



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE SODYUM-GLUKOZ KO-
TRANSPORTER-2 İNHİBİTÖRLERİNİN (SGLT2i) KEMİK MİNERAL
DANSİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Büşra Neslişah ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIP 2 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN
KEMİK MİNERAL DENSİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Büşra Neslişah ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Soner CANDER

Bursa-2022

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Şekil Listesi.....	v
Tablo Listesi.....	vi
Özet.....	vii
İngilizce Özet.....	ix
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	4
Gereç ve Yöntem.....	25
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç.....	31
Kaynaklar.....	38
Teşekkür.....	43
Özgeçmiş.....	44

KISALTMALAR:

- 1.ST PG:** 1. Saat Plazma Glukozu
2.ST PG: 2. Saat Plazma Glukozu
3.ST PG: 3. Saat Plazma Glukozu
A1c: Glikozile Hemoglobin A1c (HbA1c)
ADA: Amerikan diyabet derneği
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
ALT: Alanin aminotransferaz
APG: Açlık plazma glukozu
BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired Fasting Glucose)
BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired Glucose Tolerance)
BKİ: Beden Kütle İndeksi
Ca: Kalsiyum
Deg: Degludec
DEPICT-1: Dapagliflozin Evaluation in Patients With Inadequately controlled type 1 diabetes
DKA: Diyabetik Ketoasidoz
DM: Diabetes Mellitus
DPP-4: Dipeptidil Peptidaz-4
DPP4-İ: Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri
FN BMD: Femur Neck(Boyun) Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu)
FN T: Femur Neck T Skoru
FN Z: Femur Neck Z Skoru
FT BMD: Femur Total Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu)
FT T: Femur Total T Skoru
FT Z: Femur Total Z Skoru
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı
GIP: Gastrik inhibitör peptit
GLN: Glinid Grubu İlaçlar

GLP-1: Glukagona Benzer Peptid-1 (Glucagon Like Peptid-1)
GLP-1A: Glukagona Benzer Peptid-1 Reseptör Agonistleri (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists)
HHD: Hiperglisemik Hiperosmolar Durum
IADPSG: Uluslararası Diyabetik gebelik Çalışma Grupları Derneği
IDF: Uluslar arası Diyabet Federasyonu
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (Insulin Like Growth Factor-1)
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KH: Karbonhidrat
KMY: Kemik mineral yoğunluğu (bmd)
KVH: Kardio vasküler hastalık
L1-4 BMD: Lomber Vertebra 1-4 Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu)
L1-4 T: Lomber Vertebra 1-4 T Skoru
L1-4 Z: Lomber Vertebra 1-4 Z Skoru
OAD: Oral Antidiyabetik İlaçlar (Oral Antidiabetic Drugs)
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
P: Fosfor
PG: Plazma Glukoz
PPG: Post Prandial Glukoz
PTH: Parathormon
SGLT2-i: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri
TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
Tip 1 DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus
Tip 2 DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması
TZD: Tiazolidindion
YRG: Yüksek Risk Grubu
UKPDS: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
WHO: World Health Organization / Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Diyabetin kronik komplikasyonları

Şekil-2: İnsülin kullanım alanları

Şekil-3: Osteoporoz sınıflandırması

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: Diyabet semptomları

Tablo-2: Diyabet tanısı

Tablo-3: ADA tarafından belirlenen prediyabet kriterleri

Tablo-4: Diyabetes mellitus etyolojik sınıflandırması

Tablo-5: Gestasyonel diyabet tanı kriterleri

Tablo-6: Diyabetli hastalarda glisemik hedefler

Tablo-7: Diyabetin acil durumları

Tablo-8: Diyabetik ketoasidoza yol açabilen hazırlayıcı faktörler

Tablo-9: DKA ve HHD tanı kriterleri ve sıvı elektrolit değişiklikleri

Tablo-10: Hiperosmolar hiperglisemik duruma hazırlayıcı faktörler

Tablo-11: İnsulin dışı antihiperglisemik ilaçlar

Tablo-12: SGLT-2 inhibitörlerinin yan etkileri

Tablo-13: SGLT-2 inhibitörlerinin kontrendikasyonları

Tablo-14: İnsulin çeşitleri

Tablo-15: DSÖ'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı

Tablo-16: Hastaların demografik özellikleri

Tablo-17: Hastaların komorbid hastalıkları

Tablo-18: SGLT-2 inhibitörleri öncesi hastaların tedavilere göre dağılımı

Tablo-19: Hastaların SGLT-2 inhibitörü 0. ay ve 6.ay bazal karakteristik laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Tablo-20: Hastaların SGLT-2 inhibitörü 0. ay ve 6.ay DEXA ölçümlerinin karşılaştırılması

ÖZET

Çalışmamızda osteoporoz için çok önemli risk faktörlerinden biri olan diyabetes mellitusun tedavisinde günümüzde sıkça kullanılmakta olan SGLT-2 inhibitörlerinin kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya, 2021 - 2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerinde tip 2 diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen hastalar arasından empagliflozin, dapagliflozin veya metformin + empagliflozin kombinasyonu başlanarak en az 6 ay takip edilen 35 hasta alındı. Bu hastaların tedaviye başlandıktan 1 hafta sonraki ve 6.ay verileri incelenerek demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar ve DEXA verileri kaydedildi. Başlangıç ve 6.ay değerleri karşılaştırılarak değerlendirme yapıldı.

Çalışmada medyan yaş 56,03 (39-75) yıl idi. Hastaların 27'si (%77.1) kadın, 8'i (%22,9) erkek idi. Başlangıç ve 6.ay değerleri incelendiğinde tüm hastalarda SGLT-2 inhibitörleri sonrası, literatür ile uyumlu şekilde HbA1c, açlık plazma glukozunda anlamlı azalma saptanırken, kreatinin değerinde anlamlı değişim izlenmemesine rağmen GFR değerinde hafif artış saptandı. Kalsiyum, parathormon, fosfor değerlerinde anlamlı değişim izlenmezken, 25-OH D vitamininde anlamlı bir artış saptandı (**p=0,006**). DEXA verilerine göre femur boyun BMD değeri, T ve Z skorlarında; femur total BMD değeri ve Z skorunda; lomber 1-4 vertebra total BMD değeri, T ve Z skorlarında anlamlı değişim saptanmadı. Literatürden farklı olarak DEXA verilerinde femur total T skorunda anlamlı hafif düşüş izlendi (**p=0,03**).

Literatürde SGLT-2 inhibitörleri ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörleri ile femur total T skorlarındaki hafif değişiklik dışında kemik mineral yoğunluğu değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Diyabet - osteoporoz ilişkisi gözönüne alındığında SGLT-2

inhibitörlerinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkilerini daha net ortaya koyabilmek için daha geniş serilerde yapılmış, prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: SGLT-2 inhibitörleri, osteoporoz, DEXA, kemik mineral yoğunluğu

SUMMARY

EFFECT OF SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER-2 INHIBITORS (SGLT2i) ON BONE MINERAL DENSITY IN TYPE-2 DIABETES MELLITUS TREATMENT

In our study, we aimed to investigate the effect of SGLT-2 inhibitors, which are frequently used in the treatment of diabetes mellitus and one of the most important risk factors for osteoporosis, on bone mineral density.

The study was conducted with the patients of the Department of Internal Medicine and the Department of Endocrinology and Metabolism at Bursa Uludağ University Faculty of Medicine between 2021 and 2022. 35 patients, who were followed up with the diagnosis of type 2 diabetes mellitus and commenced empagliflozin, dapagliflozin or metformin + empagliflozin combination, and subsequently followed up for at least 6 months, were included in the study. Demographic and clinical characteristics, laboratory, and DEXA data of these patients were recorded by examining the data 1 week after the commencement of treatment and in the 6th month. The evaluation was made by comparing the baseline and 6th-month values.

The median age in the study was 56,03 (39-75) years. Of the patients, 27 (77,1%) were female and 8 (22,9%) were male. When the baseline and 6th-month values were examined, there was a significant decrease in HbA1c and fasting plasma glucose in all patients after SGLT-2 inhibitors, in line with the literature. Although no significant change was observed in creatinine value, a slight increase was detected in the GFR value. While no significant change was observed in calcium, parathormone and phosphorus values, a significant increase was found in 25-OH vitamin D (**p=0,006**). There was no significant change in the femoral neck BMD value, T and Z scores, and femur total BMD value and Z score, and also lumbar 1-4 vertebra total BMD value, T and Z scores on DEXA. However, unlike the literature, a slight but significant decrease was observed at the femoral total T score on DEXA (p=0,03).

There are conflicting results in studies examining the relationship between SGLT-2 inhibitors and bone mineral density in the literature. In our study, no significant change was found in bone mineral density values, except for slight changes in femur total T scores with SGLT-2 inhibitors. Considering the relationship between diabetes mellitus and osteoporosis, prospective studies with larger series are needed to more clearly demonstrate the effects of SGLT-2 inhibitors on bone mineral density.

Keywords: SGLT-2 inhibitors, osteoporosis, DEXA, bone mineral density

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), tam veya kısmi insülin eksikliğine veya etkisizliğine bağlı oluşan uygunsuz hiperglisemi ile karakterize, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik ve birçok tıbbi sorun ve komplikasyona yol açan önemli bir metabolizma hastalığıdır (1).

Toplum için önemli bir halk sağlığı sorunu olan diyabet prevalansında devam eden küresel bir artış mevcuttur. Dünya genelinde 20-79 yaş arası 537 milyon erişkin birey diyabet ile yaşamakta olup; bu sayının 2030 yılında 643 milyona ve 2045 yılında 783 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (2).

Osteoporotik kırıklar için önemli bir risk faktörü olan diyabet ile osteoporoz ilişkisi arasında kompleks mekanizmalar rol oynamaktadır. Tip 1 DM'li hastalarda yapılan çalışmaların hepsinde olmasa da çoğunda kemik mineral yoğunluğunda (KMY) düşme saptanmıştır (3). Tip 2 DM'deki KMY değişiklikleri konusu tartışmalıdır. Yüksek, normal ve düşük saptanan çalışmalar vardır (4). Bununla birlikte tip 2 DM'li hastalardaki KMY değişiklikleri üzerine yapılan en büyük çalışmalardan biri olan Rotterdam çalışmasında, nondiyabetiklere oranla diyabetik hastalarda hem kalça hem de vertebralarda %3 oranında artmış KMY değerleri saptanmıştır (5). Başka bir çalışmada ise tip 2 DM'li hastaların KMY değerleri yüksek olmasına rağmen artmış kemik fraktürü riski taşıdıkları rapor edilmiştir (6). Popülasyon bazlı bir çalışmada tip 2 DM'li hastalarda hem vertebra hem kalçada artmış fraktür riski saptanmakla birlikte kemik mikromimarisindeki bozulmalar ve kemik kalitesinde azalma ile özellikle kalçadaki riskin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (7). Diyabetin kemiğe olumsuz etkilerinin olası mekanizmalarında hiperglisemiye sekonder gelişen hiperkalsiüri ve kalsiyumun intestinal emiliminin azalması ile oluşan negatif kalsiyum dengesi, diyabetik nefropati ile bozulan renal fonksiyon, fonksiyonel hipoparatiroidizm, D vitamini düşüklüğü, kollajende artmış ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE), kemik için anabolik hormon olan insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerindeki

eksikliklerin sonucu azalan kemik mineral yoğunluğu, obezite ve mikroanjyopati sorumlu tutulmaktadır (8,9).

İnsülin kemik açısından anabolik etkili hormon olsa da tedavi olarak kullanıldığında iskelet üzerindeki etkisi çalışmaların bazılarında düşme sıklığı ve fraktür riskinde artış yapması nedeniyle tartışmalıdır (10). Oral antidiyabetik ilaçlardan tiazolidinedion (TZD) grubu (PPAR-gamma agonisti) ilaçlardan olan pioglitazonun osteoblast farklılaşmasını azaltıp, adiposit farklılaşmasını artırarak, kemik döngü belirteçlerinde değişiklikler ve azalmış KMY ile kemik üzerine potansiyel zararlı etkilerinin olabileceği bildirilmektedir (11). Metformin veya sülfonilürenin ise fraktür riskini azaltabileceği konusunda çalışmalar mevcutken (10,11); GLP-1 agonistleri ve DPP-4 inhibitörlerinin GLP-1'in kemik üzerine olan potansiyel anabolik ve antirezorbtif etkileri ile kemik metabolizmasına faydalı olabileceği bildirilmektedir (11).

Dapagliflozin ve empagliflozin, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i) olarak adlandırılan, tip 2 diyabet tedavisi için onaylanmış bir antihiperglisemik ilaç sınıfından ülkemizde hali hazırda kullanım onayı olan ajanlardır. SGLT-2 inhibitörlerinin etki mekanizması, renal proksimal tubülüste glukoz reabsorbsiyonunu azaltmak ve idrar yolu ile glukoz atılımını arttırmaktır. İnsülin den bağımsız etki gösteren SGLT-2 inhibitörleri, metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında ve diğer birçok antidiyabetikle birlikte kullanılabilir (1).

YeYangli ve ark. 2019 yılındaki derlemede SGLT-2i grubundan kanagliflozin ve ertugliflozinin kemik rezorbsiyonunu artırabileceğinden bahsederken, dapagliflozin ve empagliflozinin kemik döngüsü üzerinde etkisinin olmayabileceğinden bahsetmektedir (12). Kemik döngüsü üzerine etkilerinde çelişkili sonuçlar mevcut olan SGLT-2 inhibitörlerinin özellikle yaşlı popülasyonda kısmi diüretik etki ile oluşan ortostatik hipotansiyonla postür dengesizliği ve düşme ile ilişkili olarak olası kırık gelişimiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Renal proximal tubulde sodyum/fosfat kotransportir sistemi ve SGLT-2 yi etkileyerek glukozürük etkiyle meydana gelen hiperkalsiüri ve hafif hiperfosfateminin sonucu negatif kalsiyum dengesi yaratarak

osteoporozaya yatkınlık ve kırık riskinde artışa sebep olabileceği bildirilmiştir (13).

Çalışmamızda; tip 2 DM tanısı ile takip edilmekte olup dapagliflozin, empagliflozin veya empagliflozin+metformin başlanan hastalarda; kemik mineral metabolizması üzerinde etkili olabilecek kalsiyum, fosfor, parathormon, 25-OH D vitamini değerleri ile kemik dansitometrisindeki (DEXA) femur boyun, femur total ve lomber 1-4 vertebraların BMD, T ve Z skorlarındaki 6 aylık değişimlerin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesini ve SGLT-2 inhibitörlerinin kemik dansitesi üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabetes Mellitus (DM), tam veya kısmi insülin eksikliğine veya etkisizliğine bağlı oluşan uygunsuz hiperglisemi ile karakterize, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik ve birçok tıbbi sorun ve komplikasyona yol açan önemli bir metabolizma hastalığıdır (1). Tablo-1'de diyabetin semptomlarından bahsedilmektedir.

Hiperglisemi ve ilişkili karbonhidrat, yağ ve protein metabolik işlev bozuklukları göz, böbrek, kalp, sinirler başta olmak üzere vücudun birçok organını etkileyerek işleyişi bozar. Diyabet retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara ve koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi makrovasküler komplikasyonlara neden olarak morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (11).

Tablo-1: Diyabet Semptomları (1)

Klasik semptomlar:	Daha az görülen semptomlar:
1-poliüri	1-bulanık görme
2-polidipsi	2- açıklanamayan kilo kaybı
3-polifaji veya iştahsızlık	3-inatçı infeksiyonlar
4-halsizlik, çabuk yorulma	4-tekrarlayan mantar infeksiyonları
5-ağız kuruluğu	5-kaşıntı
6-nöktüri	

2.2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Dünya genelinde 20-79 yaş arası 537 milyon erişkin birey DM tanısı ile yaşamakta olup; DM prevalansında devam eden küresel artış ile bu sayının 2030 yılında 643 milyona ve 2045 yılında 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (2). Bu dramatik artışta, değişen yaşam tarzı özellikleri ile birlikte artan obezite prevalansı önemli rol oynamaktadır (11). Ayrıca 541 milyon erişkinde bozulmuş glukoz toleransı mevcut olup, DM ve ilişkili hastalıklar nedeniyle 2021 yılında 6,7 milyon birey yaşamını kaybetmiştir (2).

Uluslararası Diyabet Federasyon (IDF) 2021 yılı verilerine göre Türkiye'de 9 milyon diyabetli birey mevcut olup, 2045 yılında bu sayının 13,4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Ülkemizde 20-79 yaş arası DM prevalansı %15,9 olarak kaydedilmiştir. Tanı almamış 3,7 milyon diyabetli erişkin olduğu tahmin edilmektedir (14).

2.3. Diyabetes Mellitusta Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo-2'de görülmektedir (15).

Tablo-2: Diyabet tanısı (1)

	AŞIKAR DM	İZOLE BAG	İZOLE BGT	BAG+ BGT	YRG
APG (≥ 8 ST AÇLIKTA)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 gr glukoz)	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥ 200 MG/DL + Diyabet Semptomları	-	-	-	-
HbA1C	$\geq \%6,5$ (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	$\%5,7-6,4$ (39-47 mmol/mol)

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. AşıkAR DM tanısı için 4 tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'izole BAG', 'izole BGT', 'BAG+BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

DM ilişkili semptom varlığında; açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu ve/veya HbA1c çalışılarak tanı konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının varlığı durumları dışında, tanının sonraki bir gün, aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Bu yöntemler ile aşıkAR diyabet tanısı konulamamış, fakat glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden bireylerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır (1).

DM tanı kriterleri ile aşıkAR diyabet tanısı konulamayan ancak kan glukoz düzeyi normalden yüksek olan hastalar için prediyabet terimi kullanılmakta olup, bu hastalar diyabete gidiş ve kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risklidirler (16). Amerikan Diyabet Derneği tarafından belirlenen prediyabet kriterleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Amerikan Diyabet Derneği Tarafından Belirlenen Prediyabet Kriterleri (16).

1-Açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl aralığında olması
2-OGTT 2.saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl aralığında olması
3-HbA1c değerinin %5,7-6,4 aralığında olması

2.4.Diyabetes Mellitusta Sınıflama:

Diyabet bilinen patolojik ve etyolojik mekanizmalara göre dört ana grupta sınıflanır: tip 1, tip2, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gdm) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak gruplandırılmaktadır (1). Tablo-4'te diyabetes mellitus etyolojik sınıflandırması yer almaktadır.

Tablo-4: Diyabetes mellitus etyolojik sınıflandırması (1)

1- tip 1 dm (genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta hücre yıkımı vardır)	
2- tip 2 dm (insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
3- gestasyonel diyabetes mellitus (gdm:gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla beraber düzelen diyabet formudur.)	
4- diğer spesifik diyabet tipleri:	
a) beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">- 20.kromozom ,hnf 4 a (mody1)- 7.Kromozom,glukokinaz(mody2)- 12.kromozom ,hnf 1 a (mody 3)- 13.kromozom, ipf-1 (mody 4)- 17.kromozom, hnf 1 b (mody 5)- 2. Kromozom,neurod1(mody 6)- 2. Kromozom,klf11 (mody 7)- 9. Kromozom,cel (mody 8)- 7. Kromozom, pax 4 (mody 9)- 11.kromozom, ins (mody 10)- 8. Kromozom,blk (mody 11) mitokondrial dna <ul style="list-style-type: none">- 11.kromozom, neonatal dm (ins,kir 6.2, Abcc8,kcnj11 mutasyonu)- 11.kromozom,kjn11(mody 13)- 3.kromozom,apll 11(mody 14)	d) endokrinopatiler <ul style="list-style-type: none">- Akromegali- Aldosteronoma- Cushing sendromu- Feokromasitoma- Glukagonoma- Hipertiroidi- Somatostatinoma e) ilaç veya kimyasal ajanlar <ul style="list-style-type: none">- beta adrenerjik agonistler- anti-viral ilaçlar- atipik antipsikotikler- diazoksid- fenitoin- glukokortikoidler- alfa interferon- nikotinik asid- pentamidin- proteaz inhibitörleri- tiazid grubu diüretikler- tiroid hormonu- vacor- statinler- diğerleri (transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) f) mimmun aracılıklı nadir diyabet formları <ul style="list-style-type: none">- anti-insulin reseptör antikoları- vacor- stiff-man sendromu- diğerleri g) diyabetle ilişkili genetik sendromlar <ul style="list-style-type: none">- alström sendromu- down sendromu- friedreich sendromu- huntington korea- klinefelter sendromu- laurence-moon-biedl sendromu- myotonik distrofi- porfiriya- prader willi sendromu- turner sendromu- wolfram (didmoad sendromu)- diğerleri h) enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">- konjenital rubella- sitomegalovirüs- koksaki b- diğerleri(adenovirus, kabakulak)

Hnf-1a:hepatosit nükleer faktör-1a; Mody1-11:gençlerdegörülen erişkin tipi diyabet formları 1-11(maturity onset diabetes of the young 1-11); Hnf 4a:hepatosit nükleer faktör-4a; Ip-1:insulin promotör faktör -1; Hnf-1b:hepatosit nükleer faktör-1b; Neurod1:nörojenik diferansiyasyon 1; Blk:beta lenfosit-spesifik kinaz; Dna:deoksiribonükleik asit; HIV:insan immün yetmezlik virüsü; Didmoad sendromu:diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık(deafness) ile seyreden sendrom(wolfroam sendromu); Klf11:kruppel like faktör 11; Cel:carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase); Pax-4:paired box4; Abcc8:atp-binding cassette c8 Konj11:potassium inwardly-rectifying channel j11

2.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenmesi ve ilerleyici β -hücre hasarının başlayarak plazma glukagonunun arttığı ve pankreatik beta hücresinin tüm insülinojenik uyarılara cevapsız kaldığı katabolik bir hastalıktır. Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise non-otoimmün β -hücre yıkımı söz konusudur. B-hücre rezervi %80-90 oranında azaldığında klinik diyabet semptomları ortaya çıkar (1).

Pankreatik adacık beta hücresi destrüksiyonu sonucu hastalar ketoasidoza meyilli olup insülin replasman gereksinimi duyarlar. Tip 1 diyabet klinik olarak akut başladığı için, tanı esnasında HbA1c yüksek olmayabilir. Bu sebeple tip 1 diyabet tanısında A1c'den ziyade akş yüksekliği dikkate alınmalıdır (1).

Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır (17).

Genellikle 30 yaşından önce başlayan tip 1 DM de okul öncesi (6 yaş civarı) , puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönem (20 yaş civarı) olmak üzere 3 pik gözlenir. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'latent otoimmün diyabet' (lada: latent autoimmune diabetes in adults) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bilinmektedir (17).

2.4.2.Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM diyabetin en yaygın şekli olup olguların büyük çoğunluğunda insülin direncine eşlik eden insülinin kompensatuvar sekresyon yetersizliği mevcuttur. İnsülin direnci mevcut olan tip 2 DM hastalarında tip 1 DM' den farklı olarak insülinin tam eksikliğinden ziyade rölatif eksikliği söz konusudur (18). Hücre- post reseptör düzeydeki defekte bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılmadığından ortaya çıkan hiperglisemi yavaş olarak gelişir ve genellikle asemptomatiktir, bu nedenle tip 2 DM tanı konulmadan sıklıkla yıllarca devam eder. Ancak hafif prezentasyona rağmen, bu hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar görülebilir.

Genellikle 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adölesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur ve genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m² olacak şekilde kiloludur (18). Çoğu hastada başlangıçta hiçbir semptom olmadığından hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları,tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.

2.4.3.Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelikte ortaya çıkan diyabetin araştırılması amacıyla gebeliğin 24-28. haftaları arasında tarama ve tanı amaçlı OGTT yapılması gestasyonel diyabetin erken tanısı için mutlaka gereklidir. Annede oluşan plazma glukoz yüksekliği zamanında tespit edilir ve hipergliseminin fetus üzerindeki zararlı

etkilerini engellemek için erken önlem alınabilir (19). Tablo-5'te GDM tanı kriterleri yer almaktadır.

Tablo-5: Gestasyonel diyabet tanı kriterleri (19)

		APG	1.ST PG	2.ST PG	3.ST PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 gr glukozlu test	-	≥ 140 mg/dl		
İkinci aşama	100 gr glukozlu test (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 155 mg/dl	≥ 140 mg/dl
Tek aşamalı test					
IADPSG kriterleri	75 gr glukozlu test (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 92 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 153 mg/dl	-

2.5. Diyabetli Hastalarda Glisemik Kontrol Hedefleri

Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıklar var ise ya da diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir. Bu durumda A1c hedefi %8,5'a kadar (69 mmol/mol) olabilir (1). Tablo-6'da diyabette glisemik hedefler belirtilmektedir.

Tablo-6: Glisemik Hedef (1)

	HEDEF	GEBELİKTE
A1c	≤ %7 (53 mmol/mol)	%6-6,5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	<95 mg/dl
1.ST PPG	-	<140 mg/dl (tercihen 120 mg/dl)
2.ST PPG	<160 mg/dl	< 120 mg/dl

2.6.Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet akut ve kronik olmak üzere mortalite ve morbiditeye neden olan komplikasyonlara yol açmaktadır.

2.6.1.Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetik aciller, takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen mortaliteye yol açabilmektedir. Tablo-7'de diyabetin acil durumları sınıflandırılmıştır.

Tablo-7: Diyabetin acil durumları (1)

1-Diyabetik Ketoasidoz (DKA)
2-Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)
3-Laktik Asidoz (LA)
4-Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde birbirine benzeyen iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyon ön plandaki sorundur (20). DKA' da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olurken HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. Laktik asidoz ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek tablodur (21).

Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, kullanılan antidiyabetik (insülin ve/veya oad) ilacın mutlak/göreceli fazlalığının veya hastanın ilaç uyumsuzluğunun bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır (22).

2.6.1.1.Diyabetik Ketoasidoz

Tip 1 diyabetli olgular diyabetik ketoasidoza daha meyilli olmakla birlikte, tip 2 diyabetli hastalar da katabolik stres yaratan akut hastalık durumlarında risk altındadır (20). Tablo-8' de diyabetik ketoasidoza yol açabilen başlıca hazırlayıcı faktörler yer almaktadır.

Tablo-8: Diyabetik ketoasidoza yol açabilen başlıca hazırlayıcı faktörler (1)

İnfeksiyonlar
Yeni başlayan tip 1 diyabet (%20-25 vakada)
İnsülin tedavisindeki hatalar (insülini kesme, doz atlama, doz yetersizliği, hatalı enjeksiyon tekniği, insülinin miadının geçmiş olması, insülin pompasının malfonksiyonu vb.)
Diyet sırasında yapılan hatalar
Serebrovasküler olaylar
Alkol
Pankreatit
Miyokard infarktüsü
Travma, yanık
Karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar (kortikosteroidler gibi)
Yeme bozuklukları (özellikle tekrarlayan DKA öyküsü olan tip 1 diyabetli genç kızlarda kilo alma korkusu, hipoglisemi korkusu)
Endokrinolojik sorunlar, örn: hipertiroidi, feokromositoma, akromegali...

Vakaların %25'inde DKA'nın nedeni belli değildir.

Son yıllarda oldukça sık kullanılmaya başlanan Sglt2-i kullanan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda kan glukoz seviyesi çok yükselmeden gelişen (öglisemik) DKA vakaları bildirilmiştir. Sglt2-i kullanan ve DKA belirtileri gösteren hastalar, kan glukoz düzeyi yüksek bulunmasa bile DKA yönünden değerlendirilmelidir (23).

Tablo-9'da DKA ve HHD tanı kriterleri ve sıvı-elektrolitlerdeki başlıca değişimler yer almaktadır.

Tablo-9: Diyabetik ketoasidozda ve hiperozmolar hiperglisemik durumda tanı kriterleri ve sıvı elektrolit değişiklikleri

PARAMETRE	DKA			HHD
	HAFİF	ORTA	CİDDİ	
Plazma glukoz (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
Arteriel pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Serum bikarbonat (meq/l)	15-18	10-15	<10	>15
İdrar ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum osmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı (mmol/l)	>10	>12	>12	Değişken
Mental durum	Uyanık	Uyanık/uykulu	Stupor /Koma	Stupor /Koma
Defisit değerleri				
Toplam su (L)	6			9
Su (ml/kg)	100			100-200
Na (mEq/kg)	7-10			5-13
Cl (mEq/kg)	3-5			5-15
K (mEq/kg)	3-5			4-6
PO4 (mmol/kg)	5-7			3-7
Mg (mEq/kg)	1-2			1-2
Ca (mEq/kg)	1-2			1-2

Anyon Gap Hesabı (mEq/L) = Na – (Cl + HCO₃)

Efektif Osmolalite = 2 x Na + Glukoz / 18 mOsm/kg

2.6.1.2-Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

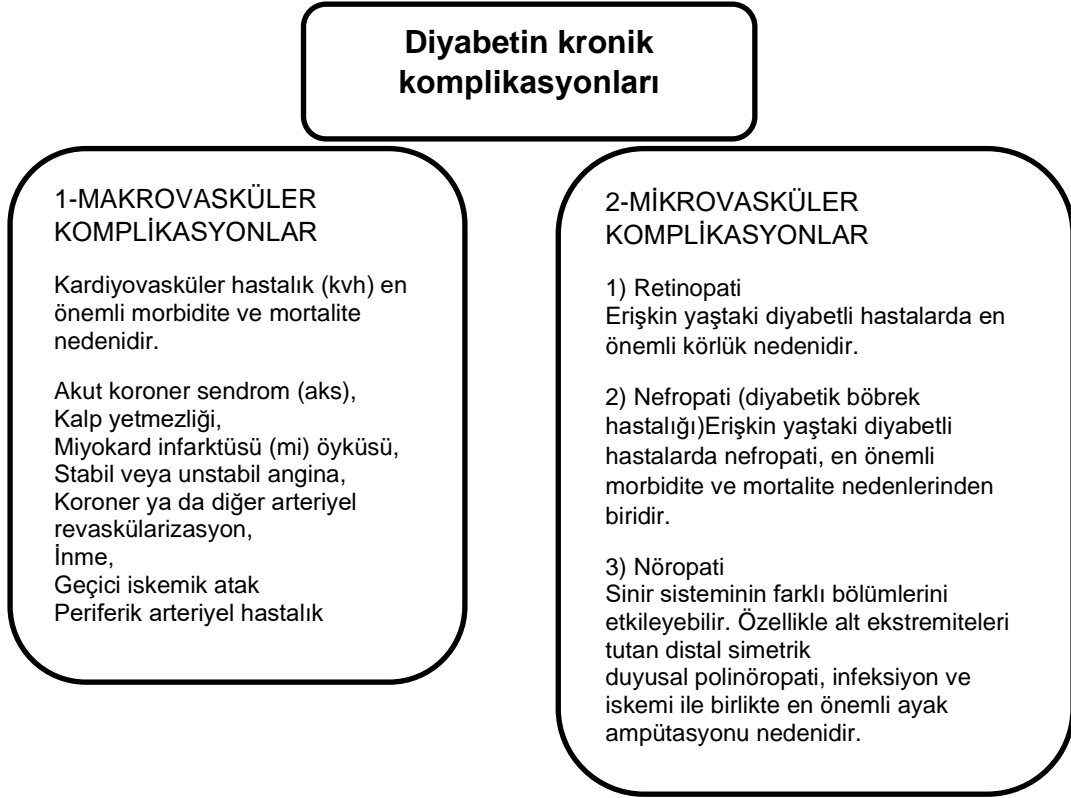
Diyabet nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık olarak %1'inde hhd mevcuttur. Plazma veya idrarda keton bileşiklerinin görülmemesi, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan kolaylıkla ayırt edilebilir ve tanı koyulabilir (24). Başlıca HHD' ye yol açabilecek hazırlayıcı faktörler Tablo-10'da yer almaktadır (1).

Tablo-10: Hazırlayıcı faktörler (1)

İnfeksiyonlar
Miyokard infarktüsü
Merkezi sinir sistemi hastalıkları (serebrovasküler olay)
Gastrointestinal sorunlar
Böbrek yetersizliği
Endokrin sistemin hastalıkları (hipertiroidi, akromegali vb.)
Kh toleransını bozan bazı ilaçlar
Bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması

2.6.2.Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabetin kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak Şekil-1’de görüldüğü üzere iki ana başlıkta toplanabilir.



Şekil-1: Diyabetin kronik komplikasyonları (1)

2.7. Diyabet Tedavisi

Diyabetik hastaların tedavisi, eğitim, beslenme, egzersiz, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların değerlendirilmesi, glisemik kontrol, kardiyovasküler ve diğer uzun vadeli risk faktörlerinin en aza indirilmesi ve insülin veya lipid metabolizması bozukluklarını alevlendirebilecek ilaçlardan kaçınılmasını içerir (25).

Temelde diyabet tedavisi; eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi şeklinde üç başlık altında yürütülmelidir.

2.7.1. Diyabetes Mellitusta Farmakolojik Tedavi

Diyabette farmakolojik tedavi diğer iki tedavi yöntemi ile birlikte glisemik kontrol sağlamanın önemli bir bileşenidir. Diyabetin medikal tedavisinde; insülin dışı antihiperглиsemik ilaçlar (oral antidiyabetik ve insülinmimetik) ilaçlar ve insülin tedavisi kullanılabilir.

2.7.1.1 İnsulin Dışı Antihiperглиsemik İlaçlar

İnsülin dışındaki antihiperглиsemik ilaçlar Tablo-11 de görüldüğü üzere 6 ana gruba ayrılmaktadır.

Tablo-11: İnsülin dışı antihiperглиsemik (oral antidiyabetik ve insülinmimetik) ilaçlar (1)

Biguanidler: Metformin
İnsülin Salgılatıcılar (Sekretogoglar): Sülfonilüre Ve Glinidler
Tiazolidindionlar : Pioglitazon
Alfa Glukozidaz İnhibitörleri: Akarboz
İnsülinmimetikler (İnkretin-Bazlı İlaçlar):Glp 1a Agonistleri Ve DPP-4 İnhibitörleri
Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler): Dapagliflozin ve Empagliflozin

2.7.1.1.1 Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler, Gliflozinler)

1835 yılında keşfedilen ilk SGLT inhibitörü, elma ağacının kabuğundan izole edilen, idrar çıkışını arttırdığı farkedilen “florizin” isimli maddedir (1). İnsülin den bağımsız olarak etki gösterdiklerinden metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilen ‘glukoretikler’ veya ‘gliflozinler’ diye de adlandırılan sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i), renal proksimal tubulusta SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır (1).

Glukoz homeostazi ve hiperglisemi kontrolünde böbreğin rolü üzerine son on yılda yapılan araştırma verileri ile dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin ve andertugliflozin gibi diğer spesifik SGLT2 inhibitörleri geliştirilmiştir (26).

SGLT-2; proksimal tubül hücreleri apikal membrandan 1:1 oranı ile aktif sodyum-glukoz ko-transportunun sağlandığı reseptördür (27). Ko-transporterlar, glomerüllerde günlük olarak filtrelenen glukozun neredeyse tamamını (375 mg/dk'ya kadar) reabsorbe edebilmektedir. Hiperglisemi durumunda, glukoz seviyeleri 200-250 mg/gl değerlerine ulaştığında, SGLT ailesi proteinleri doyunluğa yaklaşır, renal reabsorpsiyon kapasitesi aşılır ve bu durum aşırı filtrelenmiş glukozun renal atılımıyla sonuçlanır (26). Diyabetik bireylerde böbreğin bir adaptif yanıtı olarak, SGLT-2 ekspresyonu 3 kata kadar artabilmekte ve sağlıklı bireylere göre glukoz reabsorpsiyonunda %20 artış olmakta ve bu patofizyolojik değişiklik hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır (27). Dolayısıyla SGLT-2 inhibisyonu glukozüri, plazma glukoz seviyelerinde orta derecede azalma, kan basıncında ılımlı azalma ve glukozun atılımı nedeniyle hafif derecede kilo kaybı ile sonuçlanır. SGLT-2'nin bloke edilmesi ayrıca proksimal tubülüste sodyum reabsorpsiyonunun inhibisyonuna ve sonuç olarak daha yüksek idrar sodyum atılımına ve diürez artışına yol açar. Bu diüretik etki hafif derecededir, ancak aynı zamanda artan tubüler lümen glukoz konsantrasyonu osmotik bir etki yaratır ve osmotik

diüretiklerinkine benzer bir etki ile su ve sodyum atılımını artırır (28) ve sonuçta kan basıncı kontrolü de olumlu etkilenir.

SGLT-2 inhibitörleri; glukozürik etkileri plazma glukoz seviyesi ile korele olduğundan hipoglisemi riski düşük ilaçlar olup, tip 2 diyabetin her aşamasında kullanılabilirler. Hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo kaybı sağlanması, kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit seviyelerini ve albuminüriyi düşürmesi SGLT-2 inhibitörlerinin önemli avantajlarından (29).

Kardiyorenal avantajları nedeniyle SGLT inhibitörleri, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan veya yüksek riskli (Yaş \geq 55 olan, $>$ %50 karotis koroner veya alt ekstremitte arter stenozu, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi veya kronik böbrek hastalığı olan) hastalarda kullanımı tercih edilebilir (30). Tip 2 DM tedavisinde tercih edildiklerinde avantajları olduğu kadar Tablo-12'de gösterildiği üzere yan etkilere de yol açabilmektedir (29).

Tablo-12: SGLT-2 inhibitörlerinin yan etkileri (29)

Poliüri
Sıvı kaybı (loop diüretikleri kullananlarda ve yaşlı hastalarda dehidratasyon yönünden dikkatli olunmalıdır.
Hipotansiyon, baş dönmesi
Öglisemik ketoasidoz
Ldl-kolesterol düzeyinde hafif artış
Serum kreatinin düzeylerinde bir miktar (başlangıçta geçici olarak) artış
Kanagliflozin ile kırık ve alt ekstremitte ampütasyonuna yol açma
Genitoüriner infeksiyonlar
Fournier gangreni

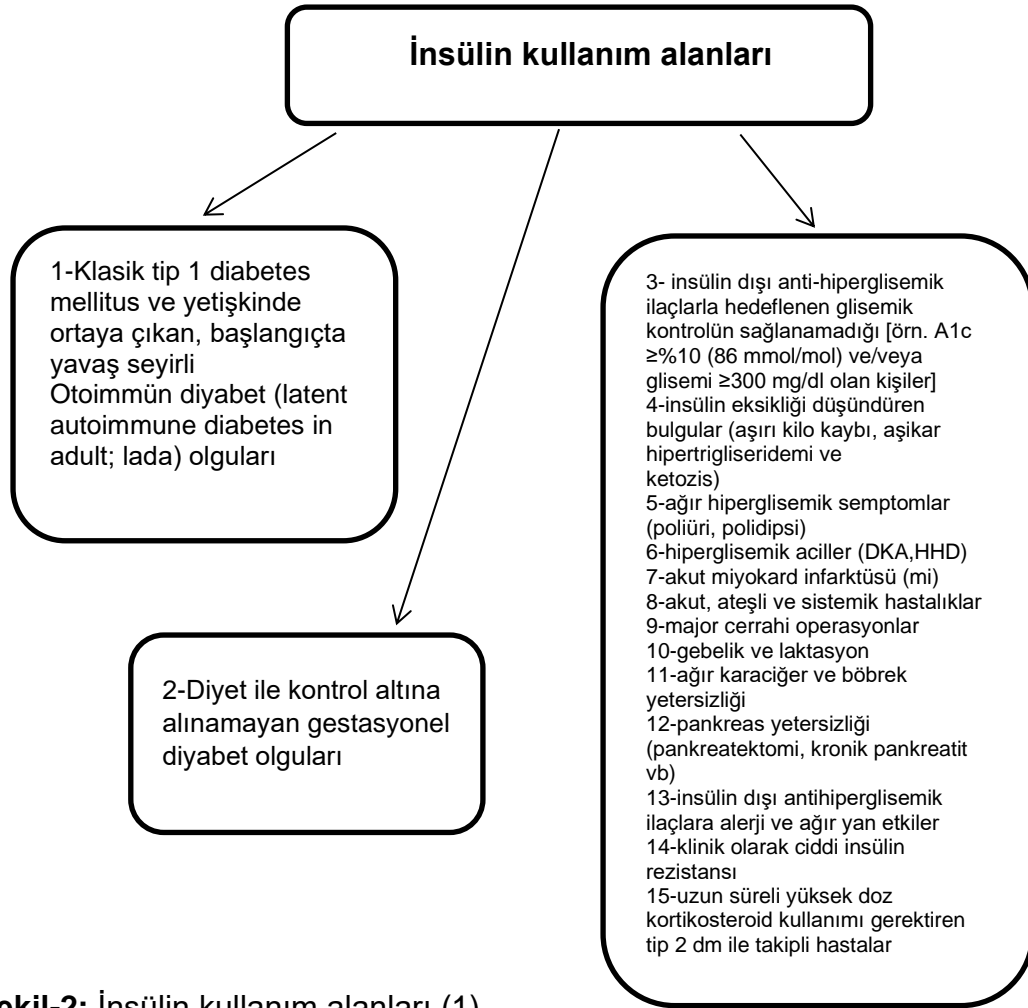
SglT-2 inhibitörlerinin kesin kontrendike olduğu durumlar Tablo-13'te gösterilmiştir (30).

Tablo-13: Sglt-2 inhibitörlerinin kontrendikasyonları

Empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin'in e-gfr <45 ml/dk (Türkiye'de dapagliflozin e-gfr <60 ml/ dk) olan tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir.
Tip 1 diyabet (çalışmalar sürmekle birlikte henüz endikasyon yoktur).
Gebelik ve laktasyon
Major cerrahi, ciddi hastalık veya infeksiyon durumları

2.7.1.2 İnsülin

Tip 1 ve 2 DM tedavisinde intravenöz/subkutan formları bulunan insülinin kullanım alanları Şekil-2'de gösterilmektedir.



Şekil-2: İnsülin kullanım alanları (1)

Tip 1 diyabette mevcut insülinopeni nedeniyle replasman tedavisi olarak kullanılan insülin, tip 2 diyabette ise bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi, gluko-lipotoksisitenin ortadan kaldırılması ve optimal glukoz kontrolü sağlanması için gereklidir (31). Başlıca etkisini; glukozun hücre içine girişini sağlayarak, glikojen depolanmasını artırarak, hepatik glukoz çıkışını baskılayarak, periferik ve hepatik insülin duyarlılığını artırarak, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe ederek gerçekleştirir.

Günümüz şartlarında diyabet tedavisinde kullanılan insülinlerin etki süre ve içeriklerine göre sınıflandırılması Tablo-14'te yer almaktadır.

Tablo- 14: İnsülin Çeşitleri (1)

1-Hızlı Etkili (Prandiyal İhtiyaca Yönelik)
- Lispro U100 & U200
- Biyobenzer İnsülin Lispro U100
- Glulisin, Aspart
- Çok Hızlı Etkili Aspart
- Regüler İnhaler İnsülin
Kısa Etkili (Prandiyal İhtiyaca Yönelik)
- Regüler U100
2-Orta Etkili (Bazal İhtiyaca Yönelik)
- Regüler U500, NPH
3-Uzun Etkili (Bazal İhtiyaca Yönelik)
- Detemir
- Glargin U100
- Biyobenzer İnsülin Glargin U100
- Glargin U300
- Degludec U100 & U200
Karışım
- NPH/Reg 70/30
- NPA/Asp 70/30
- NPL/Lis 75/25
- NPL/Lis 50/50
- NPA/Asp 50/50
- NPA/Asp 30/70
- Deg/Asp 70/30

2.8 Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz, kemik kütlesindeki azalma ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucu olarak kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır (32).

Osteoporozun en önemli komplikasyonu, kemik kırıkları olup, kırıklar ikincil birçok sağlık sorunları yaratabilmekte ve hatta ölümcül olabilirken, genelde kırık oluşuncaya kadar sessiz seyirlidir (33).

2.8.1 Osteoporozda Tanı Yöntemi

Osteoporoz tanısı için önerilen, kmy'nin dual x-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile ölçülmesidir. Osteoporoz tanısı için absorpsiyon teknikleri dışındaki kantitatif ultrasonografi, konvansiyonel komputere tomografi gibi yöntemlerin kullanılması, iskelet durumunu göstermeleri yönünden geçerlilikleri ispat edilmediğinden önerilmemektedir. Osteoporoz taranmasının amacı, fragilite kırığı riski taşıyan ve risk azaltılmasından fayda görecekt kişileri belirleyerek erken önlem alıp tedavi başlamaktır (32). DSÖ'ye göre osteoporoz tanı kriterleri Tablo-15' te yer almaktadır.

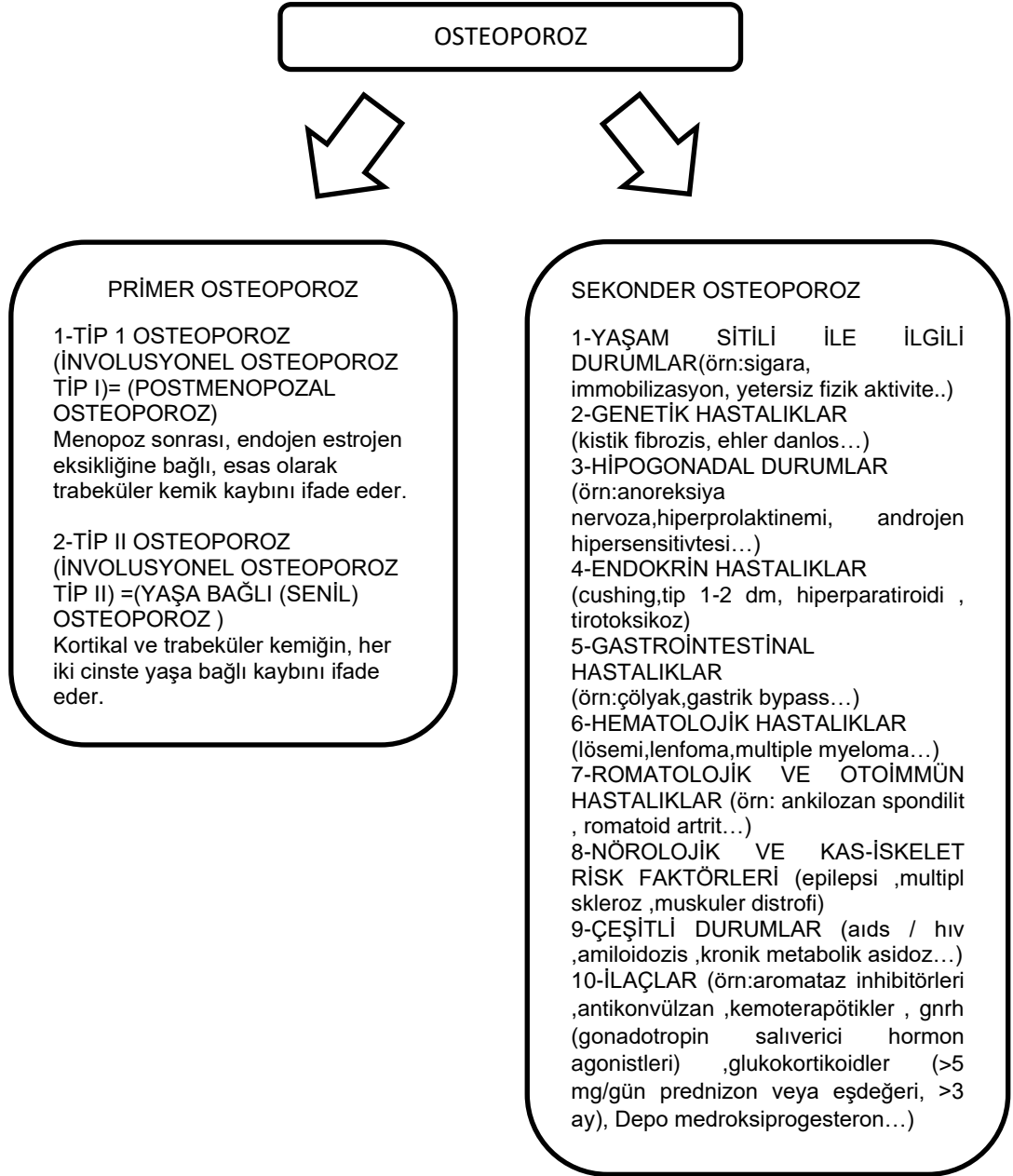
Tablo-15: Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı (34)

SINIFLAMA	KMY	T SKORU
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

DEXA ile kmy ölçümü sadece tanıda değil, kırık riskini belirlemede, farmakolojik tedaviye başlama kararında, tedavi monitörizasyonunda da faydalıdır (35). Kmy kemik gücü ile yakın ilişkilidir; prospektif çalışmalar kmy azalması ile kırık riskinin arttığını göstermiştir ve ilerideki olası kırık riskinin mükemmel bir göstergesidir (36).

2.8.2 Osteoporoz Sınıflandırması

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak Şekil-3'te sınıflandırılmıştır (32).



Şekil-3: Osteoporoz sınıflandırması (32)

2.9.Kemik Mineral Metabolizmasının Değerlendirilmesi

Kemik mineral yoğunluğu yaş, menopozal durum, yaşam tarzı, ilaçlar, hipogonadal durumlar, gastrointestinal emilim bozukluğu ile seyreden hastalıklar, diyabetes mellitus, obezite gibi birçok durumdan etkilenebilmektedir.

Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) değerlendirilmesinde laboratuvar olarak tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, PTH, 25(OH) D vitamini, ALT, ALP, kreatinin, total protein, albumin, TSH, FSH ölçümlerine yer verilmelidir. KMY'den bağımsız olarak tedavi edilmemiş hastalarda kırıkları, kemik kayıp hızını, tedavinin 3-6 ayında tekrarlanarak, hastanın tedaviye uyumunu saptamada, tedavi öncesi ve sonrasında KMY değişikliklerini, ilaca ara verilme ve tekrar başlama zamanını belirlemede kullanılabilmesine rağmen osteoporoz tanısında yeri olmayan kemik yıkım belirteçleri (Serum Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları (s-CTX), idrar N telopeptid (NTX)) ve kemik yapım belirteçleri (Serum kemik spesifik alkalen fosfatazı (BSAP), osteokalsin (OC), serum prokollajen tip I N propeptid (s-PINP)) her merkezde rutin olarak ölçülememektedir (37).

Kemik mineral metabolizması parametreleri ile ilgili yapılan çalışmalarda yaşla birlikte doğal bir fizyolojik süreç olarak hem kortikal hem de trabeküler kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir. DEXA maliyeti uygun, hızlı çalışılabilen, kolay ulaşılabilen ve ölçüm sırasında maruz kalınan radyasyon miktarı çok düşük olan görüntüleme yöntemi olup, klinik olarak önemli kemik bölgeleri olarak genelde lomber vertebra ve kalça ölçümleri hakkında bilgi vermektedir. DEXA'nın en önemli dezavantajı, çekim tekniğine ve alet kalibrasyonuna bağlı çekim hataları olabilmesidir. DEXA tekniği ile KMY alansal olarak ölçülür ve her santimetre kareye düşen mineral miktarını gram olarak ifade eder (g/cm²). Bu fizyolojik süreçten yola çıkılarak 50 yaş üstü erkekler ve postmenapozal kadınlar için geliştirilen T skoru (hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesi) tüm tıbbi disiplinlerde, kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde kolay ulaşılabilir ve güvenilir bir yol gösterici olarak kullanılmaktadır (38).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 04.03.2020 tarih ve 2020-4/15 no'lu kararı ile onay alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde dapagliflozin 10 mg/gün, empagliflozin 10 mg/gün ve empagliflozin 5 mg/ metformin 1000 mg dozda başlanmış ve en az 6 ay kullanmış olan 35 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların ad soyad, yaş, cinsiyet, diyabet süresi, dapagliflozin, empagliflozin, empagliflozin+metformin başlangıç tarihi, takip süresi (ay), komorbid hastalıkların varlığı (hipertansiyon, romatizmal hastalık, menapozal durum), dapagliflozin, empagliflozin, empagliflozin+metformin öncesi statin, insülin ve oral antidiyabetik kullanım varlığı, dapagliflozin, empagliflozin , empagliflozin+metformin başlangıcında yapılan vizitte alınmış olan ve en az 6 ay kullanım sonrasındaki tam kan sayımı, kreatinin, eGFR, elektrolit (Na,K,Cl), ALT, TSH, HbA1c , AKŞ ,Ca, P, PTH, 25-OH D vitamini gibi laboratuvar değerleri ile 1.hafta ve 6.ayda istenen DEXA ölçümleri kaydedilmiştir.

Hastaların kan örnekleri 10-12 saatlik açlık sonrası alınmış olup, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- En az 1 yıldan beri tip 2 diyabet tanısı olan,
- SGLT-2i başlanmış ve en az 24 hafta süre ile kullanmış olan,
- 18 yaşından büyük olan,
- Gebe olmayan,
- Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize girmeyen ya da böbrek

nakli olmayan

- Mevcutta bilinen osteoporozu olmayan,
- Osteoporoz nedeniyle herhangi ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Tip 1 diyabet tanısı olan,
- İlaç intoleransı/tedavi uyumsuzluğu nedeniyle 24 haftadan daha kısa süreli dapagliflozin, empagliflozin, empagliflozin+metformin kullanımı olan,
- 18 yaş altında olan,
- Gebe olan,
- Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren ya da renal transplant öyküsü olan
- Mevcutta bilinen osteoporozu olan,
- Osteoporoz nedeniyle mevcut ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. İstatistik Yöntem

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro – Wilk testi ile incelenmiştir. Test sonucuna değişkenler ortalama \pm standart sapma (minimum: maksimum) ya da medyan (minimum: maksimum) değerleri ile ifade edilmiş olup, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Laboratuvar ölçümlerinin ilaç başlangıç anı ve 6 aylık takip sonucunda elde edilen ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmalar ise Wilcoxon işaretli sıra testi ve eşleştirilmiş örneklem için -t testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya tip 2 DM tanısı olan ve SGLT-2 inhibitörü veya SGLT-2 inhibitörü-metformin kombinasyonu başlanmış olan 27'si (%77,1) kadın, 8'i (%22,9) erkek olmak üzere toplam 35 hasta dahil edildi. Bireylerin yaşları 39-75 arasında değişmekte olup; medyan yaş 56,03 idi. Diyabet süresi 1 ila 20 yıl arasında değişmekte olup medyan süre 7 yıldır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 16'da gösterilmiştir. Hastaların komorbid hastalıkları Tablo 17'de gösterilmiştir

Tablo 16: Hastaların demografik özellikleri

Tip2DM tanılı hasta (n=35)	
Yaş (yıl)	56,0 (39;75)
Cinsiyet	
Kadın (n,%)	27 (%77,1)
Erkek (n,%)	8 (%22,9)
Diyabet süresi (yıl)	7 (1-20)

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir

Tablo 17: Hastaların komorbid hastalıkları

n=35	
Hipertansiyon (n,%)	19 (%54,3)
Romatizmal hastalık (n,%)	2 (%5,7)
Postmenapozal durum (n,%)	22 (%62,9)

Hastalarda diyabete en sık eşlik eden komorbidite hipertansiyon olup, 19 hastada (%54,3) mevcuttu. Romatizmal hastalığı olan 2 (%5,7) hasta mevcuttu ve kadın hastaların 22 (%62,9)si postmenapozal dönemde idi.

Hastaların SGLT-2 inhibitörleri başlangıcından önce hali hazırda kullanmakta oldukları ilaçlar statin, insülin, metformin, sulfonilüre, pioglitazon, DPP-4 inhibitörü olarak sınıflandırıldı. 15 hastanın (%42,9) statin, 19

hastanın (%54,3) insülin, 28 hastanın (%80,0) metformin, 5 hastanın (%14,3) sulfonilüre, 1 hastanın (%2,9) pioglitazon, 13 hastanın ise (%37,1) DPP-4 inhibitörü kullandığı görüldü (Tablo-18).

Tablo 18: SGLT-2 inhibitörü öncesi hastaların tedavilere göre dağılımı

	n=35
OAD	32 (%91,4)
<i>Metformin</i>	28(%80,0)
<i>Sülfonilüre</i>	5 (%14,3)
<i>Thiazolidinedion</i>	1 (%2,9)
<i>DPP-4 İnhibitörleri</i>	13 (%37,1)
İnsülin	19 (%54,3)
İnsülin + OAD	16 (%45,7)
Statin	15 (%42,9)

SGLT-2 inhibitörü öncesi 32 (%91,4) hasta OAD kullanmakta, 19 (%54,3) hasta insülin tedavisi almakta, 16 (%45,7) hasta OAD ve insülin tedavisi almakta idi. 15 (%42,9) hasta statin kullanmaktaydı. OAD kullanan hastalardan 28 (%80,0) hastada metformin, 13 (%37,1) hastada DPP-4 inhibitörü, 5 (%14,3) hastada sülfonilüre, 1 (%2,9) hastada thiazolidinedion kullanımı mevcuttu.

Kemik mineral metabolizması üzerine etkisi olan laboratuvar ölçümlerinin SGLT-2 inhibitörü 1.hafta ve 6 ay sonrasına ait değerleri ve bu dönemler arasında yapılan karşılaştırmalar tablo-19 da verilmiştir.

Hastalarda SGLT-2 inhibitörü öncesi ve 6 ay sonrası kreatinin, TSH, kalsiyum, P, PTH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

SGLT-2 inhibitörü sonrası gfr ve 25-OH D vitamini değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi. Medyan açlık plazma glukozu SGLT-2 inhibitörü öncesi 164(96-505) mg/dl iken, SGLT-2 inhibitörü sonrası 129 (61-353) mg/dl olup, APG değerinde anlamlı azalma izlendi ($p<0,001$). SGLT-2 inhibitörü öncesi medyan HbA1c değeri %8,3 (5,9-14,4) iken; SGLT-2 inhibitörü

sonrası HbA1c medyan değeri %7,0 (5,2-13,7) olup, ilaç sonrası anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0,001).

Tablo-19: Hastaların SGLT-2 inhibitörü 1.hafta ve 6.ay bazal karakteristik laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

			P
	1.HAFTA	6.AY	
	<i>Medyan (minimum-maksimum)</i>		
TSH (mU/L)	1.40 (0,2-6,7)	1.50(0,13-5,8)	0.019
Glukoz (mg/dL)	164(96-505)	129(61-353)	0.00
Kreatinin (mg/dL)	0.81(0,64-1,3)	0.76(0,55-1,53)	0.08
GFR (ml/dk/1.73m2)	86(46-107)	90(38-116)	0.02
HbA1c (%)	8.3(5,9-14,4)	7.0(5,2-13,7)	0.00
Kalsiyum(Ca) (mg/dl)	9.1(8,4-11,2)	9.1(8,4-11,2)	0.77
Fosfor(P) (mg/dl)	3.5(1,8-5,5)	3.7(2,1-5,0)	0.49
PTH (ng/L)	64(29,5-165)	60(29,7-132,5)	0,76
25-OH D vitamini (µg/L)	14.9(4,5-35,4)	20(11,4-67,5)	0.006

Kemik mineral yoğunluğu için kullanılan DEXA ölçümlerindeki femur boyun, femur total ve lomber vertebra 1-4 BMD, T ve Z skor ölçümleri SGLT-2 inhibitörü 1.hafta ve 6 ay sonrasına ait değerleri ve bu dönemler arasında yapılan karşılaştırmalar Tablo-20 de verilmiştir.

Tablo-20: Hastaların SGLT-2 inhibitörü 1.hafta ve 6.ay DEXA değerlerinin karşılaştırılması

			P
	1.HAFTA	6.AY	
	<i>Medyan (minimum-maksimum)</i>		
FN BMD	0,79 (0,532-1,18)	0,79 (0,587-1,117)	0,75
FN T	-0,4(-2,9-3,1)	-0,7(-2,4-3,0)	0,09
FN Z	0,4(-1,3-3,5)	0,3(-1,0-3,5)	0,94
FT BMD	0,96(0,575-1,353)	0,929(0,710-1,334)	0,56
FT T	0 (2,1-3,4)	0,3(-1,9-3,2)	0,03
FT Z	0,6(0,6-3,7)	0,4(-0,8-3,6)	0,14
L1-4 BMD	0,98(0,59-1,24)	0,98(0,64-1,87)	0,49
L1-4 T	-0,6(4,1-1,4)	-0,5(-3,7-7,5)	0,44
L1-4 Z	0,5(2,6-2,1)	0,5(-2,2-8,8)	0,52

Hastalarda SGLT-2 inhibitörü öncesi ve sonrası DEXA ölçümlerindeki femur boyun BMD, T ve Z skoru, femur total BMD ve Z skoru ile lomber 1-4 vertebra BMD, T ve Z skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak femur total T skorunun 6.ay karşılaştırmalı değerlendirilmesinde 1.hafta T skoru medyan değeri 0 (2,1-3,4) iken 6.ayda -0,3 (-1,9-3,2) olarak istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (**p=0,03**).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetes Mellitus prevalansında küresel çapta devam eden bir artış mevcut olup, akut komplikasyonlarının yanı sıra kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile diyabet, yüksek maliyetli kronik bir hastalık ve toplum için önemli bir halk sağlığı sorunudur (2,14).

Dünya genelinde obezite artışına paralel olarak çocuk ve adolesanlarda DM prevalansı artmış olmakla birlikte (39), tip 2 diyabet klasik olarak orta ve ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmekte buna karşın giderek daha erken yaşlarda teşhis edilebilmektedir (40,41).

Bizim çalışmamızda hastaların cinsiyete göre dağılımında kadın hastaların sayısı daha fazla olup; 27 (%77,1) kadın hasta, 8 (%22,9) erkek hasta vardı. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) sonuçlarında da Türkiye'de kadınlarda erkeklere göre diyabetin daha yaygın olduğu ortaya konmuştur (43). Çalışmamızda diyabet süresi açısından erkekler ve kadınlar arasında kısmi fark olup medyan diyabet süresi sırası ile kadınlarda ve erkeklerde 7,5 (1-17) ve 10,4 (1-20) yıl idi.

Çalışmamızda diyabet süresi 1 ila 20 yıl arasında değişmekte olup ortalama diyabet süresi $8,26 \pm 5,84$ yıl idi. Hastaların HbA1c değerleri ise 5,9 ila 14,4 arasında değişmekte olup ortalama değer $8,3 \pm 2,2$ olarak saptandı.

Çalışmamızda SGLT-2i öncesi ve sonrası karşılaştırmalı değerlendirmede, açlık glukozu ve HbA1c değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. SGLT-2i öncesi medyan HbA1c değeri 8,3(5,9-14,4) iken; SGLT-2i sonrası HbA1c medyan değeri $7,0(5,2-13,7)$ olarak daha düşük saptandı ($p < 0,005$). Ji ve ark.'nın diyet ve egzersiz ile kontrol altına alınmış tip 2 diyabetli Asyalı, diyabet açısından ilaç naif hastalarda dapagliflozin monoterapisinin etkisinin değerlendirildiği çalışmalarında, 24. hafta kontrollerinde HbA1c değerinde plaseboya göre, dapagliflozin 5 mg ve 10 mg kullanan hastalarda anlamlı şekilde HbA1c düşüşü olduğu saptanmıştır. Ortalama HbA1c düşüşü plasebo, dapagliflozin 5 mg ve

dapagliflozin 10 mg kullanan hastalarda sırası ile %0,29, %1,04, %1,11 olarak saptanmıştır (47). Bu çalışmada açlık plazma glukozundaki değişim ise, plasebo, dapagliflozin 5 mg ve dapagliflozin 10 mg kullanan hastalarda sırası ile -2,5, -25,1, -31,6 mg/dl olarak saptanmıştır (47). Diyabet tedavisinde mevcut metformin tedavilerine 24 hafta süreyle plasebo veya 2,5, 5 ve 10 mg dapagliflozin eklenmesiyle, tedavi sonrasında hastaların HbA1c düzeyinde sırasıyla %0,16, %0,67, %0,70 ve %0,84 düşüş olduğu saptanmıştır (48).

Heise T. ve ark. empagliflozin ve plasebo grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında ortalama günlük plazma ve açlık plazma glukozu seviyelerinde ilaç başlangıcına göre anlamlı azalma saptamışlardır (49). Ferrannini ve ark. empagliflozin ile 12 hafta boyunca yaptıkları çalışmada günde 1 kez 5 mg, 10 mg, 25 mg başlanan hastaların başlangıç HbA1c ortalama \pm standart sapma seviyesi %7,9 \pm 0,8 iken 12 hafta sonra, empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda başlangıca göre HbA1c düzeyinde doza bağlı düşüşler sırasıyla 5 mg için %0,4, 10 mg için %0,5, 25 mg için ise %0,6 olup tüm dozlar için plaseboya karşı %0,1'lik üstünlük olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$) (50).

R. R Henry ve ark.'nın çalışmasında empagliflozin + metformin kombinasyon tedavisinin HbA1c düzeyinde 2,05, empagliflozin için 1,19 ve metformin için 1,35 ($p < 0,0001$) ile önemli ölçüde düşüş sağladığı, APG'yi azaltmada da monoterapiye göre istatistiksel olarak üstün olduğu saptanmıştır (51).

Literatürde SGLT-2 inhibitörlerinin renal etkileri üzerine de birçok çalışma mevcuttur. Dekkers ve ark.'nın dapagliflozinin glomeruler ve tubüler hasar belirteçlerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarında, dapagliflozinin plaseboya kıyasla albuminüride %42,5 oranında bir azalma sağlarken, eGFR'de de 5,2 ml/dk/1,73 m² azalmaya neden olduğu saptanmıştır ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Dapagliflozin sonrası eGFR düşüşü ilk haftalarda meydana gelmiştir. İlacın kesilmesinden 6 hafta sonraki kontrollerde ortalama eGFR 71 ml/dk/1,73 m² ölçülmüş olup, bu veri eGFR düşüşünün geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir (52).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli klinik bir çalışma olan DAPA-CKD çalışmasında da, 30 aylık takiplerde bazale göre eGFR değişimi plasebo ve dapagliflozin grubunda sırasıyla $3,79 \pm 0,11$ ml/dak/1,73 m² artış ve $2,86 \pm 0,11$ ml/dak/1,73 m² olarak düşüş saptanmıştır. Çalışmada ilk 2 hafta eGFR değeri dapagliflozin grubunda plaseboya göre belirgin azalmakta ($-3,97 \pm 0,15$ vs $-0,82 \pm 0,15$ ml/dak/1,73 m²) iken, sonrasında dapagliflozin grubunda eGFR’de düşme daha az olarak sonuçlanmıştır ($-1,67 \pm 0,11$ ve $-3,59 \pm 0,11$ ml/dak/1,73 m²). Gruplar arasındaki yıllık fark ise $1,92$ ml /dak/ 1,73 m² bulunmuştur (53).

EMPAREG, CANVAS ve DECLARE-TIMI gibi randomize kontrollü çalışmalar, Tip 2 DM hastalarında farklı SGLT2 inhibitörlerinin (EMPAREG’de empagliflozin, CANVAS’ta kanagliflozin ve DECLARE-TIMI’de dapagliflozin) glomerüler hiperfiltrasyon hızını ve albüminüriyi azalttığını göstermiştir (54). Farklı çalışmalarda; bu ajanların kullanımının başlangıcında gelişen geçici glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düşüşü ve takiben uzun vadede GFR değerinin yükselip ardından stabilize kalması onay işareti “check-mark sign” olarak adlandırılmıştır (55). GFR’deki tipik seyrin hem hiperfiltrasyonu olmayan diyabetli hastalarda hem de nondiyabetik glomerüler hastalığı olan bireylerde gözlenmesi, bunun sadece gliflozinlerin glisemik kontrolü iyileştirmesi nedeniyle olmadığını düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda da başlangıç medyan eGFR değeri $86(46-107)$ iken, SGLT-2i sonrası en az 24 haftalık kontrollerde eGFR değeri $90(38-116)$ olarak tespit edilmiş olup anlamlı bir artış saptanmıştır ($p=0,02$). Çalışma verilerimiz SGLT-2i ile GFR de uzun süreli olumsuz etki görülmediğini desteklemektedir.

Tip 2 DM’li hastaların KMY değerleri yüksek olmasına rağmen artmış kemik fraktürü riski taşıdıkları bildirilmiştir (6). Popülasyon bazlı bir çalışmada Tip 2 DM’li hastalarda hem vertebra hem de kalçada artmış fraktür riski saptanmış olmakla birlikte kemik mikromimarisindeki bozulma ve kemik kalitesinde azalma ile özellikle kalçadaki riskin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (7).

Literatürde SGLT-2 inhibitörlerinin kemik metabolizması üzerine etkilerinde kırık riskine dair çelişkili sonuçlar mevcuttur. Simeon I. Taylor’ın

yaptığı çalışmada bu ilaç grubunun kemik kırık riskini artırdığı raporlanmıştır (56) ve kırığın %51,1 ile en fazla kanagliflozinde, takiben %24,60 ile dapagliflozin ve %23,66 ile empagliflozinde olduğu bildirilmiştir (57). 55-80 yaş aralığındaki Tip 2 DM tanısı ile takip edilen hastalara kanagliflozin 300 mg/gün başlanarak 104 hafta süreyle gözlemlendiklerinde plaseboya kıyasla -%2,1'e karşı -%0,9 ile kanagliflozinin kalça kemiği toplam mineral yoğunluğu kaybını hızlandırdığı tespit edilmiştir (58). Bu nedenle kanagliflozin kardiovasküler değerlendirme çalışması CANVAS'ta (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) kanagliflozinin kemik kırık insidansında artışa yol açtığı ileri sürülmüştür (59). Başka bir çalışmada ise evre 2 kronik böbrek yetmezliği olan diyabetik hasta grubunda mevcut tedaviye dapagliflozin 10 mg/gün eklendiğinde hastaların %9,4'ünde kemik kırıkları gözlenirken, plasebo grupta kırık saptanmadığı gözlenmiştir (60).

Bu çalışmalara karşılık Xiaoyu Li. ve arkadaşlarının (61) 2019 yılında, 27 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını irdeleyerek yaptıkları ve SGLT-2 inhibitörlerinin kırık ve kemik mineral dansitometrisi üzerine etkilerinin incelendiği, meta analizlerinde SGLT-2 inhibitörlerinin kemik kırık riskini artırmadıklarını raporlamışlardır.

SGLT-2 inhibitörlerinin kemik metabolizması üzerine kemik kırığı oluşturabilecek çeşitli mekanizmalar ortaya atılmıştır. İlk olarak, renal proximal tubülde SGLT-2 yi etkileyerek kalsiyum homeostazisini bozup negatif kalsiyum dengesine yol açarak kemik metabolizmasını etkiledikleri ileri sürülmüştür. Bunun dışında SGLT-2 inhibitörlerinin fosfat emilimine katkı sağlayarak plazma fibroblast growth factor 23'ü (FGF-23) artırdığı gösterilmiştir. Artan FGF-23, plazma PTH seviyesini artırırken, 1,25 (OH)₂ D vitamini düzeylerini azaltmaktadır. Aktif D vitamininin azalması ve kararlı bir şekilde PTH yüksekliği kemik sağlığını kötü etkilemektedir. Üçüncü olarak ise, ilacın yan etkisi olarak karşımıza çıkan intravasküler volüm azalması sonucu gelişen postural/ortostatik hipotansiyon nedeniyle hastalar düşmeye daha çok meyillidirler. Teorik olarak SGLT-2 inhibitörleri kemik kırığı riskini artırma potansiyeline sahiptirler ancak daha önceki meta analizlerde bunu destekleyici bulgu saptanmamıştır (61).

Ye Yangli ve ark (12). 2019 yılında yayınladıkları sistematik derlemede SGLT-2 inhibitörlerinden kanagliflozin ve ertugliflozinin kemik rezorpsiyonunu artırabileceğinden bahsederken, dapagliflozin ve empagliflozinin kemik döngüsü üzerinde etkisinin olmayabileceğinden bahsetmektedir. Kanagliflozinle yapılan Bilezikian ve ark.'nın çift kör plasebo kontrollü faz 3 çalışmalarında, 12 haftalık takip sonunda kanagliflozinin kemik rezorpsiyon markırı olarak tanımlanan tip 1 kollajene bağlı çapraz telopeptitlerde (CTX) artışa yol açtığı ve bu artışın da kemiklerde rezorpsiyona neden olduğu düşünülmektedir (60). Buna karşılık dapagliflozin ve empagliflozin ile 50 ve 102 haftalık takiplerde, bu ilaçların kemik yapım-yıkım markırlarını etkilemedikleri saptanmıştır (62,63).

Tip 2 DM'li hastaların BMD değerlerinde değişme olmayabileceği gibi, hastaların bazılarında azalma ya da artma da saptanabilmektedir. Hastalar daha yüksek BMD değerine sahip olsalar bile tip 2 DM nedeniyle femur boynunda artan kırık riskiyle karşı karşıya olabilmektedir (64). Hastaların sahip oldukları insülin direnci düşük kemik döngüsüne yol açmaktayken, yüksek olan vücut kitle endeksi (BMI) yüksek BMD ile ilişkilendirilmiştir (65).

55-80 yaşları arasındaki 716 tip 2 DM hastasına başlanan kanagliflozin ile yapılan bir klinik çalışmada, 104 hafta boyunca kanagliflozin tedavisinin, femur boynu, lomber vertebra veya distal önkoldaki BMD değerlerinde değişime neden olmazken, total kalça BMD'sinde bir azalmaya neden olduğunu ve bu azalmanın %40'ından ilacın sağladığı kilo kaybının sorumlu olabileceği bunun yanı sıra tam olarak aydınlatılamasa da özellikle kadın hastalarda kanagliflozinin sebep olduğu östrodiol seviyelerindeki azalmanın da etken olabileceği belirtilmektedir (58).

Ljunggren Ö. ve ark. (62) tarafından yapılan çalışmada tip 2 DM tedavisinde en az 12 haftadır metformin kullanan ancak kan şekeri regülasyonu sağlanamamış olan 91 hastaya mevcut tedavilerine ek olarak 10 mg dapagliflozin eklenerek 50 hafta boyunca takip edilmiştir. Kemik yapım markırı olan prokollajen tip 1 N-terminal propeptid (P1NP) ve rezorpsiyon markırı olarak CTX değerleri ile birlikte lomber vertebra, femur boyun ve femur kalça BMD değerleri değerlendirilmiştir. Dapagliflozinin 50 haftalık

kullanımında herhangi bir kırık raporlanmadığı gibi, plasebo grupla karşılaştırıldığında P1NP, CTX veya BMD değerlerinde de bazal değerlere göre anlamlı ölçüde değişim saptanmamıştır.

Li X. ve ark. inceledikleri çalışmaların sadece 3'ünde SGLT-2 inhibitörlerinin BMD üzerine etkileri araştırılmış olup, bu çalışmalarda lomber vertebra (L1-4), femur boyun (FN), total kalça, distal önkolun BMD değerleri plasebo grupları ile karşılaştırılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat sadece 3 çalışmada ele alındığından yeterli genel bilgi sağlamamaktadır (61). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 35 hastada 6 aylık SGLT-2i kullanımında herhangi kırık öyküsü saptanmamıştır ancak DEXA ölçümlerinde femur total T skorunda anlamlı azalma görülmüştür.

SGLT-2 inhibitörlerinin renal tubülde yer alan sodyum glukoz kotransporter-2 yi selektif olarak inhibe ettiklerinde kalsiyum-fosfat dengesini ve bu sebeple de kemik mineral yoğunluğunu etkileyecekleri düşünülmektedir. Ancak yapılan ön klinik çalışmalarda plasebo grupla karşılaştırıldığında SGLT-2 inhibitörlerinin serumdaki kalsiyum ve D vitamini değerlerini değiştirmedikleri, az miktarda serum magnezyum, fosfat ve PTH düzeyini artırdıkları ortaya çıkmıştır (62). Bizim çalışmamızda da 6 aylık takipte serum kalsiyum, fosfor ve PTH değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmazken, serum 25-OH D vitamini değerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür (p=0,006). Ancak bu artışın tek başına SGLT-2i etkisine bağlanmasından ziyade toplumumuzda sık görülen D vitamini yetersizliğinin tedavi başlangıcında saptanarak D vitamini replasman tedavisine başlanmasıyla da alakalı olduğunu düşünebiliriz.

SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili kırık verileri daha çok kardiovasküler çalışmalardaki bildirimlere dayanmaktadır. SGLT-2 inhibitörlerinin kardiovasküler faydalarının araştırıldığı çalışmalardan CANVAS (canagliflozin cardiovascular assesment study) çalışmasında canagliflozinle tedavi edilen hastalarda kırık riskinde artış saptanırken, dapagliflozin ile yapılan DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin effect on cardiovascular events trial) ve empagliflozin ile yapılan EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 dm patients trial) çalışmalarında

plasebo grubuna kıyasla kırık riskinde anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir (66). Türkiye’de hali hazırda kullanılan dapagliflozin ve empagliflozin ile yaptığımız 35 hastalık 6 ay süren çalışmamızda da kırık saptanmamıştır.

Osteoporotik kırıklar için tip 2 DM önemli bir risk faktörüdür. Kırık riskini araştıran bir çalışma olan Rotterdam çalışmasında tip 2 DM’li hastalarda BMD değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı halde nonvertebral kırık insidanslarının 1.33 arttığı gösterilmiştir (67). Buradan çıkartılan sonuçla tip 2 DM’lilerdeki artan kırık riskinin BMD’den bağımsız olduğu düşünülmüştür. Artan kırık riskinde etkili olduğu düşünülen bazı öngörüler vardır. Bunlar arasında; ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) kemikte toplanarak kemiğin kalitesini düşürdüğü, insülin ve insülin-like growth faktör 1 (IGF-1), inkretinler ve gastrik inhibitör peptitin (GIP) kemik metabolizmasında önemli anabolik etkiye sahip olduklarından tip 2 DM’lilerde bu hormonlar veya etkileri ile ilgili değişikliklerin kemik yapımını etkilediği varsayıları sayılabilir (68). Tip 2 DM’li hastalarda ayrıca genelde serum D vitamini seviyeleri de düşük bulunmaktadır (69). Bizim çalışmamızda da ilaç başlangıç anında serum D vitamini seviyesi düşük olarak saptanmıştır. 6 aylık takipte replasmanla bu değer nispi yükselerek medyan değer 20 mg/dl (11,4 – 67,5) ye ulaştığı görülmüştür.

Sonuç olarak; çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde SGLT-2 inhibitörü kullanımı sonrasında kemik yoğunluğunda sadece bir bölgede (femur total T skor) hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Takip süresinin kısa ve hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuç SGLT-2 inhibitörlerinin kemik kırık riskini artırması ile ilişkilendirilebilecek kadar güçlü değildir. Bu sebeple daha geniş serilerde ve daha uzun takip süreli prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. TEMD, Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020.
2. Öcal EE, Önsüz MF. Diyabet Hastalığının Ekonomik Yükü. Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi. 2018;3(1), 24-31.
3. Râkel A, Sheehy O, Rahme E. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Metab 2008; 34:193-205.
4. Issa C, Zantout MS, Azar ST. Osteoporosis in men with diabetes mellitus. J Osteoporos 2011;2011:651867.
5. Van Daele PL, Stolk RP, Burger H, et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. Ann Intern Med 1995;122:409-14.
6. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:32-8.
7. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. J Bone Miner Res 2008;23:1334-42.
8. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. Osteoporos Int 2007;18:427-44.
9. Isidro ML, Ruano B. Bone disease in diabetes. Curr Diabetes Rev 2010;6:144-55.
10. Merlotti D, Gennari L, Dotta F, et al. Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010;20:683-90.
11. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview Avicenna J Med. 2020;10(4):174-188.
12. Ye Y, Zhao C, Liang J, et al. Effect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Bone Metabolism and Fracture Risk. Front. Pharmacol. 2019;9:1517.
13. Karahan I, Alp Ç, Güngüneş A. Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri Ortadoğu Tıp Dergisi 2018;10(3):381-85
14. WHO Global Report on Diabetes. Global Report on Diabetes. 2016;978: 6-86.
15. Dinççağ N. Up to Date on Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus iç hastalıkları Dergisi 2011;18:181-223.

16. Handelsman YH, et al. ADA. Diabetes Care. 2021;44(Suppl.1): 15-33
17. Ertem G, Ergün S, Özyazıcıoğlu N. "Tip 1 Diyabetli Çocuk Ve Adolesanlarda Metabolik Kontrol", YOBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi,2021;2(1) :28-37.
18. Emral R. Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisinde İnsülin Direnci Ve Beta Hücre Disfonksiyonu Dışında Kalan Sorunlar. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2015;8:15-20.
19. Coustan D. R., Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis;2015; 59 (9):1310-21.
20. Araz M. Treatment of Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State, Gaziantep Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2016;9(2):89-93.
21. Krzymień J, Karnafel W. Lactic acidosis in patients with diabetes. Pol Arch Med Wewn. 2013;123(3):91-7.
22. Freeland B. Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. Home Healthc Now. 2017; 35(8):414-19.
23. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. Clin Ther. 2016;38(12):2654-64.
24. Kawanishi K, Ishida T. Acute complications due to diabetes mellitus: Hyperosmolar nonketotic coma Nihon Rinsho. 2002;60(10):124-8.
25. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2021.
26. Khoo CM, Deerochanawong C, Chan SP. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in Asian patients with type 2 diabetes and kidney disease: An Asian perspective and expert recommendations. Diabetes Obes Metab. 2021;23(2):299-317.
27. Handelsman Y. Rationale for the Early Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes. Adv Ther. 2019;36(10):2567-86.
28. Tsushima Y, Lansang MC, Makin V. The role of SGLT-2 inhibitors in managing type 2 diabetes. Cleve Clin J Med. 2021;88(1):47-58.
29. Hussain M, Elahi A, Hussain A et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Attenuates Serum Uric Acid (SUA) Level in Patients with Type 2 Diabetes. J Diabetes Res. 2021;2021:9973862.
30. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. Biomed Res Int. 2017;2017:7839101.
31. Kamal AD, Dixon AN, Bain SC. Safety and side effects of the insulin analogues. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(1):131-43.

32. TEMD, Osteoporoz Ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, 2020.
33. Becheva M, Taneva D. Prevention and treatment of osteoporosis. *Pharmacia* 2020;67(4):181-85.
34. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. Geneva, World Health Organization, 1994; WHO Technical Report Series, No. 843.
35. Üstündağ N, Korkmaz M, Öksüzkaya A. et al. Osteoporozun Sınıflandırılması, Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Bir Dakikalık Osteoporoz Risk Testi. *Euras J Fam Med* 2013;2(3):101-14.
36. Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.
37. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis *Clin Chem Lab Med* 2011;49(8):1271–74.
38. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 164.
39. Arslanian S. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *Horm Res.* 2002;57 (1):19-28.
40. Song SH, Hardisty CA. Early onset type 2 diabetes mellitus: A harbinger for complications in later years-clinical observation from a secondary care cohort. *Qjm.* 2009;102(11):799-806.
41. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia.* 2021;64(2):275-87.
42. Duman TT, Aktas G, Atak BM, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *Afri Heal Sci.* 2019;19(1):1602-6.
43. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169–80.
44. Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med J.* 2021; 62(4):159-166.
45. Ohsugi M, Eiki J ichi, Iglay K, et al. Comorbidities and complications in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Retrospective analyses of J-DREAMS, an advanced electronic medical records database. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178:108845.

46. Wilding JPH, Woo V, Soler NG. Long term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin a randomised trial. *Ann Intern Med.* 2012;156 (6):405-15.
47. Ji L, Ma J, Li H, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naive asian patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin Ther* . 2014;36(1):84-100.
48. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. 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.
49. Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(7):613–21.
50. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt B, et al. A phase IIb, randomized, placebocontrolled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(8):721-8.
51. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2012;66(5):446-56.
52. Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(8):1988–93.
53. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
54. Wiviott SD, Raz I, Bonaca Mp, et al. DECLAIRE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57.
55. De Nicola L, Gabbai fB, Garofalo C, et al. Nephroprotection by SGLT2 inhibition: Back to the future? *J Clin Med.* 2020;9(7):2243.
56. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(1):8-10.
57. Zhao B, Shen J, Zhao J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors lead to fracture risk? A pharmacovigilance real-world study. *J Diabetes Investig.* 2021;12(8):1400-07.
58. Bilezikian JP. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:44-51.
59. Watts NB. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:157-166.

60. Kohan DE, Fioretto P, Tang W. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85:962-971.
61. Li X, Li T, Cheng Y, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; e3170.
62. Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin; diabetes, obesity and metabolism; 2012, volume 14 / no:11.
63. Kohler S, Zeller C, Iliev H. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of phase i–iii clinical trials. *Adv. Ther.* 34, 2017;1707-26.
64. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, et al. Diabetes and bone loss at the hip in older black and white adults. *J. Bone Miner. Res.* 20, 2005;596-603.
65. Laurent MR, Cook MJ, Gielen E, et al. Lower bone turnover and relative bone deficits in men with metabolic syndrome: a matter of insulin sensitivity? The European Male Ageing Study. *Osteoporos. Int.* 27, 2016;3227-37.
66. Erythropoulou-Kaltsidou A, Polychronopoulos G, Tziomalos K. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors and Fracture Risk. *Diabetes Ther.* 2020;11(1):7-14.
67. De Liefde II, van der Klift M, de Laet CEDH, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int.* 2005;16:1713-20.
68. Niu T, Rosen CJ. The insulin-like growth factor-I gene and osteoporosis: a critical appraisal. *Gene.* 2005;361:38-56.
69. Stoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, et al. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4:122-8.

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitim sürecimde usta çırak ilişkisi ile bilgi ve tecrübelerini aktararak bizleri yetiştiren, hekimlik sanatını sevdiren tıp fakültesi öğrenciliği sıralarından beri parçası olduğum Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki tüm değerli hocalarıma ve yandal araştırma görevlilerine,

Tezimin hazırlanma aşamasında sabır, ilgi, destek ve anlayışını esirgmeden bana yol gösteren, çok değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Soner Cander'e,

Bilgi, deneyim ve hoşgörüsü ile hekimlik ve hayat adına bana büyük katkıları olan kıymetli hocam Prof. Dr. Yavuz Pehlivan'a,

Zorlu asistanlık sürecinde birbirimize hep destek olduğumuz, ayrı hastanelere düşsek bile zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz değerli çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Aynur Kamburoğlu, Uzm. Dr. Duygu Yanık Yörük ve Uzm. Dr. Hatice Demirci Küçükelyas'a,

Sayırsız emek ve fedakarlıkla ben ve benim gibi birçok öğrenci yetiştirmiş, sevgi ve desteği ile her zaman arkamda olan, her şeyden önce iyi kalpli ve vicdanlı bir insan olmayı öğreten, evlatları olduğum için şükrettiğim; ilk öğretmenlerim canım annem Güler Güleç ve canım babam Bayram Güleç'e,

Dik duruşu, azmi ve kararlılığı ile sadece aynı mesleği değil hayatımı paylaşmaktan onur duyduğum, bu zorlu yollardaki en büyük destekçim ve yol göstericim olan biricik yol arkadaşım, canım eşim Opr. Dr. İbrahim Ethem Arslan'a,

Ve son olarak çalışma hayatıma kısa molalar vermeme neden olan dünyanın en güzel iki mucizesi canım kızım Mihrimah Arslan ve canım oğlum Kerem Arslan'a,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra Neslişah Arslan

Bursa-2022

ÖZGEÇMİŞ

29.09.1991 tarihinde Balıkesir’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Ankara’da tamamladım. 01.07.2016 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. Devlet hizmet yükümlülüğü kapsamında, mesleğe Nilüfer Toplum Sağlığı Merkezi’nde çalışarak başladım. 15.08.2017 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi Doktor olarak çalışmaya başladım. Evli ve 2 çocuk annesiyim.