

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörü ve Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü İlaçların Kan Üre Düzeyi Üzerine Etkileri

Effects of Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Blood Urea Level

 Yakup Çelik¹,  Murat Dağdeviren²,  Derun Taner Ertuğrul²,  Esin Beyan³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 16 Şubat 2023

Kabul Tarihi/Accepted: 04 Kasım 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Aralık 2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Yakup Çelik,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
e mail: yakupcelik924@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Glukagon, salınımının sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü(SGLT2i) kullanımı ile arttığı, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü(DPP-4i) kullanımı ile azaldığı bilinmektedir. Glukagon üzerine farklı yönde etkileri göz önüne alınarak bu çalışmada, bu iki grup ilacı kullanan hastaların kan üre düzeylerini ve tahmini glomerüler filtrasyon hızını(eGFR) birlikte ele alarak değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: SGLT2i grubunda 109 ve DPP4i grubunda 111 olmak üzere 220 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların tedaviye başlamadan önce, tedaviden 1-3 ay sonra ve tedaviden 4-6 ay sonra yapılan kan testleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: SGLT2i grubunda kan üre düzeyinde, kreatinin ve eGFR 0., 1. ve 2. viziteler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. DPP-4i grubunda ise kan üre düzeyinde ve eGFR 0., 1. ve 2. viziteler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Kan üre düzeyinin SGLT2i kullanan hastalarda artarken, DPP-4i kullanan hastalarda değişmediği saptanmıştır. Bu ilaçları hem monoterapi hem de kombine tedavi olarak değerlendirmeye alan, aynı zamanda bu ilacı kullananlarda plazma glukagon seviyelerinin üre ile etkileşimini değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, kan üre nitrojeni, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü, tahmini glomerüler filtrasyon hızı, diyabetik nefropati, tip 2 diyabet

ABSTRACT

Aim: Glucagon is known that its secretion increases with the use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) and decreases with the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i). Considering the different effects on glucagon, in this study, it was aimed to evaluate the blood urea levels and estimated glomerular filtration rate in patients using these two groups of drugs together.

Methods: 220 patients, 109 in the SGLT2i group and 111 in the DPP4i group, were included in the study. Patients before the start of treatment, after treatment 1-3. month and 4-6. month after treatment blood tests were evaluated retrospectively.

Results: In the SGLT2i group, there was a statistically significant difference in blood urea level, creatinine and estimated glomerular filtration rate between visits 0, 1 and 2. In the DPP-4i group, there was no statistically significant difference in blood urea level and estimated glomerular filtration rate between visits 0, 1 and 2.

Conclusion: It was found that blood urea level increased in patients using SGLT2i, while it did not change in patients using DPP-4i. There is a need for prospective studies that evaluate these drugs as both monotherapy and combination therapy, and also evaluate the interaction of plasma glucagon levels with urea in those using this drug.

Key words: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, blood urea nitrogen, sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, estimated glomerular filtration rate, diabetic nephropathy, type 2 diabetes

Atıf yapmak için/ Cite this article as: Çelik Y, Dağdeviren M, Ertuğrul DT, Beyan E. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörü ve Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü İlaçların Kan Üre Düzeyi Üzerine Etkileri. Mev Med Sci. 2023;3(3): 102-108

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"



GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), temelde hiperglisemi ile karakterize ciddi mikro ve makrovasküler komplikasyonlara neden olabilen, kronik bir metabolik hastalıktır (1). Dünya çapında 2017 yılında 451 milyon (18-99 yaş) diyabetli kişi olduğu ve bunun 2045 yılına kadar 693 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (2). T2DM'nin en önemli komplikasyonlarından biri diyabetik nefropatidir. Bu durum son dönem böbrek yetmezliğinin en önde gelen sebebinin oluşturmaktadır (3). Diyabetin böbrek fonksiyonu üzerindeki zararlı etkilerini azaltabilecek yeni ilaçlar son on yıldır araştırmaların odağı haline gelmiştir (4). T2DM tedavisinde son dönemdeki en önemli gelişmelerden biri, kullanıma giren sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü (SGLT2i) grubu ilaçlardır. Bu grup ilaçların ana etki mekanizması; böbrek proksimal tübüldeki SGLT2 reseptörlerinin inhibisyonu yoluyla idrardan glukoz reabsorpsiyonunu azaltarak glukozun atılımını artırmaktır (5). Son dönemde yapılan çalışmalar bu grup ilaçların kan glukozunu düşürücü etkilerinin yanında belirgin renoprotektif etkilerinin de olduğunu göstermektedir (5-7). SGLT2i'lerinin renoprotektif etkilerini açıklamak için öne sürülen mekanizmalar olsa da bu etki tüm yönleriyle aydınlatılabilmemiş değildir.

Güçlü insülinotropik ve glukagonostatik aktiviteye sahip bir bağırsak hormonu olan glukagon benzeri peptid-1'in (GLP-1) inaktivasyonunu önleyen dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4i) de SGLT2i'den daha uzun süredir kullanılan T2DM'li hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir (8). Bununla birlikte, DPP-4i'lerinin diyabetik nefropati üzerine olan etkisine dair literatürdeki çalışmalarda fikir birliği sağlanamamıştır (9,10). Diyabetik nefropatinin erken dönemlerinde ortaya çıkan hiperfiltrasyondan sorumlu hormonlardan biri olarak gösterilen glukagonun kan düzeylerini SGLT2i'lerinin artırdığı ve DPP-4i'lerinin düşürdüğü bilinmektedir (8,11-16). Glukagonun plazma düzeyini ölçmede bazı zorluklar mevcuttur (11). Glukagon, üre sentezini ve atılımını düzenleyerek nitrojen son ürünlerinin uzaklaştırılmasında önemli rol oynamaktadır. Üre; daha az sıklıkla ölçülen diğer azotlu ve proteinle ilişkili atıklar için de genel bir belirteçtir. Protein katabolizmasıyla ortaya çıkan, uzun yıllar toksik olmadığı düşünülen ürenin artık hem kendi başına hem de proteinlerin karbamilasyonundan sorumlu siyanat oluşumuyla önemli toksisiteye sahip olduğu kabul edilmektedir (16).

SGLT2i ve DPP-4i'lerinin kan kreatinin düzeyleri ve proteinüri üzerindeki etkileri ile ilgili daha önce birçok çalışma yapılmasına rağmen, kan üre düzeyleri üzerine yapılan kısıtlı sayıda birbiriyle çelişen çalışma mevcuttur (17-21). Bu iki grup ilacı kullananlarda glukagon aktivitesi ve etkinliği üzerinden bu ilaçların farmakodinamisini ve diyabetin patofizyolojisini daha iyi anlamak adına kan

üre seviyeleri bize ışık tutabilir. İlaçların renoprotektif etki mekanizmalarının net olarak ortaya konulabilmesi için koruyucu ya da nefrotoksik rol oynayabilecek olası nedenlerin tüm yönleriyle ortaya konulmasını gereklidir. Bu iki grup ilacın glukagon üzerindeki ve su atılımındaki farklı yöndeki etkileri göz önüne alındığında, bu iki ilacın üre metabolizması üzerindeki etkisine doğrudan odaklanan hiçbir çalışmanın olmaması literatürde eksiklik oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, SGLT2i ve DPP-4i kullanan hastaların kan üre düzeylerini ve tahmini glomerüler filtrasyon hızını (Estimated Glomerular Filtration Range - eGFR) birlikte ele alarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Üçüncü basamak bir hastanenin iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniklerine Ocak 2016 ile Ocak 2019 tarihleri arasında ayakta başvuran, SGLT2i veya DPP-4i kullanan T2DM hastalar araştırmanın evrenini oluşturmaktadır. Hastane otomasyon sisteminden retrospektif tarama ile 2710 hasta tespit edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 220 hastanın 109'u sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü ve 111'i dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü grubunu oluşturmuştur.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; sağlık uygulama tebliğine (SUT) göre SGLT2i veya DPP-4i ilaç gruplarından birini başlayabilmek için gerekli olan metformin, sülfonilüre veya insülin tercihlerinden birini veya birkaçının kombinasyonunu kullanırken SGLT2i veya DPP-4i başlanan, 18 yaş ve üzeri T2DM hastası olmaktır. eGFR <60' un altında olan hastalar, SGLT2i veya DPP-4i' den birini kullanırken diğeri eklenen hastalar, SGLT2i veya DPP-4i başlanmadan önce tedavisinde pioglitazon veya GLP-1a grubu ilaçlar bulunan ve/veya vizitler esnasında bu ilaçlar eklenen hastalar, SGLT2i veya DPP-4i tedaviler başlanmadan önceki tedavileri olan metformin, sülfonilüre veya insülin gruplarından en az biri veya birkaçının kombinasyonlarından SGLT2i veya DPP4i ilaç eklendikten sonra kesilen veya bu gruplardan biri veya birkaçı eklenen hastalar, 6 aylık süreci kapsayan üç viziteden birden fazla vizitede kan üre düzeyinde eksiklik olan hastalar, idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği tespit edilen hastalar, tam kan sayımında lökosit sayısı 10.300 10³/μL' den yüksek saptanan hastalar ve çeşitli nedenlerle tedavilerini kestiği tespit edilen hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların, 0. vizit olarak SGLT2i veya DPP-4i başlatılmadan hemen önce bakılan; 1. vizit olarak tedavi eklendikten sonraki 1. ve 3. aylar arasında bakılan ve 2. vizit olarak 4. ile 6. aylar arasında bakılan kan testleri kaydedilmiştir. Açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin (HbA1c), kan üre düzeyleri, kan kreatinin ve eGFR düzeyleri çalışmanın bağımlı değişkenlerini oluşturmaktadır. Çalışmanın bağımlı değişkenlerinin üç vizite arasındaki

değişim durumu her iki grupta ayrı ayrı karşılaştırılmıştır.

Kan tahlilleri aynı laboratuvarında ve aynı cihaz ile çalışılmıştır. Biyokimyasal testlerden açlık kan şekeri, kan üre ve kreatinin düzeyleri fotometrik yöntemle çalışılmış ve Beckman Coulter (AU5800 model) cihazı ile ölçülmüştür. HbA1c, HPLC yöntemi ile çalışılmış ve Trinty Biote (Premier Hb9210 model) cihazı ile ölçülmüştür. Kullanılan cihazların referans aralıkları dikkate alınarak laboratuvar değerleri kaydedilmiştir. eGFR, Ulusal Böbrek Vakfı tarafından aşağıdaki şekilde ifade edilen Böbrek Hastalığında Diyet Basitleştirilmiş Modifikasyon (MDRD) kullanılarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows 23.0 (IBM SPSS inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogoro-Simirnov/

Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılıma uymayan verilerde medyan ve IQR (Inter quartile range) değerleri kullanılarak ifade edilmiştir. Normal dağılıma uyan sayılabilir verileri değerlendirmek için Student t-test, normal dağılıma uymayan sayılabilir verileri değerlendirmek için ise Wilcoxon rank-sum testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastane otomasyon sisteminden retrospektif taramayla tespit edilen hastalardan dâhil edilme ve dışlama kriterlerini karşılamadığı için çalışma dışı bırakılan 2490 hastanın çoğunluğunu 6 aylık süreçteki üç vizitede birden fazla kan üre seviyesinde eksiklik bulunan hastalar oluşturmaktadır (Bkz. Tablo 1).

Bu çalışmaya dahil edilen 220 hasta, SGLT2i ve DPP-4i kullanım durumlarına göre 2 gruba ayrılmıştır. Hastaların 109'u (76 kadın, 33 erkek) SGLT2i grubunu ve 111'i (72 kadın ve 39 erkek) DPP-4i grubunu oluşturmuştur. Gruplar arasında

Tablo 1. Çalışma Dışı Bırakılan Hastaların Sayıları ve Nedenleri

Nedenler	Sayı (n)	
	SGLT2i (n=1100)	DPP-4i (n=1390)
Kan Üre Düzeyi Ölçümlerinde Eksiklik Olması*	405	1122
SGLT2i'leri Ve DPP4i Birlikte Kullanımı	527	106
PİO /GLP1a'nın Tedavide Bulunması	97	51
Tedavide Değişiklik Yapılması**	47	21
eGFR<60 Olması	3	60
İdrar Yolu Enfeksiyonu Bulunması	7	12
Lökosit Sayısının 10.300 103/µL' den Yüksek Olması	11	12
Diğer***	3	6

Not : * 6 aylık süreçteki üç vizitede birden fazla üre düzeyinde eksiklik olması

**Önceki tedavilerinden metformin, metformin+sulfonylüre, metformin+insülin, metformin+sulfonylüre+insülin gruplarında biri veya birkaçı kesilen veya eklenen hastalar

***alerji, intolerans vb durumlar nedeniyle tedavisi kesintiye uğradığı tespit edilen veya malignite ve kronik karaciğer yetmezliği nedeniyle çalışma dışı bırakılan hastalar

Kısaltmalar: SGLT2i: sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü, DPP-4i: dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, PİO: pioglitazon, GLP-1a: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti, eGFR: Estimated Glomeruler Filtration Rate (tahmini glomerüler filtrasyon hızı)

Tablo 2. SGLT2i ve DPP-4i Grubunda Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Çalışmaya Dâhil Edildikleri Sürede Devam Eden Tedavilerinin Dağılımı

	SGLT2i (n=109)	DPP-4i (n=111)	p
Cinsiyet			
Kadın	76 (%51,4)	72 (%48,6)	
Erkek	33 (%45,8)	39 (%54,2)	AD*
Yaş	56 (IQR:13)	56 (IQR:14)	AD
Bazal Tedaviler			
Metformin	31	8	<0,001
Met+SU**	23	83	<0,001
Met+İnsülin***	53	18	<0,001
Met+SU+İnsülin****	2	2	AD
RB+-HT*****			
var	21 (%19,3)	33 (%29,7)	
yok	88 (%80,7)	78 (%70,3)	AD

Not: AD: anlamlı değil ($p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.) **met+SU: metformin+sulfonylüre, ***met+insülin: metformin+insülin, ****met+SU+insülin: metformin+sulfonylüre+insülin, *****RAAS blokörü+-hidroklotiyazid kullananlar

Tablo 3. SGLT2i Grubunda Çalışmanın Bağımlı Değişkenlerinin Viziteler Arası Karşılaştırılması

SGLT2i		0.VİZİT	1.VİZİT	2.VİZİT	P
AKŞ* (mg/dL)	Median IQR	182 137	144 58	140 65	AD**
HbA1c*** (%)	Median IQR	%9,1 %3,65	%7,2 %1,8	%7,4 %2,2	0,001
Üre (mg/dL)	Median IQR	27,8 10,49	30,0 8,54	30,0 15,29	0,042
Kreatinin (mg/dL)	Median IQR	0,79 0,13	0,75 0,17	0,78 0,18	0,039
eGFR (ml/dk)	Median IQR	86,23 26,09	89,71 26,09	88,73 25,19	0,039

*AKŞ: Açlık kan şekeri **AD: anlamlı değil (p <0,05 anlamlı kabul edildi.) ***HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin

Tablo 4. DPP-4i Grubunda Çalışmanın Bağımlı Değişkenlerinin Viziteler Arası Karşılaştırılması

DPP-4i		0.VİZİT	1.VİZİT	2.VİZİT	p
AKŞ* (mg/dL)	Median IQR	198 83	145 70	135 54	0,0001
HbA1c** (%)	Median IQR	%9,1 %2,25	%7,8 %1,3	%7,0 %1,88	0,001
Üre (mg/dL)	Median IQR	27,5 11,45	29,32 11,35	28,46 12,76	AD***
Kreatinin (mg/dL)	Median IQR	0,78 0,20	0,78 0,16	0,75 0,12	AD
eGFR (ml/dk)	Median IQR	89,62 26,09	90,20 21,94	91,09 21,36	AD

AKŞ: Açlık kan şekeri **HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin *** AD: anlamlı değil(p <0,05 anlamlı kabul edildi.)

yaş ve cinsiyet durumları bakımında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokleri + hidroklorotiyazid kullanan hasta oranları her iki grupta benzerdir (Bkz.Tablo2). SGLT2i grubunda, dapagliflozin alan 94 hasta ve empagliflozin alan 15 hasta; DPP-4i grubunda sitagliptin alan 41 hasta, vildagliptin alan 36 hasta ve linagliptin alan 34 hasta vardı.

SGLT2i grubunda 0., 1. ve 2. vizitlerdeki üre düzeyleri ve eGFR'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmışken (p=0,042; p=0,039), DPP-4i grubunda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. SGLT2i ve DPP-4i gruplarında 0., 1. ve 2. vizitlerde HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,01; p=0,0001) (Bkz Tablo 3,4). SGLT2i grubunda 0., 1. ve 2. vizitelerde açlık kan şekeri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamışken, DPP-4i grubunda 0., 1. ve 2. vizitelerde açlık kan şekeri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,001) (Bkz Tablo 3,4).

TARTIŞMA

T2DM'nin tedavisinde SGLT2i'ler ve DPP-4i'ler çok önemli bir yere sahiptir. Özellikle son dönemde ortaya çıkan renoprotektif özellikleri ilgi çekicidir. Bu çalışmada SGLT2i

ve DPP-4i grubu ilaçların glukagon üzerine farklı yönde etkileri göz önüne alınarak bu ilaçları kullanan hastaların kan üre düzeyleri, eGFR ve diyabet kontrol parametreleri üç ayrı vizite halinde karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada kan üre düzeylerinin, SGLT2i kullanan hastalarda artarken, DPP-4i kullanan hastalarda değişmediği saptanmıştır. Sha ve ark tarafından T2DM'li 36 hasta üzerinde yürütülen prospektif bir çalışmada, SGLT2i kanagliflozinin kan üre düzeyinde anlamlı artışa sebep olduğu saptanmıştır (22). Higashikawa ve ark. (23) tarafından T2DM'li ortalama yaşı 76 olan 69 Japon hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, SGLT2i tofogliflozin ile kan üre düzeyi/ kreatinin oranında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Sugiyama ve ark. (18) yaptığı bir çalışmada, SGLT2i (Dapa / Empa / Cana / Luseo / Tofogliflozin) kullanan eGFR <45 mL/dk olan 42 hasta T2DM hastası retrospektif olarak değerlendirilmiş ve bir yıl sonraki kan üre düzeyinin değişmediği saptanmıştır. Jian ve ark. (17) tarafından yürütülen SGLT2i dapagliflozin alan, ortalama başlangıç eGFR <45 mL/dk olan hastalar üzerinde prospektif bir çalışmada ise bir yıl sonunda kan üre seviyelerinin plasebo grubuna göre arttığı saptanmıştır. Literatürde DPP-4i'lerinin kan üre düzeyine etkisini değerlendiren klinik çalışmalar son derece kısıtlı olmakla

birlikte, SGLT-2'lerinin kan üre düzeyine etkileri konusunda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bu farklılık etnik, yaş ve eGFR düzeyleri farklı hasta popülasyonlarında yapılan çalışmalar olması durumuyla ilişkili olabilir. Hastaların kullandıkları diğer ilaçlar da bu noktada karıştırıcı faktör olarak rol oynamış olabilir. Bu çalışmada direkt kan üre düzeylerine odaklanılmış olması ve buna yönelik seçim kriterleri oluşturulması (örn; eGFR >60 mL/dk olan hastalar dâhil edilmesi, belirtilen harici ek antidiyabetik ajanlar (GLP-1a, pioglitazon) kullanan hastaların çalışmadan dışlanmış olması) ve diüretik kullanan hastalarda gruplar arası fark olmaması açısından çalışma, bu iki grup ilacın kan üre düzeylerine etkilerini anlama bakımından önem taşımaktadır.

Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibisyonu sonucunda plazma üre seviyesindeki artışla ilişkili olabilecek iki mekanizmadan birincisi; glukozüriye bağlı gerçekleşen osmotik diürez sonucunda tübüllerde osmotik dengeyi sağlamak için ürenin geri emilimindeki artıştır. İdrar konsantrasyonundaki artışın da ürenin fraksiyonel atılımını azalttığı bilinmektedir. Çünkü idrar akış hızı yavaşladığında daha fazla üre yeniden emilir (16). İkincil olası mekanizma ise, SGLT2 inhibisyonu sonucunda artan glukagon seviyelerinin üregezezi tetiklemesi ile meydana gelen plazma üre seviyesindeki artışın; her ne kadar glukagon, ürenin atılımında da etkili olmasına rağmen; birinci mekanizma ile beraber böbrekten üre itrahının azalmış olmasıdır. Glukagon üreten tümörleri (glukagonoma) olan hastalarda gözlemlendiği gibi hiperglukagoneminin şiddetli hipoaminoasidemi ve artan üre konsantrasyonları ile ilişkili olduğu bilinmektedir (11).

Bu çalışmada DPP-4'lerinin kreatinin ve dolayısıyla eGFR düzeylerinde anlamlı bir etkisi saptanamamıştır. Literatürde DPP-4'lerinin diyabetik nefropati üzerine etkilerini araştıran az sayıda klinik araştırma mevcuttur (24). SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus) çalışmasında DPP-4i saksagliptin ile albuminüride azalma gösterilmişse de eGFR ve serum kreatinininde değişiklik saptanamamıştır (25). MARLINA-2DM (Efficacy, Safety & Modification of Albuminuria in Type 2 Diabetes Subjects With Renal Disease With LINagliptin) çalışmasında idrar albumin-kreatinin oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiş ancak linagliptin ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla albuminüride azalma olmuştur (26). CARMELINA (Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk) çalışmasında, linagliptinin son dönem böbrek yetmezliğine gidişat ya da böbrek yetmezliğine bağlı ölümlerde anlamlı fark göstermediği, ancak albuminürinin ilerlemesini azalttığı bulunmuştur (27). Bazı hayvan deney çalışmalarında ise DPP-4'lerinin renoprotektif etki gösterdiği sonucu çıkarılmıştır. Choi ve ark. tarafından sisplatin ile

sisplatin ve DPP-4i gemigliptin verilen ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, hem sisplatin hem de gemigliptin verilen grupta diğer gruba kıyasla kan kreatinin ve üre düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir (28). Kamel ve ark. tarafından yine ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada renal iskemi ve reperfüzyon modeli oluşturularak kontrollere göre DPP-4i saksagliptin alan deneklerde azalmış kan üre ve kreatinin ile birlikte DPP-4i'lerin böbreğin histolojik yapısını ve işlevini geliştirdiği öne sürülmektedir (19). Literatürde DPP-4i'lerinin renal etkisi üzerinde fikir birliği bulunmamaktadır. DPP-4i'lerinin diyabetik nefropatideki renoprotektif etkisinin olup olmadığı netleştirilmesi için bu konuya odaklanmış daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada SGLT2i'lerinin eGFR ve kan kreatinin düzeyi üzerine olumlu etkisi olduğunu saptamıştır. EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) çalışmasında, empagliflozin'in yüksek kardiyovasküler riske sahip tip 2 diyabetiklerde nefropati insidansını veya kötüleşmesini plaseboya kıyasla azalttığını gösterilmiştir (29). CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) çalışması da canagliflozinin albuminürinin ilerlemesi açısından fayda sağlayabileceğini göstermiştir (30). DECLARE (Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) çalışmasında dapagliflozinin renal bileşikte (eGFR'de %40'tan fazla düşüş, 60 ml/dk/1,73 m² vücut yüzey alanının altına, yeni son dönem böbrek hastalığı veya renal veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm) bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir (31). CREDENCE (Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy) çalışması nefropatiyi birincil sonuç olarak ele almış, Tip 2 diyabet ve böbrek hastalığı olan canagliflozin alan hastalarda böbrek yetmezliği gelişme riski daha düşük olarak saptanmıştır (32). Jian ve ark. tarafından yürütülen prospektif bir çalışmada SGLT-2i dapagliflozinin GFR üzerine olumlu etkisi saptanmıştır (17). Bu çalışmada da aynı doğrultuda SGLT2 inhibitörlerinin böbrek üzerinde renoprotektif etkiye sahip olduğunu saptanmıştır.

Hiperglisemi; insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), nitrik oksit, vasküler endotelial büyüme faktörü, prostaglandin ve glukagon salınımıyla afferent arterioler dilatasyona neden olur. Diğer yandan hiperglisemi, SGLT2 reseptörü upregülasyonuna neden olur. Distal tübüllere dolayısıyla makula densaya sodyum geçişi azalır, afferent arteriolde vazodilatasyon ve neticesinde bazı glomerüler değişiklikler ortaya çıkar (10). SGLT2 inhibisyonuyla renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) bileşenlerinin aktivasyonunun, renal inflamasyon ve antioksidan enzim ekspresyonlarının azaldığı da gösterilmiştir (33). SGLT2i'ler, T2DM'de görülen glomerüler hiperfiltrasyonu tersine çevirmek için hızlı bir

etki göstererek eGFR'de kısa süreli bir düşme meydana getirir. İlerleyen dönemde glomerüllerin azalan iş yükü renoprotektif etki gösterebilmektedir. SGLT2'nin glukozüriden bağımsız bir şekilde müdahale etmesi üzerinde de durulmaktadır. SGLT2 ve NHE-3 (Na⁺ / H⁻ - değiştiricisi 3) proksimal tübülün ilk segmentlerinde fonksiyonel olarak iç içe geçmiştir. Diyabette sodyumun yeniden emilimine NHE-3' ün artan aktivitesi de sebep olur. NHE-3' ün deneysel olarak inhibisyonu SGLT2' nin ekspresyonunu baskılar. SGLT2'nin inhibisyonunun da NHE-3' ün aktivitesini etkileyerek glomerüler hiperfiltrasyonu iyileştirebileceği düşünölmektedir (34).

SGLT2'lerin renoprotektif etkileri, günümüzde hala aydınlatılmaya ihtiyaç duymaktadır. Üre metabolizmasında olduğu gibi, diyabetik nefropatinin patogeneğinde de önemli bir role sahip olan glukagonun, SGLT2i kullanımıyla salınımının arttığı bilinmektedir. Artan glukagon seviyeleri SGLT2'lerin renoprotektif özelliklerini zayıflatıyor olabilir. Bu nedenle SGLT2'lerinin, glukagon üzerinde ters yönde etki gösteren DPP-4i ile beraber kullanımının glukagon etkinliğini azaltabileceği düşünöncesi önem kazanmaktadır (33). Bu ilaçların beraber kullanımının renal etkilerini netleştirmek için yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

SGLT2i ve DPP4-i grubu ilaçların farklı düzeylerdeki faz çalışmaları Türkiyede de yürütölmüş olmakla birlikte SGLT2i çalışmalarında birincil ve ikincil sonlanım noktalarında üre düzeyi ve eGFR üzerine etki kronik böbrek hastalığı bulunmayan bireylerde değerlendirilmemiştir. Genetik, kültürel ve çevresel değişkenlerin, ilaç yanıtlarında farklılıklara neden olabileceği bilinmektedir (35). Son yıllarda DPP4-i'lerini ve SGLT2'i'lerini de bu açıdan ele alan çalışmalar da artmaktadır (36,37). Türkiyede, yüksek akraba evliliklerinin gen havuzuna etkisi düşünöldüğünde ilaç etkilerini değerlendirmenin ayrı bir öneme sahip olabileceği düşünölebilir. Bu çalışmanın sonuçları Türkiye popölasyonuna genellenemeyecek olsa da literatürdeki eksikliğin giderilmesine katkı sağlayacaktır. SUT kriterleri de düşünöldüğünde Türkiyede klinisyenin karşılaşacağı kullanım özelliklerine uygun olarak tasarlanması açısından da önem taşımaktadır.

Bu çalışma, retrospektif bir kohort çalışması olduğu için bu tip çalışmalarda görölebilen bazı kısıtlılıklara sahiptir. Bunlardan birincisi, çalışmanın kayıtlarla sınırlandırılmasıdır. Dolayısıyla bu çalışmadaki glukagon düzeyi değerlendirmeye alınamamıştır. İkincisi, kohort çalışmalarında izlem süresi uzadıka neden-sonuç ilişkilerinin dikkate alınmayan başka faktörlerden etkilenme olasılığıdır (38). Bu çalışmada üre düzeyini etkileyebilecek böbrek fonksiyonların bozukluğu göstergesi olması açısından eGFR<60 ml/dk altındaki hastalar çalışmaya dâhil edilmemiş ve çalışma süresi nispeten kısa tutulmuştur. Ancak üre düzeyini etkileyebilecek diğer faktörler açısından tam standardizasyonun sağlanamaması

çalışmanın limitasyonu olarak sayılabilir.

Sonuç olarak; kan üre düzeyinin SGLT2i kullanan hastalarda artarken, DPP-4i kullanan hastalarda değişmediği saptanmıştır. eGFR düzeyleri SGLT2i kullanan hastalarda artarken, DPP-4i kullanan hastalarda değişmemiştir. Bu ilaçları hem monoterapi hem de kombine tedavi olarak değerlendirmeye alan, aynı zamanda bu ilacı kullananlarda plazma glukagon seviyelerinin üre ile etkileşimini değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygun olarak yürütölmüştür. Bu çalışma retrospektif kohort çalışmasıdır. (Tarih: 27.03.2019 No: 2012-KAEK-15/876).

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Yakup Çelik, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

e-mail: yakupcelik924@gmail.com

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Diabetes overview. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 (erişim tarihi: 01.01.2023)
2. Choet NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-81.
3. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28(1):164-76.
4. Keri KC, Samji NS, Blumenthal S. Diabetic nephropathy: Newer therapeutic perspectives. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2018;8(4):200-7.
5. Pfeiffer AFH, Klein HH. Therapie des diabetes mellitus typ 2. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(5):69-82.
6. Verma S, Mazer CD, Fitchett D, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: Subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. *Diabetologia* 2018;61(8):1712-23.
7. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation* 2018;138(5):458-68.
8. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:389.
9. Bae JH, Park EG, Kim S, et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2019;9(1):80-92.
10. Lin YC, Chang YH, Yang SY, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(8):662-675.
11. Janah L, Kjeldsen S, Galsgaard KD, et al. Glucagon Receptor Signaling and Glucagon Resistance. *Int J Mol Sci* 2019;20(13):3314.
12. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(15):1845-55.

13. Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M, et al. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol Metab* 2019;19:1-12.
14. Lundkvist P, Pereira MJ, Kamble PG, et al. Glucagon Levels During Short-Term SGLT2 Inhibition Are Largely Regulated by Glucose Changes in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(1):193-201.
15. He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. *Clin Pharmacokinet* 2012;51(3):147-62.
16. Bankir L, Roussel R, Bouby N. Protein- and diabetes-induced glomerular hyperfiltration: Role of glucagon, vasopressin, and urea. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;309(1):F2-F23.
17. Jian X, Yang QL, Xiao S, et al. The effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on diabetic nephropathy and serum oxidized low-density lipoprotein levels. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(12):3994-9.
18. Sugiyama S, Jinnouchi H, Yoshida A, et al. Renoprotective effects of additional SGLT2 inhibitor therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease stages 3b-4: A real world report from a Japanese Specialized Diabetes Care Center. *J Clin Med Res* 2019;11(4):267-74.
19. Kamel NM, Abd El Fattah MA, El-Abhar HS, et al. Novel repair mechanisms in a renal ischaemia/reperfusion model: Subsequent saxagliptin treatment modulates the pro-angiogenic GLP-1/cAMP/VEGF, ANP/eNOS/NO, SDF-1 α /CXCR4, and Kim-1/STAT3/HIF-1 α /VEGF/Enos pathways. *Eur J Pharmacol* 2019;861:172620.
20. Tonneijck L, Smits MM, Muskit MHA, et al. Renal effects of DPP-4 inhibitor sitagliptin or GLP-1 receptor agonist liraglutide in overweight patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2042-50.
21. Samocha-Bonet D, Chisholm DJ, Gribble FM, et al. Glycemic effects and safety of L-glutamine supplementation with or without sitagliptin in type 2 diabetes patients-a randomized study. *PLoS One* 2014;9(11):e113366
22. Sha S, Polidori D, Heise T, et al. Effect of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(11):1087-95.
23. Higashikawa T, Ito T, Mizuno T, et al. The effects of 12-month administration of tofogliflozin on electrolytes and dehydration in mainly elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2018;46(12):5117-5126.
24. El Mouhayyar C, Riachy R, Khalil AB, et al. SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Agonists, and DPP-4 Inhibitors in Diabetes and Microvascular Complications: A Review. *Int J Endocrinol* 2020;2020:1762164.
25. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care* 2017;40(1):69-76.
26. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: the randomized MARLINA-T2D trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(11):1610-9.
27. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(1):69-79.
28. Choi SH, Leem J, Lee IK. Protective Effects of Gemigliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Mice. *Mediators Inflamm* 2017;2017:4139439.
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
30. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57.
31. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57.
32. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306.
33. Zou H, Zhou B, Xu G. SGLT2 inhibitors: A novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease [published correction appears in *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):38]. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):65.
34. Packer M. Mitigation of the Adverse Consequences of Nutrient Excess on the Kidney: A Unified Hypothesis to Explain the Renoprotective Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Am J Nephrol* 2020;51(4):289-93.
35. Balant LP, Balant-Gorgia EA. Cultural differences: Implications on drug therapy and global drug development. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38(2):47-52.
36. Ito Y, Ambe K, Hayase T, et al. Comparison of Efficacy of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors Between Japanese and Non-Japanese Patients: A Meta-Analysis. *Clin Transl Sci* 2020;13(3):498-508.
37. Goh LGH, Sun J, Ong BSK, et al. Real-world evaluation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for managing type 2 diabetes mellitus: A retrospective multi-ethnic cohort study. *J Diabetes Metab Disord* 2022;21(1):521-55.
38. Güven Tezcan S. *Temel epidemiyoloji*. 1st ed., Ankara, Hipokrat Kitapevi; 2017.