platelet adezyonunu ve parçalanmasını artırması sonucu trombüs oluşumunu artırır ve ayrıca oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri oluşturup KVH gelişimine sebep oluşturur (55, 56).

Bu mekanizmalara ek olarak doğrudan monosodyum urat kristalleri KVH gelişimine sebep olabilmektedir. Serum ÜA yüksekliği sonucu monosodyum urat kristallerinin tıpkı diğer dokularda olduğu gibi, koroner arterlerde birikip çökmesi aterosklerotik plak oluşturmaktadır (57).

Yamamoto ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada serum ürik asit konsantrasyonunda 1 mg/dL'lik artışı kalp-damar hastalıkları riskinin artışı açısından 20 mg/dL'lik kolesterol artışına denk düştüğünü saptadılar (58). Amerika'da 4912 hastada yapılan kohort çalışmasında serum ürik asit düzeyleri 6,2 mg/dl'den daha yüksek hastalarda kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı görülme sıklığı serum ürik asit düzeyi 6,2 mg/dl'den daha düşük olan gruba göre altı kat daha yüksek saptandı (59).

Hiperürisemi, hipertansiyonun (HT) habercisi olup, artan serum ÜA düzeyi ile HT gelişimi arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir (19, 60, 61). Sıçanlar üzerinde yapılan bir deneyde, vaka grubunda yer alan sıçanlara diyetle ürikaz inhibitörü verilmiş ve hiperürisemi indüklenmiştir. 3 hafta sonra hiperürisemik sıçanların kan basıncının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu deneysel çalışmada hiperürisemi ve HT arasında doğrudan ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hiperürisemik sıçanların, serum ÜA düzeyi ksantin oksidaz inhibitörü veya ürikozürik bir ajanla azaltıldığında kan basınçlarında gerileme saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca hiperürisemiye bağlı gelişen HT'nin patofizyolojisinde, hiperürisemiye bağlı RAS aktivasyonu ve NO seviyelerindeki azalma gösterilmiştir (60).

2014 yılında Tokyo'da yapılan bir çalışmada antihipertansif ve ürik asit düşürücü almayan bir popülasyonda serum ürik asitindeki her 1 mg/dl artış için hipertansiyon prevalansının %20 arttığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada serum ürik asit düzeyi 4 mg/dl'nin altında olan 20.536 hastanın hipertansiyon prevalansı %4,1 saptanırken, serum ürik asit düzeyi 6,2 mg/dl ve üzerindeki 21.123 hastanın hipertansiyon prevalansı %15 olarak saptanmıştır (62).

#### **2.3.2.4 Hiperürisemi, Metabolik Sendrom ve Tip-2 Diyabetes Mellitus**

Yapılan çalışmalarda hiperüriseminin Tip-2 DM ve metabolik sendrom gelişimi için bir risk faktörü olduğunu ifade edilmiş olup hiperüriseminin, metabolik sendrom tanı kriterlerine dahil edilmesi gerektiğini öne sürülmüştür (63).

İnsulin, glukozu hücre içine almak için NO'ya ihtiyaç duymaktadır. Hiperüriseminin, NO seviyesini azaltmasına bağlı olarak, iskelet kas dokusunda glukozun hücre içine girişi azalır, insulin direnci gelişmesi kolaylaşmaktadır (64, 65). Bu mekanizma sonucu gelişen insulin direnci ise hem Tip-2 DM gelişimine hem de metabolik sendroma sebep olmaktadır.

Hiperürisemi, karaciğer hücrelerinde ATP sitrat liyaz aktivasyonu, AMP ile aktifleşen kinazın (AMPK) ise inhibisyonu ile lipogenezi artırır (66). Lipogenez artışı karaciğer yağlanması dediğimiz hepatik steatoz tablosu olarak karşımıza çıkar. Ayrıca AMPK inhibisyonu sonucu olarak hepatik glukoneogenez artar ve hiperglisemi tablosu oluşur (67).

40 yaş üstü 1648 Tip-2 DM hastasında nonalkolik karaciğer yağlanması olan ve olmayan iki grubun karşılaştırıldığı kesitsel bir çalışmada nonalkolik karaciğer yağlanması olan hastalarda diğer gruba kıyasla serum ürik asit düzeyi daha yüksek saptanmıştır (68).

## 2.4. TİP-2 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ ve TEDAVİDE KULLANILAN İNSULİN DIŞI ANTI-DİYABETİK AJANLAR

Tip-2 Diyabetes Mellitus tedavisinin temel amacı hastalarda diyabete bağlı oluşacak komplikasyonları önlemek veya diyabete bağlı komplikasyonlar gelişti ise komplikasyonların ilerlemesini durdurmaktır. Tüm bu amaçlar doğrultusunda tedavi hiperglisemiye önleyerek kan şekerini regüle etmektir.

Tip-2 diyabette hipergliseminin oluşumunda birden fazla fizyopatolojik bozukluk rol oynamaktadır (69). Bu fizyopatolojik bozukluklar içinde pankreastaki langerhans adacık hücrelerinden salgılanan insülinin yetersiz kalması ya da bozuk salınımı hipergliseminin gelişiminde en önemli etkidir. Pankreastan yetersiz insülin sekresyonu ve buna karşılık glukagon hormonunun sekresyonunun devam etmesi başta karaciğerde olmak üzere insülin hormonunun etkisiz kalmasına sebep olmaktadır. İnsulin hormon yetersizliği ve etkisizliği glukoneogenez ile glukoz üretiminin hızlanmasına ve hepatik glukoz çıkımının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca kas ve yağ dokusunda insülin direnci olması glukozun bu dokularca kullanımını sınırlamakta ve hiperglisemi gelişimine katkı sağlamaktadır. Diyabetik bireylerde hiperglisemi gelişimindeki önemli mekanizmalardan biri de bağırsaklardan salgılanan, iştah baskılayıcı olan ve insulin sekresyonunu uyaran inkretin hormonun azalmasıdır. Azalan inkretin hormonu sonucu olarak insulin sekresyon uyarımı azalır, glukagon salınımı baskılanamaz ve hiperglisemi gelişimi kaçınılmaz olur. Diğer bir hiperglisemi mekanizması ise diyabete bağlı böbreklerde glukoz eşığının yükselmesidir. Sağlıklı kişilerde plazma glukoz düzeyi 180 mg/dl' ye kadar ultrafiltrata geçen glukozun tümü SGLT-2 tarafından geri emilir ve idrarla glukoz kaybı olmaz. Ancak diyabette SGLT-2 moleküllerinin ekspresyonundaki artışa bağlı böbrek glukoz eşığı 240-250 mg/dl'ye kadar yükselir, dolayısı ile hiperglisemi gelişimi kaçınılmaz olur. Tüm bu fizyopatolojik süreçlerin diyabetik bireylerde hiperglisemi gelişiminde rolü vardır. Her bir fizyopatolojik koşulun düzeltilmesine yönelik geliştirilecek tedavi modaliteleri diyabetik bireylerde kan şekerinin kontrol altına alınmasını sağlayacaktır (69).

Tip-2 DM tedavisi, nonfarmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip-2 DM hastalığında nonfarmakolojik tedavi hastalarda bir yaşam tarzı değişikliği oluşturmaz. Hastalara tıbbi beslenme tedavisi verilmesi, sağlıklı beslenme alışkanlığı kazandırılması, düzenli ve yeterli fiziksel aktivite yaptırılması, yeterli uyuyup dinlenmelerinin sağlanması ve hastaların tütün ürünlerinden uzaklaştırılması yaşam tarzı değişiklikleridir (70).

Tip-2 DM hastalığında farmakolojik tedavisinde oral antidiyabetik ajanlar, insulinomimetikler ve insülin kullanılmaktadır. Diyabet tedavisinde tarihsel süreçte aslında ilk bulunan anti diyabetik ajan insülinidir. Ancak Tip-2 DM’ de mutlak insülin eksikliğinin erken dönemde sıklıkla bulunmaması insülin dışı antidiyabetik ajanların keşfi için uğraşılması sonucunu doğurmuştur. İlk keşfedilen insülin dışı antidiyabetik ajan sülfonilüreler olmuş olup sonrasında sırası ile biguanidler, alfa glukozidaz inhibitörleri, glinidler, thiazolidenedionlar, glukagon benzeri polipeptid-1 (GLP-1) agonistleri ve dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri keşfedilmiştir. 2012 yılından itibaren ise SGLT-2 inhibitörleri Tip-2 DM tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Tip-2 DM tedavisinde ülkemizde kullanılan insülin dışı anti-diyabetik ajanlar Tablo-5’de gösterilmiştir (71).

**Tablo-5.** Tip-2 DM Tedavisinde İnsülin Dışı Farmakolojik Ajanlar

1. Insülin Salgılatıcılar
• Sülfonilüreler
• Glinidler
2. Insülin Duyarlaştırıcılar
• Biguanidler
• Thiazolidenedionlar
3. Insülinomimetikler
• GLP-1 agonistleri
• DPP-4 inhibitörleri
4. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri
5. Sodyum Glukoz Co-Transporter-2 İnhibitörleri

#### **2.4.1. Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörleri**

19. yüzyılda Fransız bilim insanları elma ağacı kabuğunda Phlorizin diye adlandırılan maddeyi keşfetmişlerdir (72). Phlorizin’in idrarla glukoz atılımını artırarak plazma glukoz düzeylerinin normale gelmesini sağladığını keşfeden bilim insanları 20. yüzyılın sonlarına doğru ise SGLT keşfiyle Tip-2 DM tedavisinde SGLT inhibisyonunun kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (72, 73).

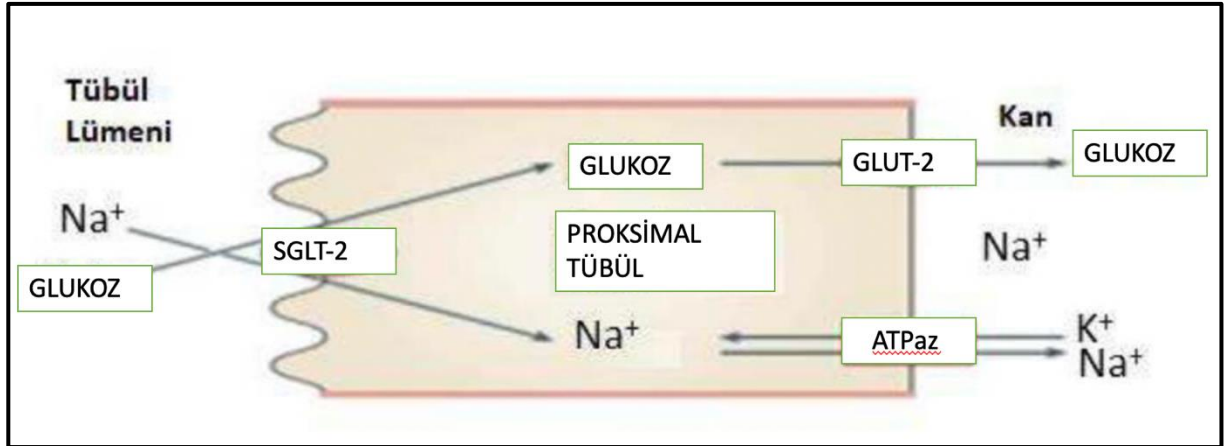
İnsülininden bağımsız etki gösteren, 'glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye adlandırılan SGLT-2 inhibitörleri Tip-2 DM tedavisinde yeni nesil oral antidiyabetik ajanlardır (74-76).

ABD ve Avrupa'da kullanılan SGLT-2 inhibitörlerinin etken madde isimleri dapaglifozin, canaglifozin ve empaglifozindir. Ülkemizde ruhsatlı olan SGLT-2 inhibitörlerin ise dapaglifozin (DAPA) ve empaglifozin (EMPA) olup Tip-2 DM tedavisinde günün herhangi bir saatinde günde bir kez oral olarak alınırlar.

#### 2.4.1.1. Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması

SGLT-2, böbrek proksimal tübülüslerinden eksprese edilen bir zar proteini. SGLT-2 proteini, böbrek proksimal tübüldeki glomerüler filtrattan glukozun reabsorbisyonundan sorumludur (77, 78).

SGLT-2, proksimal tübüldeki glomerüler filtrattan glukozun reabsorbisyonu sırasında sodyum potasyum ATPaz (Na-K ATPaz) tarafından üretilen bazal sodyum konsantrasyon gradyantını kullanır (78). SGLT-2 vasıtasıyla sodyum ve beraberinde glukoz geçişi sağlanmakta, sonuç olarak glomeruler filtrata geçen glukozun hemen hemen tamamı reabsorbe edilmektedir (78, 79).



Şekil-7. Böbrekte SGLT-2 ve Glukoz Reabsorbisyonu

SGLT-2 inhibitörleri, böbrek proksimal tübülünde bulunan SGLT-2'yi inhibe ederek glukozun geri emilimini inhibe ederler. SGLT-2 inhibitörleri bu mekanizma ile üriner glukoz atılımı artırarak insülininden bağımsız kan glukozunu düşürür (75).

### 2.4.1.2. Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Yan Etkileri

SGLT-2 inhibitör kullanımına bağlı gelişen bazı yan etkiler mevcuttur. En sık görülen yan etkiler arasında genital ve üriner sistem enfeksiyonları, volüm azalmasına bağlı hipotansiyon, senkop ve dehidratasyon yer alır.

SGLT-2 inhibitörleri idrarda glukoz atılımına bağlı artmış üriner sistem ve genital yol enfeksiyonlarına yol açabilmektedirler (80-82). Kadınlarda vulvovajinit, erkeklerde ise balanit sık görülmektedir. SGLT-2 inhibitörü olan dapaglifozin üzerinde yapılmış çalışmada dapaglifozine bağlı gelişen üriner sistem enfeksiyonun genelde orta-hafif şiddette olduğu ve ilk antibiyoterapiye olumlu sonuç verdiği, nadiren dapagliflozin tedavisinin üriner enfeksiyon sebebi ile kesilmesi gerektirdiği bildirilmiştir (83). Bir başka SGLT-2 inhibitörü canagliflozin üzerinden yapılan çalışmalarda ise, canagliflozine bağlı genital enfeksiyonun geliştiği, candida kültürünün pozitifleştiği ve vulvovaginal semptomlarda artış olduğu saptanmış ancak hiçbirinde canagliflozin tedavisinin kesilmesini gerektiren durum olmadığı bildirilmiştir (84, 85).

SGLT-2 inhibitörleri idrarda glukoz atımı ile meydana getirdiği ozmatik diürez volüm azalmasına sebep vermektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin volüm azaltmasına bağlı olarak hipotansiyon, senkop ve dehidratasyon yan etkileri görülebilir (86, 87). SGLT-2 inhibitörlerinin dehidratasyon yan etkisine bağlı dilüsyonel üre ve hematokrit artışı meydana gelebilir ve bu tablo çok ilerler ise akut böbrek yetmezliği tablosu oluşabilir (88). Dehidratasyon ve hipovolemi yan etkilerinin böbrek transglomerüler basıncında aşırı düşüş ve renal hücrelerde hipoksik hasar oluşturma riskinden dolayı 2016 yılında FDA, dapaglifozin ve canagliflozin için akut böbrek hasarı geliştirebilir şeklinde bir uyarı yayınlamıştır (89).

SGLT-2 inhibitörlerine bağlı diğer görülen yan etki ise öglisemik ketoasidoz tablosudur (90). SGLT-2 inhibitörü kullanımına bağlı öglisemik ketoasidoz tablosunun, uzun süredir diyabeti olan hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Öglisemik ketoasidoz gelişiminde enfeksiyon, alkol kullanımı, ilaç uyumsuzluğu ve majör ameliyatlara suçlanmıştır (90). Ayrıca Tip-1 DM hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı sonucunda öglisemik ketoasidoz gelişim prevalansı artmıştır (91).

Diğer oral antihiperglisemik ilaçların en önemli yan etkilerinden birisi olan hipoglisemi, insülin bağımsız etki gösterdiği için SGLT-2 inhibitörleri tedavisi ile daha nadir gözlenen bir yan etkidir (86-88).

#### 2.4.1.3. Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları

TEMED (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) kılavuzunda yer alan SGLT-2 inhibitör tedavi kontrendikasyonları Tablo-6'da belirtilmiştir (71).

**Tablo 6.** TEMED SGLT-2 İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları (71)

SGLT-2 İnhibitör Tedavisi Kontrendikasyonları
<ul style="list-style-type: none"><li>• GFH&lt;30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup></li><li>• Tip 1 diyabet</li><li>• Gebelik ve laktasyon</li></ul>

#### 2.4.1.4. Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Avantajları

SGLT-2 inhibitörlerin endokrin sistem (Tip-2 DM tedavisi) başta olmak üzere diğer sistemler üzerine de olumlu etkileri ve avantajları bulunmaktadır.

SGLT-2 inhibitörlerinin, hastaların kilosunu, bel çevresini, sistolik ve diyastolik kan basınçlarını, serum glukoz ve hemoglobina<sub>1C</sub> seviyelerini, spot idrarda üriner albümin kreatinin oranını azalttığı gösterilirken; hastaların serum HDL kolesterol, hemoglobin ve hemotokrit değerlerini artırdığı gösterilmiştir (92-95).

SGLT-2 inhibitörleri idrarla glukoz atılımı yoluyla osmatik diürezisi artırması sonucu serum sodyum düzeyini artırır, bu etkileri ile hiponatremisi olan, uygunsuz antidiüretik sendromlu hastalarda tedavide kullanılabilirler (96, 97).

SGLT-2 inhibitörlerinin ayrıca yeni inflamatuvar belirteç olarak bilinen nötrofil lenfosit oranı ve trombosit lenfosit oranı üzerine pozitif etkileri gösterilmiştir. 2019 yılında yapılan bir çalışmada hastaların dapagliflozin tedavisi ile nötrofil lenfosit oranınının 1,8±0,7'den 2,3±1,7'ye çıkmıştır (98).

SGLT-2 inhibisyonuyla, böbrek proksimal tübülden hem glukozun hem de sodyumun geri emilimi inhibe olur. Proksimal tübülde geri emilemeyen sodyumun distal tübülde konsantrasyonu artar ve tübüloglomerüler feedback aktive olur. Böylece afferent arteriyolde vazokonstriksiyon gerçekleşir, bunun sonucunda da hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç azalır. SGLT-2 inhibitörlerinin bu mekanizma ile nefroprotektif etkileri gözlenmektedir (99-101). 2021 yılında yayınlanan EMPA-REG çalışmasında hastaların başlangıçtaki albüminüri durumundan bağımsız SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozin ile tedavi sonrası idrar albümin miktarında anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. Empagliflozin ile tedavi altında olan hastalarda tedavinin 12. haftası yapılan ölçümlerde, SGLT-2 inhibitör tedavisinin hastaların üriner albümin/kreatinin oranını azalttığı saptanmıştır (93).

SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozinin kardiyoprotektif etkisini gösteren çalışmada, geçirilmiş kardiyovasküler olay öyküsü olan tip 2 diyabet hastalarına standart tedaviye ilave olarak verilen empagliflozin tedavisinin kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm, miyokard infarktüsü ve inme riskinin azalttığı saptanmıştır (102).

2021 yılında yayınlanan EMPA-REG çalışması SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozinin,

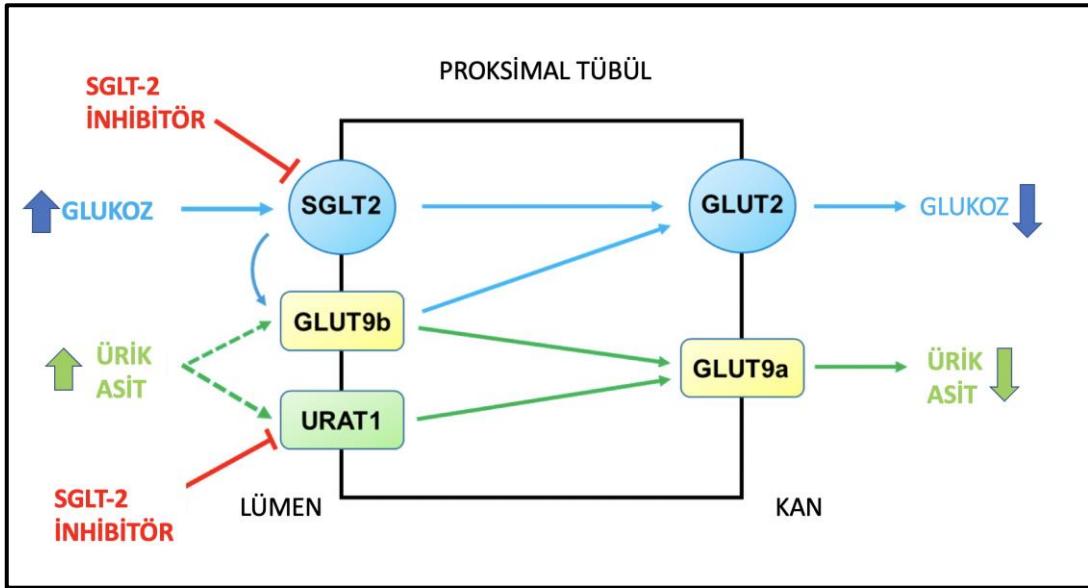
1. Hastalarda osmatik diürez sonucu oluşturduğu plazma volüme azaltıcı etkisi
2. Hastaların kan basıncını ve kan şekerini regüle edici etkisi
3. Hastaların serum ürik asit düzeyini düşürücü etkisi
4. Hastaların serum lipit profili, bel çevresi ve kilosu üzerine olan olumlu etkisi
5. Hastalarda serum hemoglobin ve hematokrit değerlerini artırması sonucu kalp yetmezliğini ve kalp yetmeliğine bağlı ölümleri azalttığını göstermiştir (93).

SGLT-2 inhibitörlerinin nefroprotektif ve kardiyoprotektif avantajlarını gösteren DAPA-CKD çalışmasında, dapagliflozinin diyabetik ve diyabetik olmayan kronik böbrek hastalarında majör böbrek ve kardiyovasküler olay risklerini ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir (103).

### 2.4.1.5 Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörleri ve Ürik Asit

SGLT-2 inhibitörlerinin serum ÜA düzeyini düşürmede birden fazla fizyopatolojik potansiyel mekanizmaları vardır (104). Bu mekanizmalardan bir tanesi SGLT-2 inhibitörlerinin ÜA'nın renal reabsorbsiyonunda görev alan ÜRAT-1 ve GLUT-9b (Bkz. Bölüm 2.1.3.) aktivitesini baskılamasıdır. ÜRAT-1 ve GLUT-9 aktivitesinin baskılanması sonucu renal reabsorbsiyonu azalan ÜA'nın idrar ile atılımı artmış olur (104).

Diğer bir mekanizma ise, SGLT-2 inhibitörleri böbrek proksimal tübülünde glikozun reabsorbsiyonunu engeller. Reabsorbe edilemeyen glukozun böbrek proksimal tübül lümeninde konsantrasyonu artar. Artan glukoz konsantrasyonu sonucu, glukoz ve ÜA lümende bulunan GLUT-9b reseptörü üzerinden reabsorbe olmak için yarışır. Bu kompetisyon ÜA'nın geri emilimini azaltır. Sonuçta lümende biriken glukoz nedeniyle ürikozürük etki oluşmuş ve fazladan ürik asit itrah edilmiş olur. Yani SGLT-2 inhibitör tedavisi sonucunda glukozürinin artması GLUT-9b yoluyla urat geri emilimini baskılanmasını gerektirir ve ürikozürük etki oluşturur (105, 106).



Şekil-8. SGLT-2 inhibitör Tedavisi ve Ürikozüri (106)

SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozin üzerine 2022 yılında yayınlanan EMPA-REG çalışmasında, empagliflozinin serum ürik asit düzeyini düşürdüğü ve gut ataklarını azalttığı saptanmıştır (107). Ayrıca çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin serum ürik asit seviyesini düşürmesinin, oksidatif stresi azaltarak başta kardiyovasküler sistem olmak üzere diğer sistemler üzerine protektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (107).

## 2.5. GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI

Bir dakikada glomerül kapillerinden bowman aralığına filtre olan sıvı miktarı glomerüler filtrasyon hızı (GFH) olarak tanımlanır (108). GFH, fonksiyonel nefron sayısının göstergesi olup, renal fonksiyonel kapasitenin en sensitif ve spesifik ölçüsüdür. Dolayısıyla GFH’de saptanan azalmalar ve bozuk değerler böbrek hastalığının laboratuvar bulgusu olarak değerlendirilir (108).

### 2.5.1. Glomerüler Filtrasyon Hızının Ölçümü

Sağlıklı bir insanda böbrek kan akımı kalp debisinin yaklaşık % 20'si kadar olup 1200 ml/dk'dır. Böbrek plazma akımı ise 650 ml/dk kadar olup GFH, böbrek plazma akımının yaklaşık %20'si kadardır. Sağlıklı erişkin bir insanda GFH ortalama 125 ml/dk veya 180 lt/gündür. GFH, 40 yaşından sonra her yıl ortalama 1 ml/dk azalır (108). Glomerüler filtratın oluşum hızı glomerüler filtreye, kapiller ve bowman kapsülündeki hidrostatik ve onkotik güçler arasındaki dengeye bağlıdır.

GFH, böbrek fonksiyon testleri arasında en sık kullanılan testlerden birisi olup, doğrudan ölçümü oldukça zordur. GFH ölçümünde birden fazla yöntem bulunmaktadır. GFH’ın ölçümünde en sık kullanılan yöntem dolaylı GFH ölçümü olan klirens yöntemidir.

Klirens, bir dakikada böbrekler tarafından bir maddeden tamamen arındırılan plazma miktarına denir (108). Böbreklerin bir dakika içerisinde herhangi bir maddeyi kaç ml plazmadan arındırdıklarını belirlemek için klirens değeri kullanılmaktadır. Klirens değerinin birimi ml/dk’dır ve aşağıdaki formüle göre hesap edilmektedir.

$$\text{Klirens} = \frac{\text{Maddenin idrardaki konsantrasyonu (mg/ml)} \times \text{Idrar hacmi (ml/dk)}}{\text{Maddenin plazmadaki konsantrasyonu (mg/ml)}}$$

GFH ölçümü için renal klirensi kullanılacak ideal maddenin aşağıda belirtilen özelliklere sahip olması gerekmektedir (108). En ideal madde glomerülden filtre edilen miktarı ile idrarda atılan miktarının aynı olduğu maddedir.

1. Madde plazma proteinlerine bağlanmamalı ve glomerüllerden serbestçe filtre olmalıdır.
2. Madde reabsorbisyona ve sekresyona uğramamalıdır.
3. Madde böbrek aracılı elimine olmalıdır.
4. Madde böbreğe toksik olmamalı, böbrekte metabolize olmamalıdır.
5. Madde böbrekte depo ve sentez edilmemelidir.

Klirens için kullanılan ekzojen ve endojen maddeler Tablo-7’de belirtilmiştir (108).

**Tablo 7.** Glomerüler Filtrasyon Hızı Ölçümü İçin Kullanılan Maddeler

<i>Ekzojen Maddeler</i>	<i>Endojen Maddeler</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İnülin</li><li>• 51 Cr-EDTA</li><li>• 131-I-İyodoasetat</li><li>• 131-I-Hippurat</li><li>• 99-M-Tc-DTPA</li><li>• İyoheksol</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kreatinin</li><li>• Üre</li><li>• Beta-2 Mikroglobulin</li><li>• Retinol Bağlayıcı Protein</li><li>• Alfa-1 Mikroglobulin</li><li>• Sistatin C</li></ul>

GFH ölçümünde altın standart olarak kabul edilen *inülin* klirens yöntemidir. Çünkü inülin tamamen glomerülden filtre olur, reabsorbisyona uğramaz ve sekresyonu yoktur. Ancak inülin klirensi hesaplamadaki zorluklar (mesaneye katater takılması) ve pahalılıklar nedeni ile klinik pratikte pek kullanılmamaktadır. Günümüz laboratuvarlarında en sık kullanılan GFH ölçüm yöntemi genellikle endojen filtrasyon belirteci olan *kreatininin* serum ve idrar düzeyleriyle birlikte renal klirensin hesaplanmasıdır (109). Ancak kreatinin proksimal tübülde sekrete edilmesinden dolayı kreatinin klirensi gerçek GFH’den daha yüksek sonuç vermektedir.

Kreatinin klirensi ile GFH hesaplanırken farklı formüller geliştirilmiştir. Günümüzde GFH'nın hesaplamasında çok fazla sayıda formül kullanılsa da bu formüllerden en sık kullanılanlar Cockcroft-Gault (C&G) formülü ve kronik böbrek yetmezliği epidemiyoloji birliği (CKD-EPI) formülleridir (110, 111). C&G formülü, CKD-EPI ve MDRD (böbrek hastalığında diyet modifikasyon çalışma formülü) formülleri Tablo-8 de belirtilmiştir.

**Tablo 8.** C&G, CKD-EPI ve MDRD formülleri ile GFH hesaplama

<i>Cockcroft-Gault C&amp;G Formülü</i>	<b>(140-Yaş) x Vücut Ağırlığı (kg) / 72 x Serum Kreatinini (mg/dl)</b> [Kadınlar için x 0,85]
<i>CKD-EPI Formülü</i>	<b>141 x min.(Scr./ k,1)<sup>a</sup> x maks.(Scr./ k,1)<sup>-1,209</sup> x 0,993<sup>Yaş</sup></b> [Kadınlar için x 1,018], [Siyah ırk için x1,159] Scr.= serum kreatinin, k= kadınlar için 0,7; erkekler için 0,9 a= kadınlar için -0,329; erkekler için -0,411 min= Scr / k minimumu ya da 1; maks.= Scr / k maksimumu ya da 1
<i>MDRD Formülü</i>	<b>186 x Serum Kreatinini <sup>-1,154</sup> x Yaş <sup>-0,203</sup></b> [Kadınlar için x 0,742], [Siyah ırk için x 1,210 ]

GFH, vücut büyüklüğünden etkilendiği için bireyler arası standardizasyon getirmek amaçlı 25 yaşındaki bir erişkinin ortalama yüzey alanı olan 1,73 m<sup>2</sup> ile çarpılır.

## 2.5.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümü olmayan nefron kaybı ile karakterize olan bir hastalıktır.

Clinical Practice Guideline'na göre (Klinik Uygulama Kılavuzu) KBH, GFH'da azalma olsun veya olmasın böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olmasıdır. Ya da böbrek hasar olsun ya da olmasın, GFH'nın 3 aydan daha uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73m<sup>2</sup>'den düşük olması durumudur (112).

GFH ve albüminüri kategorilerine göre KBH evreleri, KDİGO (Kidney Disease Improving Global Consortium) (Böbrek Hastalığı İyileştirme Küresel Konsorsiyumu) klavuzuna göre Şekil-9 da belirtilmiştir. (113).

				Albüminüri Kategorileri Tanım ve Aralık		
				A1	A2	A3
				Normal veya hafif artmış	Orta düzeyde artmış	Yüksek düzeyde artmış
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Glomerüler Filtrasyon Hızı Kategorileri Tanım ve Aralık	G1	Normal veya Yüksek	≥90			
	G2	Hafif Azalma	60–89			
	G3a	Hafif-Orta Azalma	45–59			
	G3b	Hafif-Şiddetli Azalma	30–44			
	G4	Şiddetli Azalma	15–29			
	G5	Böbrek Yetmezliği	<15			

Yeşil: Düşük Risk, Sarı: Orta Risk, Turuncu: Yüksek Risk, Kırmızı: Çok yüksek risk

Şekil-9. GFH evrelemesi ve KBH (113)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışma, retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No: KA 22/494) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

#### 3.2. Çalışma Düzeni/Planı/Akışı ve Katılımcılar

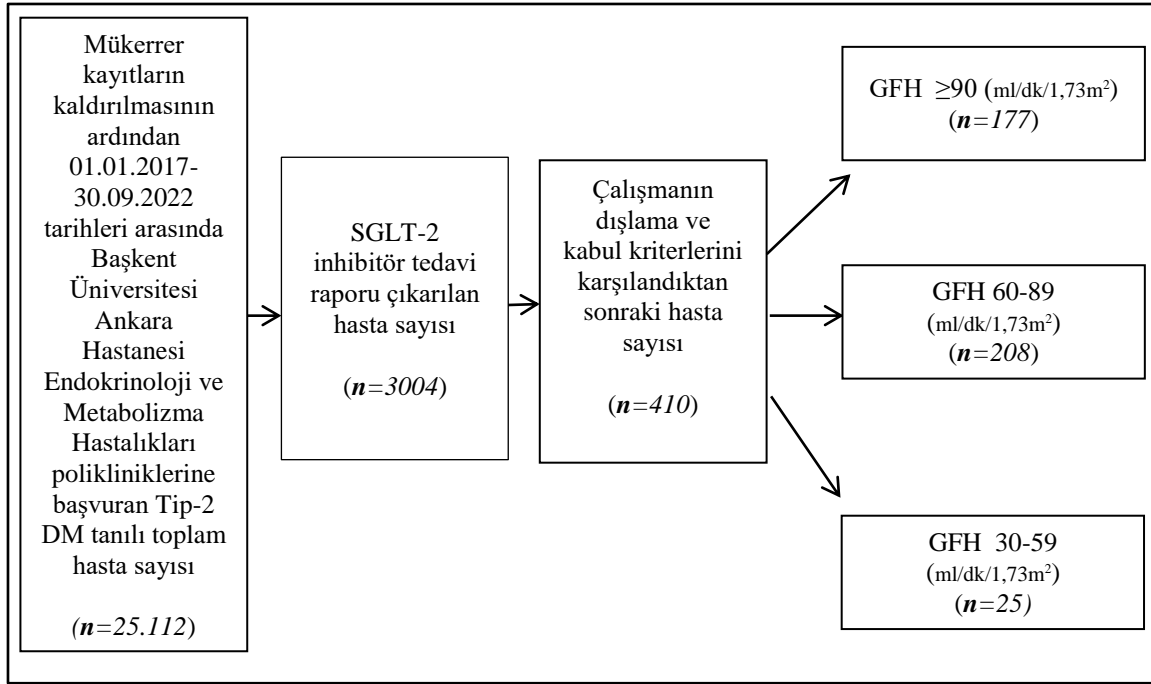
Çalışma, 1 Ocak 2017- 30 Eylül 2022 tarihleri arasında Türkiye’de Başkent Üniversitesi Ankara ve Ümitköy Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği’ne başvuran farklı GFH’a sahip Tip-2 DM tanısı almış ve SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalardan oluşmuştur.

##### *Çalışmanın Dışlama Kriterleri Olarak;*

1. Hastanın kesintisiz SGLT-2 inhibitörü kullanmaması
2. Hastanın 3.ay ve/veya 12.ay takip kontrollerine gelmemesi
3. Hastanın serum ürik asit düzeyini düşüren ilaçlar kullanması
  - Ürik asit yapımını azaltan ilaçlar (allopürinol ve febüksostat)
  - Ürikolitik ilaç (peglotikaz)
  - Ürikozürük ilaçlar (probenesid, sülfipirazon, fenofibrat ve losartan)
4. Hastanın serum ürik asit düzeyini artıran ilaçlar (diüretikler, siklosporin, takrolimus levodopa, pirazinamid ve etambutol) kullanması
5. Hastanın akut gut hastalığı tedavisi alıyor olması olarak belirlenmiştir.

##### *Çalışmaya Kabul Kriterleri;*

1 Ocak 2017-30 Eylül 2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Endokrinoloji Polikliniği’ne başvuran, SGLT-2 rapor/reçete edilen en az 1 yıl süreyle bu ilacı kullanan, 3. ayda ve 12.ayda hastane kontrol vizitine gelmiş olan, serum hemogloblinA<sub>1</sub>C (HbA<sub>1</sub>C), açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, GFH, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserit, ÜA ve idrar glukoz değerleri her vizitinde eksiksiz olarak kaydedilmiş hastalar randomizasyon olmadan araştırmaya kabul edilmiştir.



**Şekil-10.** Çalışma Akış Diyagramı

Çalışmaya kabul edilme kriterlerini karşılayan hastaların SGLT-2 inhibitör ilaç raporu almadan önce ölçülen serum HbA<sub>1</sub>C, AKŞ, kreatinin, GFH, HDL, LDL, trigliserit, ÜA ve idrar glukoz düzeyleri ile SGLT-2 inhibitör tedavisi altındaki 3.ay ve 12.aydaki bakılan serum HbA<sub>1</sub>C, AKŞ, kreatinin, HDL, LDL, trigliserit, ÜA ve idrar glukoz düzeyleri Başkent Üniversite Hastanesi Nucleus Medikal Bilgi Sistemi üzerinden taranmıştır.

Çalışma, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Aile Hekimliği Anabilim Dalında görevli bir araştırma görevlisi, Aile Hekimliği Anabilim Dalında ve Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında çalışan öğretim görevlileri tarafından yürütülmüştür.

### **3.3. Çalışmanın Değişkenleri ve Nicel Değişkenler**

Çalışmada ele alınan değişkenler hastaların yaşı, cinsiyetleri, kullandıkları SGLT-2 inhibitör tedavi türü (empaglifozin ya da dapaglifozin), hastaların serum HbA<sub>1c</sub>, AKŞ, kreatinin, GFH, HDL, LDL, trigliserit, ÜA ve idrar glukoz düzeyleridir.

Çalışmanın bağımsız değişkeni SGLT-2 inhibitör tedavisidir. Çalışmanın düzenleyici değişkeni GFH'dır. Çalışmanın bağımlı değişkeni ise serum ürik asit düzeyidir.

Çalışmanın düzenleyici değişkeni olan GFH; KDIGO'ya göre, GFH 90 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve üzeri, GFH 60-89 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve GFH 30-59 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> olarak 3 ana grupta toplanmıştır. Hastaların SGLT-2 inhibitör tedavisi altında sahip olduğu GFH'a göre ürik asit düzey değişimi incelenmesi amaçlandığından bu gruplama yapılmıştır.

### **3.4. Çalışmanın Veri Kaynakları/ Ölçümleri**

Çalışmanın veri kaynağı olarak Başkent Üniversitesi Hastanesi Nucleus Medikal Bilgi Sistemi kullanılmıştır.

### **3.5. Çalışmanın Yanlılık/Taraf Tutma**

Çalışmanın herhangi bir yanlılık ve taraf tutması bulunmamaktadır. Veri toplama ve hasta değerlendirme sürecinde araştırmacılar dosya bilgilerine hiçbir şekilde müdahale etmemiştir.

### **3.6. Çalışmanın Örneklem Büyüklüğü**

Ülkemizde SGLT-2 inhibitörlerinin yaygın kullanımı 2017 yılı itibari ile başladığından dolayı çalışmanın başlangıç tarihi 1 Ocak 2017 olarak belirlenmiştir. 1 Ocak 2017- 30 Eylül 2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara ve Ümitköy Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvurup Tip-2 DM tanısı alan mükerrer başvuru sayısı 83.295 olup başvuran hasta sayısı 25.112 idi. Bu diyabetik hastalardan SGLT-2 inhibitör raporu çıkarılan 3004 bireysel hasta çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Çalışmanın dışlama kriterlerine sahip hastalar dışlanıp, çalışmanın kabul kriterlerine uygun tüm hastalar çalışmaya alındığından randomizasyon uygulanmamış ve 410 hasta çalışmanın örneklemini oluşturmuştur.

### 3.7. İstatistik Yöntemler

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri; kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testinden yararlanıldı.

Hastaların SGLT-2 inhibitör tedavi öncesi, tedavi altında 3.ay ve tedavi altında 12.ay serum HbA<sub>1</sub>C, AKŞ, kreatinin, HDL, LDL, trigliserit, ÜA ve idrar glukoz düzey ölçümlerinin karşılaştırılmasında Friedman test kullanıldı. Farklılığın hangi zamandaki ölçümler arasında olduğu Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Hastaların SGLT-2 inhibitör tedavisi altında GFH düzeylerine göre gruplandırılıp, gruplar arası ürik asit seviyesi değişim farklılıkları Mann Whitney U testi ile incelendi. Fark değerleri normal dağılıma uymadığı için non parametrik test kullanılmıştır.

Değerlendirmelerde IBM SPSS version 20 (Statistical Package for Social Sciences; v.20; Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak %95 güven aralığında  $p < 0,05$  kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Katılımcılar

Çalışma evrenini oluşturan 3004 hastanın 2594'u çalışmanın dışlama ve kabul kriterleri doğrultusunda çalışma dışı bırakılmıştır.

2119 hasta (%81,7) 3.ay ve/veya 12.ay vizitlerine düzenli gelmediği, geldiği vizitlerinde ise HbA<sub>1</sub>C, AKŞ, kreatinin, GFH, HDL, LDL, trigliserit, ÜA ve idrar glukoz değerlerinin herhangi birinde eksik olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır.

Sırası ile 206 hasta (%7,9) diüretik, 137 hasta (%5,3) allopürinol, 70 hasta (%2,7) losartan, 58 hasta (%2,6) fenofibrat tedavisi aldığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

3 hasta (%0,1) kesintisiz SGLT-2 inhibitör tedavisini kullanmadığı ve 1 hasta (%0,03) ise akut gut atağı tedavisi aldığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

410 hasta çalışmanın örneklemini oluşturmaktadır.

### 4.2. Tanımlayıcı Veriler

Çalışmaya dâhil olan katılımcıların %55,4'ü erkek, %44,6'sı kadındı (1:0,8). Yaş ortalamaları 59,1±11,55 (20-87) (Erkek: 59,30±11,16; Kadın: 58,79±12,03; p=0,680) idi. Grubun tamamı inceleme diliminde SGLT-2 almakla birlikte, %54,9'u dapagliflozin, %45,1'i empagliflozin kullanmaktaydı. İlaçların tek ya da kombinasyonlar halinde kullanımları gözetilmeksizin SGLT-2'ye ek olarak hastaların sırasıyla %88,5'i metformin, %43,2'si dipeptidil peptidaz 4 inh. (DPP-4 inh.), %18,5'i insülin, %18,1'i sülfanilüre, %15,1'i glitazon (TZD), %4,9'u glukagon benzeri peptid-1 agonisti (GLP-1 agonisti) ve %0,5'i de glinid kullanıyordu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarının Demografik Özelliklerinin Dağılımı. (2023)

<b>n=410</b>	<b>Ort ± SS</b>	
	<b>Ortanca (Min-Max)</b>	
<i>Yaş (yıl)</i>	59,10±11,55 59 (20-87)	
	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Cinsiyet</i>		
Erkek	227	55,4
Kadın	183	44,6
<i>Kullanılan SGLT-2 İn.</i>		
DAPA	225	54,9
EMPA	185	45,1
<i>SGLT-2 tedavisine ek olarak kullanılan diğer ilaçlar</i>		
Statin	179	43,7
Insulin	76	18,5
Metformin	363	88,5
Sülfonilüre	74	18,1
Glinid	2	0,5
Glitazon	62	15,1
GLP-1	20	4,9
DPP-4	177	43,2

Çalışmaya dahil olan 410 hastanın takiplerinde 3.ay ve 12.ayda yapılan kontrollerinde serum HbA<sub>1c</sub>, AKŞ, kreatinin, GFH, HDL, LDL, trigliserit, ÜA ve idrar glukoz düzeyleri bakıldı ve ilgili her değişken için eksik verisi bulunan hasta bulunmamaktaydı.

Çalışmaya dahil olan 410 hastanın GFH dağılımları Tablo-10’da verilmiştir.

**Tablo 10.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarının Glomerüler Filtrasyon Hızlarının Dağılımı. (2023)

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>GFH</b>		
≥90 (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	177	43,2
60-89 (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	208	50,7
30-59 (ml/dk/1,73m <sup>2</sup> )	25	6,1

### 4.3. Sonuç Verileri ve Başlıca Bulgular

Tablo 11’de çalışmaya alınan hastaların (410 hasta) ilaç öncesi, ilaç tedavisi altında 3.ay ve 12. Ay serum ve idrar bulgularının karşılaştırılması verilmiş olup çalışma grubunun SGLT-2 inhibitör tedavisi almadan önce ölçülen serum HbA<sub>1</sub>C, AKŞ, kreatinin, HDL, LDL, trigliserit, ürik asit ve idrar glukoz düzeyleri ile SGLT-2 inhibitör tedavisi altındaki 3.ay ve 12.ay bakılan değerleri arasında anlamlı fark saptandı. Hastaların HDL ve idrar glukoz düzeyleri SGLT-2 inhibitör tedavisi altında arttığı gözlenirken, diğer tüm değerlerinde azalma tespit edildi.

**Tablo 11.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarının İlaç öncesi, 3.ay ve 12. Ay Serum ve İdrar Bulgularının Karşılaştırılması (2023)

n=410	İlaç öncesi	İlaç Tedavisi 3.ay	İlaç Tedavisi 12.ay	P*
	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	
HbA <sub>1</sub> C	7,39±1,88 6,9 (4,5-14,6)	6,58±1,21 6,4 (4,5-12,6)	6,41±1,25 6,2 (4,0-12,6)	<0,001 <sup>b</sup>
AKŞ	155,51±63,49 140 (77-441)	128,45±39,43 121,5 (61-376)	122,57±38,11 112 (70-360)	<0,001 <sup>b</sup>
Kreatinin	0,89±0,18 0,86 (0,54-1,88)	0,87±0,18 0,84 (0,51-1,79)	0,86±0,20 0,82 (0,40-2,03)	0,002 <sup>b</sup>
Ürik Asit	5,76±1,27 5,7 (2,7-9,2)	5,09±1,08 5 (2,3-8,3)	4,78±1,22 4,8 (2,1-8,2)	<0,001 <sup>b</sup>
HDL	44,99±10,46 44 (18-94)	47,36±10,60 46,2 (22-93)	49,59±11,41 48 (27-91)	<0,001 <sup>b</sup>
LDL	133,17±38,14 134 (52-357)	119,88±34,40 116 (42-216)	116,58±37,77 114 (34-222)	<0,001 <sup>b</sup>
Trigliserid	178,70±114,62 152 (37-1342)	150,37±77,00 135 (30-745)	145,44±81,54 125 (35-769)	<0,001 <sup>b</sup>
TIT-Glukoz	353,13±685,10 0 (0-2000)	1064,83±846,40 1000 (0-2000)	1135,61±841,54 1000 (0-2000)	<0,001 <sup>b</sup>

\*p<0,05, %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

<sup>b</sup> The Friedman test

Farklılıkların her bir değişken için (HbA<sub>1</sub>C, AKŞ, Kreatinin, Ürik Asit, HDL, LDL, Trigliserid, TIT-Glukoz) hangi zaman dilimleri arasında istatistiksel anlam taşıdığını karşılaştırmada Friedman çoklu karşılaştırma testi kullanılmış olup Tablo-12’de sunulmuştur.

Hastaların SGLT-2 inhibitör tedavi altında 12.ayda bakılan HbA<sub>1</sub>C, AKŞ, ÜA ve Trigliserid değerleri hem ilaç öncesine hem de 3.aydaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır. Ayrıca hastaların SGLT-2 inhibitör tedavi altında 3.ayda bakılan HbA<sub>1</sub>C, AKŞ, ÜA ve Trigliserid değerleri ilaç öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır. (Tablo-12)

Hastaların SGLT-2 inhibitör tedavi altında 12.ayda bakılan HDL değeri hem ilaç öncesine hem de 3.aydaki HDL değerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca hastaların SGLT-2 inhibitör tedavi altında 3.ayda bakılan HDL değeri ilaç öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. (Tablo-12)

Hastaların SGLT-2 inhibitör tedavi altında 3.ay bakılan kreatinin değeri, ilaç öncesi kreatinin değerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuş iken, ilaç öncesi ile ilaç tedavisi 12.ay ve ilaç tedavisi 3.ay ile ilaç tedavisi 12. ay kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo-12)

Hastaların SGLT-2 inhibitör tedavi altında 12.ayda bakılan LDL değeri hem ilaç öncesine hem de 3.aydaki LDL değerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuş iken, ilaç tedavisi 3.ay LDL değerleri ile ilaç tedavisi 12.ay LDL değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo-12)

Hastaların SGLT-2 inhibitör tedavi altında 3.ayda ve 12.ayda bakılan TIT-Glukoz değeri ilaç öncesi bakılan TIT-Glukoz değerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuş iken, ilaç tedavisi altında bakılan 3.ay ile 12.ay TIT-Glukoz değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo-12)

**Tablo 12.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarının Serum ve İdrar Bulgularındaki Farklılıkların Her Bir Değişken İçin Zaman Aralıklarında Karşılaştırılması (2023).

<b>Değişkenler</b>	<b>Zaman Aralıkları</b>	<b>P*</b>
HbA <sub>1</sub> C	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 3. ay	0,000
	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 12.ay	0,000
	İlaç Tedavisi 3.ay- İlaç Tedavisi 12.ay	0,000
AKŞ	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 3. ay	0,000
	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 12.ay	0,000
	İlaç Tedavisi 3.ay- İlaç Tedavisi 12.ay	0,000
Kreatinin	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 3. ay	0,002
	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 12.ay	0,152
	İlaç Tedavisi 3.ay- İlaç Tedavisi 12.ay	0,413
Ürik Asit	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 3. ay	0,000
	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 12.ay	0,000
	İlaç Tedavisi 3.ay- İlaç Tedavisi 12.ay	0,000
HDL	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 3. ay	0,000
	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 12.ay	0,000
	İlaç Tedavisi 3.ay- İlaç Tedavisi 12.ay	0,000
LDL	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 3. ay	0,000
	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 12.ay	0,000
	İlaç Tedavisi 3.ay- İlaç Tedavisi 12.ay	1,000
Trigliserid	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 3. ay	0,000
	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 12.ay	0,000
	İlaç Tedavisi 3.ay- İlaç Tedavisi 12.ay	0,006
TIT-Glukoz	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 3. ay	0,000
	İlaç öncesi – İlaç Tedavisi 12.ay	0,000
	İlaç Tedavisi 3.ay- İlaç Tedavisi 12.ay	0,606

\*p<0,05, %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

The Friedman Çoklu Karşılaştırma Test

Tablo 13’de; DAPA ve EMPA olarak farklı etken maddeli SGLT-2 inhibitörlerinin, hastalarının serum HbA<sub>1</sub>C, AKŞ, kreatinin, HDL, LDL, trigliserit, ÜA ve idrar glukoz düzeyleri üzerine etkileri gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarının Etken Maddesi Farklı SGLT-2 İnhibitörlerinin Kullanımı Sonucu Hastaların İlaç öncesi, 3. ay ve 12. Ay Serum ve İdrar Bulgularının Karşılaştırılması (2023)

	Etken madde	İlaç öncesi	İlaç Tedavisi 3.ay	İlaç Tedavisi 12.ay	P*
		Ort±SS Ortanca (Min- Max)	Ort±SS Ortanca (Min- Max)	Ort±SS Ortanca (Min- Max)	
HbA <sub>1c</sub>	DAPA	7,09±1,81 6,7 (4,5-14,6)	6,38±1,11 6,3 (4,5-11,6)	6,25±1,13 6,1 (4,0-12,6)	<0,001 <sup>b</sup>
	EMPA	7,76±1,89 7,2 (5,3-14,0)	6,83±1,27 6,6 (4,6-12,6)	6,61±1,35 6,3 (4,6-11,7)	<0,001 <sup>b</sup>
Glukoz	DAPA	146,60±60,21 131 (81-441)	124,02±36,87 119 (61-370)	120,48±36,27 111 (70-360)	<0,001 <sup>b</sup>
	EMPA	166,36±65,82 145 (77-414)	133,83±41,81 124 (74-376)	125,10±40,19 114 (70-322)	<0,001 <sup>b</sup>
Kreatinin	DAPA	0,88±0,16 0,85 (0,57-1,63)	0,87±0,17 0,83 (0,51-1,65)	0,86±0,19 0,82 (0,50-1,73)	0,199 <sup>b</sup>
	EMPA	0,90±0,19 0,87 (0,60-1,88)	0,88±0,19 0,84 (0,58-1,79)	0,87±0,22 0,82 (0,40-2,03)	0,003 <sup>b</sup>
Ürik Asit	DAPA	5,82±1,20 5,8 (3,0-9,0)	5,10±0,98 5,0 (2,3-8,3)	4,97±1,17 4,8 (2,5-8,2)	<0,001 <sup>b</sup>
	EMPA	5,65±1,34 5,5 (2,7-9,2)	5,08±1,19 5 (2,5-8,3)	4,77±1,28 4,8 (2,1-8,1)	<0,001 <sup>b</sup>
HDL	DAPA	45,46±10,95 45 (18-94)	47,24±10,84 47 (22-93)	48,80±11,39 48 (27-88)	<0,001 <sup>b</sup>
	EMPA	44,42±9,83 43 (25-76)	47,50±10,33 45 (29-81)	50,55±11,40 50 (29-91)	<0,001 <sup>b</sup>
LDL	DAPA	133,49±39,06 131 (56-357)	118,43±32,66 113 (42-211)	117,60±34,24 116 (49-210)	<0,001 <sup>b</sup>
	EMPA	132,77±37,09 135 (52-232)	121,64±36,42 120 (44-216)	115,35±35,46 111 (34-222)	0,003 <sup>b</sup>
Trigliserid	DAPA	181,64±124,48 152 (47-1342)	153,95±72,48 142 (50-602)	150,73±78,31 131,5 (43-486)	<0,001 <sup>b</sup>
	EMPA	175,12±101,57 153 (37-724)	146,02±82,15 30 (745)	139,04±85,07 120 (35-769)	<0,001 <sup>b</sup>
TIT- Glukoz	DAPA	323,12±653,28 0 (0-2000)	924,80±827,69 500 (0-2000)	1084,67±829,94 1000 (0-2000)	<0,001 <sup>b</sup>
	EMPA	389,46±721,89 0 (0-2000)	1235,14±839,81 2000 (0-2000)	1197,57±853,59 2000 (0-2000)	<0,001 <sup>b</sup>

\*p<0,05, %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

<sup>b</sup> The Friedman test

Tablo 14’de SGLT-2 inhibitörlerinin farklı GFH’a göre serum ürik asit düzeyine etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarında Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisinin Farklı Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Serum Ürik Asit Düzeyine Etkisi (2023)

	GFH ml/dk/1,73m <sup>2</sup>	İlaç öncesi	İlaç Tedavisi 3.ay	İlaç Tedavisi 12.ay	P*
		Ort±SS Ortanca (Min- Max)	Ort±SS Ortanca (Min- Max)	Ort±SS Ortanca (Min- Max)	
Ürik Asit	≥90	5,59±1,28	4,83±1,10	4,38±1,25	<0,001 <sup>b</sup>
		5,5 (2,7-9,0)	4,7 (2,5-8,3)	4,3 (2,1-8,2)	
	60-89	5,80±1,23	5,20±0,99	4,99±1,05	<0,001 <sup>b</sup>
		5,8 (3,0-9,1)	5,2 (2,3-8,0)	5 (2,7-7,4)	
	30-59	6,35±1,31	6,02±1,05	5,97±1,21	0,368 <sup>b</sup>
		6,4 (3,2-9,2)	6 (2,9-7,7)	5,9 (3,4-8,1)	

\*p<0,05, %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

<sup>b</sup> The Friedman test

SGLT-2 inhibitör tedavisi ile ürik asit düzeyindeki değişiminin çalışmanın düzenleyici değişkeni olan GFH’ye göre hangi zaman dilimleri arasında istatistiksel anlam taşıdığını karşılaştırmada Friedman çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. GFH düzeyi 30-59 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> arasında olan hastalarda ilaç öncesi, ilaç tedavisi altında 3.ay ve 12.ay takip ölçümlerinde ürik asit değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). GFH 60 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve üstü olan hastaların ise ilaç tedavisi altında 12.ayda bakılan ürik asit değeri hem ilaç öncesine hem de 3.aydaki ürik asit değerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır (p<0,05). Ayrıca hastaların SGLT-2 inhibitör tedavi altında 3.ayda bakılan ürik asit değeri ilaç öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır (p<0,05).

SGLT-2 inhibitörlerinin GFH'ın 60 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> altında olan hastalarda serum ürik asit düzeyine istatistiksel olarak anlamlı etki etmediği gösterilmiş olup, GFH 60 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve üstü olan hastalarda ise serum ürik asit düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düşürdüğü gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitör tedavisinin anlamlı serum ürik asit düşürücü etkisini gösterdiği GFH 60-89 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> arasında olan ve GFH 90 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve üstü olan iki grup arasında serum ürik asit düşürme miktarı karşılaştırılması ise Tablo 15'de görülmektedir.

**Tablo 15.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarında Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Serum Ürik Asit Düşürücü Etkisinin GFH Düzeyi  $\geq 90$  ml/dk/1,73m<sup>2</sup> Olan Hastalar ile GFH 60-89 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> Arasında Olan Hastalar Arasında Karşılaştırılması (2023).

Ürik Asit Düzeyi	GFH $\geq 90$ ml/dk/1,73m <sup>2</sup>	GFH 60-89 ml/dk/1,73m <sup>2</sup>	P*
	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Max)	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Max)	
İlaç Öncesi / İlaç Tedavisi 3.Ay Arası Farklılığı	-0,76 $\pm$ 0,92 -0,60 (-4,80)- (2,0)	-0,59 $\pm$ 0,94 -0,45 (-3,70)- (2,40)	0,063 <sup>e</sup>
İlaç Öncesi / İlaç Tedavisi 12.Ay Arası Farklılığı	-1,21 $\pm$ 1,24 -1,0 (-4,60)- (1,40)	-0,81 $\pm$ 1,21 -0,70 (-4,10)- (2,50)	0,007 <sup>e</sup>
İlaç Tedavisi 3.Ay / 12.Ay Arası Farklılığı	-0,45 $\pm$ 1,02 -0,3 (-3,60)- (2,40)	-0,21 $\pm$ 0,72 -0,3 (-2,30)- (2,0)	0,069 <sup>e</sup>

\*p<0,05, %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

e Mann Whitney U test

Ayrıca farklı etken maddeli SGLT-2 inhibitörlerinin ürik asit düşürücü etkilerinin birbirinden farklı olup olmadığını çalışmada incelenmiş olup farklı aktif maddelerin, değişen tedavi süreleri ve GFH'da benzer etkiler gösterdiğini ve GFH 60 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve üstünde olan hastalarda ürik asit düzeylerinde önemli bir düşüşe neden olduğu bulunmuştur. Tablo 16'da hastaların GFH düzeylerine göre farklı etken maddeli SGLT-2 inhibitörlerinin ilaç öncesi, ilaç tedavi altında 3.ay ve 12.ay Ürik asit değerlerinin karşılaştırması görülmektedir.

**Tablo 16.** Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitör Tedavisi Kullanan Tip-2 Diyabetes Mellitus Hastalarından Oluşan Bir Retrospektif Kohortta Glomerüler Filtrasyon Hızının Ürik Asit Metabolizmasına Etkisi Çalışmasında Seçilen Çalışma Grubu Hastalarında Farklı Etken Maddeli Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı-2 İnhibitörlerinin Serum Ürik Asit Düzeyine Etkisinin Hastaların Glomerüler Filtrasyon Hızlarına Göre Karşılaştırılması (2023)

GFH ml/dk/1,73m <sup>2</sup>	Etken Madde	İlaç öncesi	İlaç Tedavisi	İlaç Tedavisi	P*
		Ort±SS Ortanca (Min- Max)	3.ay Ort±SS Ortanca (Min- Max)	12.ay Ort±SS Ortanca (Min- Max)	
≥90	DAPA (n=103)	5,78±1,21 5,8 (3,0-9,0)	4,95±0,96 4,9 (2,7-8,3)	4,52±1,24 4,4 (2,5-8,2)	<0,001 <sup>b</sup>
	EMPA (n=74)	5,34±1,34 5,2 (2,7-8,6)	4,67±1,25 4,5 (2,5-8,3)	4,18±1,23 4,0 (2,1-7,6)	<0,001 <sup>b</sup>
60-89	DAPA (n=112)	5,80±1,21 5,81 (3,0-8,4)	5,15±0,99 5,1 (2,3-8,0)	4,96±1,05 5 (2,7-7,4)	<0,001 <sup>b</sup>
	EMPA (n=96)	5,79±1,26 5,77 (3,2-9,1)	5,26±0,98 5,30 (2,9-8,0)	5,01±1,05 5,0 (3,0-7,4)	<0,001 <sup>b</sup>
30-59	DAPA (n=10)	6,36±0,83 6,5 (4,8-7,5)	6,02±0,48 6,05 (5,2-7,0)	5,77±0,85 5,9 (4,2-7,1)	0,614 <sup>b</sup>
	EMPA (n=15)	6,35±1,58 5,9 (3,2-9,2)	6,03±1,32 5,9 (2,9-7,7)	6,10±1,42 5,9 (3,4-8,1)	0,584 <sup>b</sup>

\*p<0,05, %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

b The Friedman test

## 5. TARTIŞMA

Tip-2 DM, günümüzde görülme sıklığı ülkemizde ve dünya genelinde hızla artmakta olan, ciddi komorbidite ve mortalite ile seyreden bulaşıcı olmayan hastalıklardan biri olup pandemik bir sağlık sorunudur.

Tip-2 DM'nin prognozu ve seyri diğer birçok ilişkili faktörle beraber yüksek serum ürik asit düzeyi ile de ilişkilidir (114). Diyabet tedavisi ile ilgilenen klinisyenler için diyabete bağlı komplikasyonları önlemek amacıyla diyabet tedavisinde hiperüriseminin önlenmesi son yıllarda giderek önem kazanmaktadır (115).

Tip-2 DM tedavisinde kullanılan en güncel oral antidiyabetik ilaç olan SGLT-2 inhibitörleri böbrek proksimal tübülünde glukozun geri emilimini inhibe etmeleri sonucu üriner glukoz atılımı artırarak etkili bir şekilde kan glukozunu regüle etmektedir. Bunun yanısıra serum ürik asit düzeyine olan düşürücü etkileri ile Tip-2 DM seyri, prognozu ve tedavisi üzerinde önemli bir ajandır (116). Tip-2 DM hastaların tedavisinde SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımının hastaların kan şekeri ve lipit profili üzerine ve ayrıca kronik böbrek hastalığı gibi glomerüler filtrasyon hızının düşük saptandığı hasta grupları üzerinde ne denli serum ürik asit düzeyine etki sağladığını saptamak için yaptığımız bu çalışma literatüre ve bize birçok konuda katkı sağlayıp ışık tutacaktır.

Çalışmanın güvenilirliğini arttırmak için SGLT-2 inhibitörlerinin ülkemizde piyasaya sunulduğu tarihlerden itibaren polikliniklerimizde bu etken maddeyi kullanmış olan hastalar oldukça titiz bir biçimde dışlama kriterlerine tabi tutularak ve karıştırıcı değişkenler azaltılmaya çalışılarak bu etken maddelerinin renal tübüler işlevlerine olan etkisi ürik asit itrahi yönünden aydınlatılmaya çalışılmıştır. Çalışmanın veri tabanımızda listelenen dahil etme ve hariç tutma kriterlerini karşılayan randomize bir numune değil, sıkı bir şekilde sınırlandırılmış bir numuneye sahip olması ve tüm hastaları içermesi diğer bir güçlü yöndür. Ne yazık ki bu kısıtlamalar bizi daha küçük ve homojen olmayan bir örneklem büyüklüğüne sürükledi ve bu da bizi parametrik olmayan testleri kullanmaya zorladı ve hastaların yüksek prevalanslı tıbbın uygulandığı bir merkezden toplanması ve üçüncü basamak sağlık hizmetlerini (üniversite polikliniği) yansıtması, etken maddelerin klinik yansımalarını az da olsa sınırlamaktadır.

Çalışmamızın örnekleminin ortalama yaşı  $59,10 \pm 11,55$  olarak bulunmuştur. Tip-2 DM genellikle 40 yaş ve üzerinde prevalansı daha yüksek olan bir hastalık olduğundan bu veri literatürdeki çalışmalarla genel olarak uyum içerisindedir (117-120). Standart deviyasyonun yüksek bir rakamda gerçekleşmesi kanaatimizce Tip 2 diyabet izleminin geniş bir yaş aralığında yapılmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin hastaların kan şekeri profilini nasıl etkilediğini incelediğimizde, hastaların SGLT-2 inhibitör tedavisi almadan önce bakılan açlık kan şekeri ve HbA<sub>1C</sub> değerleri, SGLT-2 inhibitör tedavisi altındaki 3.ay ve 12.ay değerleri ile karşılaştırıldığında SGLT-2 inhibitörlerinin etkili ve güçlü bir glisemik regülasyon sağladığı açıktır. Çalışmamıza benzer olarak literatürde SGLT-2 inhibitörlerinin hastaların kan şekeri regülasyonu üzerine oldukça olumlu etkileri olan bir ajan olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Zinman ve arkadaşlarından oluşan EMPAREG OUTCOME yazarlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada, 3 ay süre ile empagliflozin alan hastalar ile plasebo grubu hastalar karşılaştırılmış iki grup arasında empagliflozin 10-25 mg dozuna göre sırasıyla yüzdelerik HbA<sub>1C</sub> farkı ortalama 0,54-0,6 olarak bulunmuştur (121). Buna karşılık List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların üçüncü ay sonunda açlık kan şekerinin ortalama 21 mg/dl azaldığı, yüzdelerik HbA<sub>1C</sub> düzeyini ise 0,85 azaldığı saptanmıştır (82). Benzer şekilde Bosch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozin tedavisi ile 6 haftalık süre sonucunda hastaların açlık kan şekeri ortalamalarının tedavi öncesine göre 21 mg/dl azaldığı saptanmıştır (120). Bizim çalışmamızda ise üçüncü ay sonunda ortalama açlık kan şekerinde ortalama 27 mg/dl azalma ve yüzdelerik HbA<sub>1C</sub> değerinde ise 0,81 azalma saptanmıştır. Sonuçlarımız literatür ile benzer, hatta EMPAREG OUTCOME çalışmasına göre üstün bulunmuştur. Çalışmamız SGLT2 inhibitörlerinin 3 aylık kısa bir dönemde bile etkili glisemik kontrol sağladığını diğer çalışmalarda olduğu gibi kanıtlar görmektedir.

Ayrıca çalışmamızda hastaların SGLT-2 inhibitör tedavisi altında oldukları 12. ayda bakılan HbA<sub>1C</sub> ve AKŞ değerleri hem ilaç öncesine göre hem de 3. aydaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Oysaki 12. ay sonuçları için uluslararası literatür bilgisi bu aylarda düşüşün 3.ay bulguları ile plato çizdiği yönündedir. Bu anlamda çalışma grubumuza aldığımız hastaların 12.aya kadar giderek artan bir glisemik kontrol içerisinde olduklarını saptamış bulunmaktayız.

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin hastaların lipit profilini nasıl etkilediğini incelediğimizde, hastaların SGLT-2 inhibitör tedavisi almadan önce bakılan HDL, LDL ve Trigliserid değerleri, SGLT-2 inhibitör tedavisi altındaki 3. ay ve 12. ay değerleri ile karşılaştırılmış ve çalışmamız SGLT-2 inhibitörlerinin tedavi öncesine göre karşılaştırıldığında hastaların hem 3. ayda hem de 12. ayda anlamlı olarak HDL değerlerini arttırdığını, LDL ve trigliserit düzeylerini ise anlamlı olarak düşürdüğünü göstermiştir. Ancak bu literatürle kısmen çelişkili bir sonuçtur.

Literatüde SGLT-2 inhibitörlerinin hastaların lipid düzeyini değerlendiren çalışmaların sonuçlarının da birbiri ile çelişkili olduğu saptanmıştır (93, 120, 122-124). Bazı çalışmalar SGLT-2 inhibitörlerinin hastaların lipid profiline etkisinin olmadığını iddia ederken, diğer bazı çalışmalarda ise olumlu ya da olumsuz etkiler gözlenmiştir.

Ferrannini ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda 6. ay sonunda serum lipid profillerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (122). Buna karşın Bosch ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmada hastaların SGLT-2 inhibitör tedavisi almadan önce bakılan LDL ve HDL düzeyleri ile ilaç tedavisi altında 6. haftada bakılan değerleri karşılaştırılmıştır. Hem LDL hem de HDL düzeylerinin ilaç tedavisi altındayken anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (120). Stephan Matthaei ve arkadaşları 2015 yılında SGLT-2 inhibitörü olan dapagliflozin üzerine yaptığı bir çalışmada ilaç tedavisi altında 6. ayda ölçülen hem LDL hem de HDL değerinin anlamlı olarak arttığını saptamış, buna karşılık Trigliserid değerinin ise azaldığını ancak bu azalmanın istatistiksel anlam ifade etmediğini saptamıştır (123). Hidekatsu Yanai ve arkadaşların yaptığı çalışmada ise hastaların trigliserit düzeyinde SGLT-2 inhibitör tedavisi altında 3. ve 6. ay sonunda artış saptanırken LDL düzeyinde 3. ve 6. ay sonunda azalma saptanmış; ancak bu değişimler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (124). Fitchett ve arkadaşlarından oluşan EMPAREG OUTCOME yazarlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada ise SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozinin tedavisi altında hastaların HDL değerinin anlamlı olarak artırdığı saptanmış ve bu artış diğer ilişkili faktörlerle beraber kalp hastalıkları ile ilişkili mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (93). Görüldüğü üzere literatürdeki çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin hastaların lipid profilleri üzerine farklı ve çelişkili etkileri gözlenmekte olup, çalışmamızın bulgularının literatüre katkı sağlayacağına inanmaktayız.

SGLT-2 inhibitörleri böbrek proksimal tübülünde glukozun geri emilimini inhibe etmesi sonucu üriner glukoz atılımı artırma prensibi ile antidiyabetik etkinliğini göstermesinden dolayı çalışmamızda SGLT-2 inhibitör kullanımı sonucu hastaların TIT-Glukoz (İdrar Glukoz) değerlerinde artış bekliyorduk ve çalışmamızın sonucunda literatürdeki birçok yayına benzer olarak hastaların SGLT-2 inhibitör tedavi altında 3. ayda ve 12. ayda bakılan TIT-Glukoz değeri ilaç öncesi bakılan TIT-Glukoz değerine göre istatistiksel bakımdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak çalışmamızda ilaç tedavisi altında 3.ay ile 12.ay bakılan TIT-Glukoz değeri arasında beklendiği üzere istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,606$ ). Bu sonucun nedeni glukozüri etkisinin ilaç etkisinde derhal başlayıp bir değere ulaşması ve sonrasında progresif bir artış göstermemesi olarak yorumlanmıştır.

SGLT-2 inhibitörlerinin diyabet tedavisindeki etkinliğinin yanısıra diyabet hastalarında sık görülen ve diyabetin prognozunda etkili olduğu gösterilen serum ürik asit düzeyine etkisi ile ilgili son yıllarda literatüre yeni yayınlar eklenmiştir. Ferreira arkadaşlarından oluşan EMPAREG OUTCOME yazarlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada, SGLT-2 inhibitörlerinin, serum ürik asit düşürücü etkisi ile potansiyel bir gut ilacı olabileceğini, hiperürisemiyle ilişkili hastalıklardan koruyucu yönüyle kardiyorenal faydaları göz önüne alındığında yalnızca bir diyabet ilacı olmadığı sonucuna varılmıştır (107). Çalışmalarında SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi altında olan hastalar ile plesabo grubu karşılaştırılmıştır. SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi altındaki hastaların tedavinin 3. ayında bakılan serum ürik asit düzeyinin düştüğünü saptamışlardır. Ayrıca plesabo grubu ile tedavi altında olan grubun 12. ay bakılan serum ürik asit düzeyi farklılık ortalaması 0,37 mg/dl olarak saptanmıştır (107). Li J ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları CANVAS randomize kontrollü çalışmada, SGLT-2 inhibitörü olan Canagliflozini alan grubun serum ürik asit düzeyi tedavinin 6. haftasından itibaren düştüğünü ve plesaboya göre SGLT-2 inhibitörü alan grubun serum ürik asit düzeyi ortalama 0,39 mg/dl azaldığını saptamışlardır (125). Zhao Y ve arkadaşlarının yayınladığı ve yaklaşık 35 bin katılımcının sonuçlarının incelendiği 62 çalışmanın metaanalizinde SGLT-2 inhibitörleri ile serum ürik asit düzeyinde tedavinin 6. ve 12. ayında sırasıyla 0,60 mg/dl ve 0,75 mg/dl azalma saptanmıştır (126). Çalışmamızda ise hastaların SGLT-2 inhibitör tedavisi almadan önce ölçülen serum ürik asit değeri, SGLT-2 inhibitör tedavisi altında başlangıca göre 3. ayda ortalama 0,67 mg/dL ve 12. ayda ise yine ortalama 0,98 mg/dL azalmıştır. Bu değerler gerçek yaşam değerleri olup, literatürle uyumlu olarak çalışmamız SGLT-2 inhibitörlerinin anlamlı ve etkili bir şekilde serum ürik asit düzeyini düşürdüğünü göstermektedir.

Çalışmamızın hipotezi doğrultusunda GFH'a göre SGLT-2 inhibitörlerinin ne denli etkili bir şekilde serum ürik asit düzeyini düşürdüğünü incelediğimizde, GFH'nin köreldiği hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin serum ürik asit düzeyine etkisinin yetersiz kaldığını saptadık. Çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak Zhao Y ve arkadaşlarının yaptığı metanalizde SGLT-2 inhibitörlerinin serum ürik asit düzeyine etkisinin GFH<60 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> olduğunda azaldığı gösterilmiştir (126). SGLT-2 inhibitörü olan Ertugliflozin alan Tip-2 DM'li hastalar üzerinde Cherney ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı randomize kontrol çalışmasında hastaları KDIGO risk skoru doğrultusunda kronik böbrek hastalığı yönünden düşük riskten orta ve yüksek riske göre gruplandırıldığında ertugliflozin alan hastaların 18. haftada bakılan serum ürik asit düzeyi plesabo grubuna göre sırasıyla 0,45 mg/dl, 0,36 mg/dl ve 0,18 mg/dl azaldığı görülmüştür (127).

Çalışmamızdaki sonuçlara çok benzer olarak literatürde yakın zamanda yapılan bir meta-analizde araştırmacılar, SGLT-2 inhibitörlerinin, KBH evre 1-2'deki hastalarda serum UA'yı önemli ölçüde azaltabildiğini, ancak KBH evre 3-4 üzerinde serum UA düzeyine anlamlı bir etkisinin olmadığını gösterdi (128).

Renal etki mekanizması göz önüne alındığında, SGLT-2 inhibitörlerinin GLUT-9 aktivitesini baskılaması ürik asit yeniden emiliminde bir azalmaya yol açabilir, böylece idrar yoluyla salınan ürik asit miktarını artırabilir. GFH'nin korunduğu hastalarda glukoz glomerülden filtre olur ve SGLT-2 inhibitörleri proksimal tübül lümeninde emilemeyen glukoz konsantrasyonu artırır. Oluşan glukozürik etki ile glukoz ürat ile GLUT-9b heksoz/ürat taşıyıcısı için rekabete girer, bu da ürat geri emilimini azaltır ve ürikozürik etki oluşmuş olur (106). GFH'nin azaldığı hastalarda ise glomerülden filtre olan dakikadaki glukoz konsantrasyonu azalır, proksimal tübül lümeninde glukoz konsantrasyonu azalacağından SGLT-2 inhibitörlerin hem glukozürik etkisi hem de ürikozürik etkisi azalacaktır. Empagliflozin ve dapagliflozin etken maddeli SGLT-2 inhibitörleri ile yaptığımız çalışmamızda GFH 30-59 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> arasında olan hasta grubunda SGLT-2 inhibisyonu ile ürik asit seviyesinde anlamlı azalma olmamasının, GFH 90 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> ve üzerinde olan grubun GFH 60-89 ml/dk/1,73m<sup>2</sup> arasında olan gruba göre anlamlı olarak daha fazla ürik asit düzeyini düşürmesinin muhtemel mekanizması bu şekilde açıklanabilir.

Çalışmamız, glomerüler filtrasyon hızı korunmuş hastalarda, diyabet tedavisinde kullanılan bir ajanın serum ürik asit düzeyini düşürmesiyle hiperürisemiye bağlı gelişebilecek olası bir komplikasyona karşı koruyuculuğuna dikkat çekmektedir. Ayrıca yapılacak prospektif çalışmalarla güçlenmesiyle, hiperürisemiye bağlı gelişen hastalıkları olan tip 2 diyabetli hastalar arasında SGLT-2 inhibitörlerinin spesifik kullanılması için bir gerekçe sağlayacaktır. Çalışmamız aynı zamanda SGLT-2 inhibitörlerinin diyabeti olmayan hastalar arasında hiperürisemi ve ilişkili hastalıklar için etkili bir tedavi olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmektedir ki bu da gelecekte araştırılması gereken bir başka konu olabilir. Ayrıca prospektif çalışmalarla, SGLT-2 inhibitörlerinin GFH'ye göre serum ürik asit düzeyi üzerindeki etkisinin serum ürik asit düzeyine doğrudan etki eden allopurinol ve/veya febüksostat ile karşılaştırılması gerekmektedir. Allopurinol ve febüksostat gibi ürik asit yapımını azaltan ilaçların hiperüriseminin komplikasyonu olan akut gut hastalığının tedavisinde etkisiz olması (129, 130), ürikozürik ilaçların ise böbrek taşı oluşturma yan etkileri göz önüne alındığında yapılacak yeni çalışmalar glomerüler filtrasyon hızı korunmuş hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin önemini belki de çok daha fazla artıracaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışma SGLT-2 inhibitörlerinin, Tip-2 DM'li hastalarda etkili glisemik kontrol sağlamasının yanı sıra hastaların lipit profillerinde düzelmeye katkısı olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmada Tip-2 DM'li hastaların prognoz ve seyrinde önem arz eden serum ürik asit düzeyinin SGLT-2 inhibitör tedavisi ile değişebileceği sonucuna varılmıştır. SGLT-2 inhibitörlerinin serum ürik asit düzeyine olan etkisinin renal fonksiyonel kapasitenin en sensitif ve spesifik ölçüsü olan GFH'ye göre nasıl değiştiği çalışmamızda incelenmiş olup, SGLT-2 inhibitörlerinin serum ürik asit düzeyini düşürücü etkisinin ileri evre KBH'li hastalarda körelmiş olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamız sonucunda önerimiz, Tip-2 DM hastalığı yönetimi ile ilgilenen içlerinde aile hekimliği uzmanlarının da olduğu tüm hekimlerce SGLT-2 inhibitörlerinin yalnızca anti-diyabet ajan olmadığını, bu ilaçların lipit profili üzerine ve ayrıca serum ürik asit düzeyine olan etkileri ile hiperürisemi ve ilişkili hastalıklara (gut, kardiyovasküler, renal hastalıkları, vb...) karşı da etkili bir ajan olduğu bilinmelidir.

Sağlık hizmeti sunum pratiğinde; SGLT-2 inhibitörleri ne yazık ki 1. basamak sağlık hizmetleri kapsamında reçete edildiğinde ödemeye tabi değildir. Toplum sağlığını bu kadar yakından ilgilendiren sonuçlarıyla koruyucu hekimlik kapsamında da değerlendirilebilecek olan SGLT-2 inhibitörlerinin protektif etkileri göz önüne alındığında, uzman aile hekimlerince de SGLT-2 inhibitörlerinin rapor ve reçete edilebilmesi gerekmekte ve Tip-2 DM epidemisinin yönetiminde birinci basamak hekimlerinin ilaç kısıtlılıklarıyla dışlanmaması gerektiği aşıkardır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Ayyıldız SN. Ürik Asit Yüksekliğinin Analizi. *Journal of Academic Research in Medicine*. 2016;6(2).
2. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8-14.
3. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:125-33.
4. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013;3(3):208-20.
5. Boban M, Kocic G, Radenkovic S, Pavlovic R, Cvetkovic T, Deljanin-Ilic M, et al. Circulating purine compounds, uric acid, and xanthine oxidase/dehydrogenase relationship in essential hypertension and end stage renal disease. *Ren Fail*. 2014;36(4):613-8.
6. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol*. 2004;555(Pt 3):589-606.
7. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145-51.
8. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(6):358-71.
9. Huls M, Brown CD, Windass AS, Sayer R, van den Heuvel JJ, Heemskerk S, et al. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney Int*. 2008;73(2):220-5.
10. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2015;77:323-45.
11. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417(6887):447-52.
12. Sala-Newby GB, Newby AC. Cloning of a mouse cytosolic 5'-nucleotidase-I identifies a new gene related to human autoimmune infertility-related protein. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1521(1-3):12-8.
13. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, Babu E, Jin CJ, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem*. 2008;283(40):26834-8.

14. Gazziola C, Ferraro P, Moras M, Reichard P, Bianchi V. Cytosolic high K(m) 5'-nucleotidase and 5'(3')-deoxyribonucleotidase in substrate cycles involved in nucleotide metabolism. *J Biol Chem*. 2001;276(9):6185-90.
15. Bakhiya A, Bahn A, Burckhardt G, Wolff N. Human organic anion transporter 3 (hOAT3) can operate as an exchanger and mediate secretory urate flux. *Cell Physiol Biochem*. 2003;13(5):249-56.
16. Sato M, Mamada H, Anzai N, Shirasaka Y, Nakanishi T, Tamai I. Renal secretion of uric acid by organic anion transporter 2 (OAT2/SLC22A7) in human. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(3):498-503.
17. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(9):1295-306.
18. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol*. 2000;27(4):1045-50.
19. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90.
20. Sánchez-Lozada LG, Nakagawa T, Kang DH, Feig DI, Franco M, Johnson RJ, et al. Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(1):30-3.
21. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erauskin GG, Ruibal A, Herrero-Beites AM. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum*. 2002;47(6):610-3.
22. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277-81.
23. Otani N, Ouchi M, Misawa K, Hisatome I, Anzai N. Hypouricemia and Urate Transporters. *Biomedicines*. 2022;10(3).
24. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60.
25. Iwanaga T, Sato M, Maeda T, Ogihara T, Tamai I. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320(1):211-7.
26. Uetake D, Ohno I, Ichida K, Yamaguchi Y, Saikawa H, Endou H, et al. Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. *Intern Med*. 2010;49(2):89-94.

27. Abuja PM. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1999;446(2-3):305-8.
28. Cheng TH, Lin JW, Chao HH, Chen YL, Chen CH, Chan P, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. *Int J Cardiol.* 2010;139(1):42-9.
29. MG S. Jovanovic SV. Antioxidation mechanisms of uric acid. *J Am Chem Soc.* 1989;111:5778-82.
30. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293(2):C584-96.
31. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol.* 2005;70(3):343-54.
32. Chen Z, Zhong C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2014;30(2):271-81.
33. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu, II, Radu CI, Vladâcenco O, Roza E, et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11).
34. Qiao M, Chen C, Liang Y, Luo Y, Wu W. The Influence of Serum Uric Acid Level on Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5525710.
35. Cao Z, Xu C, Yang H, Li S, Xu F, Zhang Y, et al. Associations of BMI and Serum Urate with Developing Dementia: A Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12).
36. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation.* 2007;115(19):2526-32.
37. Şengül E, Binnetoğlu E, Yılmaz A. The relationship between serum uric acid and glucose, HbA1c, lipid profile, body mass index and blood pressure in patients with chronic kidney disease. 2011.
38. Nejatnamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, Nikoohemat S, Kelishadi R, Asayesh H, et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* 2015;14(1):1-7.
39. Arersa KK, Wondimnew T, Welde M, Husen TM. Prevalence and Determinants of Hyperuricemia in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Attending Jimma Medical Center, Southwestern Ethiopia, 2019. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:2059-67.

40. Wang J, Chen RP, Lei L, Song QQ, Zhang RY, Li YB, et al. Prevalence and determinants of hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus patients with central obesity in Guangdong Province in China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(4):590-8.
41. Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):215-21.
42. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, et al. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):58-68.
43. Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA, Denberg TD, Barry MJ, et al. Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):52-7.
44. Terkeltaub R. Gout in 2006: the perfect storm. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006;64(1-2):82-6.
45. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective - A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):495-511.
46. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002;47(4):356-60.
47. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art. *Drugs*. 2004;64(21):2399-416.
48. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):362-70.
49. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):2888-97.
50. Kelton J, Kelley WN, Holmes EW. A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med*. 1978;138(4):612-5.
51. Capasso G, Jaeger P, Robertson WG, Unwin RJ. Uric acid and the kidney: urate transport, stone disease and progressive renal failure. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4153-9.
52. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Sánchez-Lozada LG, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Uric acid--a uremic toxin? *Blood Purif*. 2006;24(1):67-70.
53. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension*. 2011;58(1):2-7.

54. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-21.
55. Manzato E. Uric acid: an old actor for a new role. *Intern Emerg Med.* 2007;2(1):1-2.
56. Maxwell AJ, Bruinsma KA. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1850-8.
57. Patetsios P, Song M, Shutze WP, Pappas C, Rodino W, Ramirez JA, et al. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol.* 2001;88(2):188-91, a6.
58. Yamamoto Y, Matsubara K, Igawa G, Kaetsu Y, Sugihara S, Matsuura T, et al. Status of uric acid management in hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 2007;30(6):549-54.
59. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2(6):556-62.
60. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38(5):1101-6.
61. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(6):523-30.
62. Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, Mizuno A, Asano T, Masuda K, et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens Res.* 2014;37(8):785-9.
63. Nejatnamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, Nikoohemat S, Kelishadi R, Asayesh H, et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;14:70.
64. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(3):F625-31.
65. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2018;484:150-63.
66. Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40732-44.

67. Cicerchi C, Li N, Kratzer J, Garcia G, Roncal-Jimenez CA, Tanabe K, et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *Faseb j.* 2014;28(8):3339-50.
68. Ding X, Xu Y, Wang Y, Li X, Lu C, Su J, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Associated Metabolic Risks of Hypertension in Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Community-Based Study. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:5262560.
69. Çorapçioğlu D. *Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları*2023.
70. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-701.
71. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020. TEMD, editor. ANKARA: TEMD; 2020.
72. White Jr JR. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition. *Clinical Diabetes.* 2010;28(1):5-10.
73. Perez Lopez G, Gonzalez Albarran O, Cano Megias M. Type 2 sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitors: from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrología (English Edition).* 2010;30(6):618-25.
74. Karahan İ, Çağar A, Güngüneş A. Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri. *Ortadoğu Tıp Dergisi.* 2018;10(3):381-5.
75. Duran C, Kutlu O. Tip 2 diyabet tedavisinde yeni bir alternatif: sodyum-glukoz cotransporter-2 inhibitörleri. *Selçuk Tıp Derg.* 2014;30(1):8-14.
76. Roth J, Edelstein R. Diabetes/Metabolism reviews becomes Diabetes/Metabolism research and reviews. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15(1):2.
77. Hediger M, Kanai Y, You G, Nussberger S. Mammalian ion-coupled solute transporters. *The Journal of physiology.* 1995;482(suppl):7-17.
78. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment. *Nature reviews drug discovery.* 2010;9(7):551-9.
79. Patel AK, Fonseca V. Turning glucosuria into a therapy: Efficacy and safety with SGLT2 inhibitors. *Current diabetes reports.* 2010;10:101-7.

80. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2223-33.
81. Wilding JP, Norwood P, T'Joel C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1656-62.
82. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(4):650-7.
83. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013;27(5):473-8.
84. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, Zhao Y, Arbit D, Usiskin K, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(6):1232-8.
85. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and *Candida* colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Current medical research and opinion*. 2012;28(7):1173-8.
86. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. 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):2217-24.
87. Santos LL, Lima FJ Cd, Sousa-Rodrigues CFd, Barbosa FT. Use of SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2017;63:636-41.
88. Wilding JP, Norwood P, T'joel C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes care*. 2009;32(9):1656-62.
89. Perlman A, Heyman SN, Matok I, Stokar J, Muszkat M, Szalat A. Acute renal failure with sodium-glucose-cotransporter-2 inhibitors: Analysis of the FDA adverse event report system database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(12):1108-13.

90. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1687-93.
91. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1638-42.
92. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(6):1291-8.
93. Fitchett D, Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Schumacher M, Schmoor C, et al. Mediators of the improvement in heart failure outcomes with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4517-27.
94. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop PH, Cooper ME, Kaspers S, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1860-70.
95. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1237-50.
96. Refardt J, Imber C, Sailer CO, Jeanloz N, Potasso L, Kutz A, et al. A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(3):615-24.
97. Tang H, Xu C, Zhang P, Luo T, Huang Y, Yang X. A profile of SGLT-2 inhibitors in hyponatremia: The evidence to date. *Eur J Pharm Sci*. 2023;184:106415.
98. Eren MA, Cindoğlu Ç, Gökçe BD, Gökçe A, Sabuncu T. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Dapagliflozin Tedavisinin Trombosit Fonksiyonları ve İnflamasyon Üzerine Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;45(3):291-4.
99. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(1):R75-83.
100. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(10):2098-107.
101. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1023-39.

102. 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.
103. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
104. Dong M, Chen H, Wen S, Yuan Y, Yang L, Xu D, et al. The Mechanism of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Reducing Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:437-45.
105. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1291-8.
106. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(7):391-404.
107. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):135-41.
108. Ustaalioglu Ye, Bal As, Oral Ay. Glomerüler filtrasyon belirteçleri ve hesaplama formülleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2015;41(2):95-102.
109. Set T, Şahin EM. Birinci basamak hekimi için böbrek fonksiyon testleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2003;12:344.
110. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(8):2140-4.
111. Diamandopoulos A, Goudas P, Arvanitis A. Comparison of estimated creatinine clearance among five formulae (Cockcroft-Gault, Jelliffe, Sanaka, simplified 4-variable MDRD and DAF) and the 24hours-urine-collection creatinine clearance. *Hippokratia*. 2010;14(2):98-104.
112. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician*. 2004;70(5):869-76.
113. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4s):S1-s276.

114. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1737-42.
115. Xu Y, Zhu J, Gao L, Liu Y, Shen J, Shen C, et al. Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e78206.
116. You Y, Zhao Y, Chen M, Pan Y, Luo Z. Effects of empagliflozin on serum uric acid level of patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):202.
117. Nesti L, Pugliese NR, Sciuto P, Trico D, Dardano A, Baldi S, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular contractility and peak oxygen uptake in subjects with type 2 diabetes without heart disease: results of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):181.
118. Mozawa K, Kubota Y, Hoshika Y, Tara S, Tokita Y, Yodogawa K, et al. Empagliflozin confers reno-protection in acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):4161-73.
119. Gunhan Hg, Imre E, Erel P, Ustay O. Empagliflozin Is More Effective In Reducing Microalbuminuria And Alt Levels Compared With Dapagliflozin: Real Life Experience. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020;16(1):59-67.
120. Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):44.
121. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
122. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. 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):2217-24.
123. Matthaai S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care*. 2015;38(3):365-72.
124. Yanai H, Hakoshima M, Adachi H, Kawaguchi A, Waragai Y, Harigae T, et al. Effects of Six Kinds of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters, and

Summarized Effect and Its Correlations With Baseline Data. *J Clin Med Res.* 2017;9(7):605-12.

125. Li J, Badve SV, Zhou Z, Rodgers A, Day R, Oh R, et al. The effects of canagliflozin on gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the CANVAS Program. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e220-e8.

126. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):458-62.

127. Cherney DZI, Cosentino F, Pratley RE, Dagogo-Jack S, Frederich R, Maldonado M, et al. The differential effects of ertugliflozin on glucosuria and natriuresis biomarkers: Prespecified analyses from VERTIS CV. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(6):1114-22.

128. Zhang L, Zhang F, Bai Y, Huang L, Zhong Y, Zhang X. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors on serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2024;12(1).

129. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2450-61.

130. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2429-32.