



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

DAPAGLİFLOZİN KULLANAN DİYABETİK HASTALARDA  
ANTROPOMETRİK DEĞERLER, GLİSEMİK KONTROL PARAMETRELERİ  
VE LİPİD PROFİLİNDEKİ DEĞİŞİMİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Murat ÇALAPKULU

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



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

**DAPAGLİFLOZİN KULLANAN DİYABETİK HASTALARDA  
ANTROPOMETRİK DEĞERLER, GLİSEMİK KONTROL PARAMETRELERİ  
VE LİPİD PROFİLİNDEKİ DEĞİŞİMİN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**Dr. Murat ÇALAPKULU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Soner CANDER**

**BURSA – 2018**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet .....	iv
Giriş .....	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem .....	25
Bulgular.....	28
Tartışma ve Sonuç.....	37
Kaynaklar.....	45
Teşekkür.....	58
Özgeçmiş.....	59

## ÖZET

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tedavisinde amaç uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve mortalite hızını azaltmaktır. Diyabet tedavisinde glisemik kontrolü sağlamak amacıyla, tıbbi beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birçok antidiyabetik ilaçla kombine olarak farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır. Bunlara rağmen uygun tedavi oranları düşük olup yeni tedavilere ihtiyaç duyulabilmektedir. Dapagliflozin, SGLT-2 inhibisyonu ile üriner glukoz atılımını arttırarak etki gösteren yeni antidiyabetik ilaç grubunun bir üyesi olarak kullanıma girmiş bir antidiyabetik ilaçtır. Çalışmamızda dapagliflozinin glisemik kontrol, lipid profili ve antropometrik ölçümler üzerine etkilerinin gerçek yaşam verisi olarak retrospektif metodla incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 45-80 yaş arası, vücut kile indeksi  $> 20 \text{ kg/m}^2$  olan, HgbA1c düzeyi %6,5 ile %13 arasında olan 31 tip 2 DM hastası dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi başladıktan sonra üçüncü ve altıncı ayda olmak üzere toplamda 3 retrospektif muayene verisi kaydedilerek değerlendirme yapıldı.

Yaş ortalaması 57,39 ve ortalama diyabet süresi 11 yıl olan hastalarda dapagliflozin tedavisi ile HbA1c düzeyinde 3 ayda %0,9 ve 6 ayda %0,79 azalma, açlık kan şekerinde 3 ayda 41,1 mg/dl ve 6 ayda 42,1 mg/dl , tokluk kan şekerinde 3 ayda 86,3 mg/dl ve 6 ayda 74,2 mg/dl azalma saptandığı görüldü. Üç ve altıncı aylarda, hastaların vücut ağırlığında 3,3 kg ve 4,2 kg, vücut kitle endekslerinde  $1,3 \text{ kg/m}^2$  ve  $1,6 \text{ kg/m}^2$ , bel çevresinde 1,3 cm azalma saptandı. Hastaların lipid profillerinde altıncı ay değerlerinde anlamlı derecede olumlu değişim mevcuttu. Dehidratasyona bağlı olarak hemoglobin konsantrasyonlarında hafif derecede artış mevcuttu. Buna karşın tromboembolik olay, hipoglisemi atağı ve üriner infeksiyon tespit edilmedi.

Çalışma verilerimize göre dapagliflozin, diyabet tedavisinde glisemik kontrolde etkin olmasının yanı sıra kilo kaybı da sağlamakta ve lipid profiline

olumlu katkı sağlamaktadır. Güvenlik profili açısından da altı aylık kullanımda ciddi olumsuz bir etkisinin olmadığı ve iyi tolere edildiği gözlenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dapagliflozin, SGLT-2 inhibitörleri, kilo, HbA1c, bel çevresi.



## SUMMARY

### **Retrospective Analysis of Changes in the Glycemic Control Parameters, Lipid Profile and Antropometric Values in Diabetic Patients Using Dapagliflosine**

The aims of treatment in type 2 Diabetes Mellitus (DM) are to reduce long term complications, improve quality of life and decrease mortality rate. In the treatment of diabetes, pharmacologic therapies are applied in combination with many antidiabetic drugs with medical nutrition therapy and lifestyle changes to provide glycemic control. Nevertheless, the appropriate treatment rates are low and new treatments are needed. Dapagliflozin is an antidiabetic drug that has been used as a member of the new antidiabetic drug group that acts by inhibiting SGLT-2 and increasing urinary glucose excretion. In our study, the effects of dapagliflozin on glycemic control, lipid profile and anthropometric measurements were investigated retrospectively as real life data.

A total of thirty-one type 2 DM patients with HgbA1c level between 6,5% and 13%, between the ages of 45-80 years and whose body mass index was  $> 20 \text{ kg/m}^2$  were enrolled in the study. Three retrospective examination, one before treatment and others after three and six months of treatment were recorded. Data were evaluated as before treatment and post-treatment third and sixth month.

In patients with a mean age of 57,39 years and a mean duration of diabetes of 11 years, treatment with dapagliflozin reduced HbA1c levels by 0,9% at 3 months and 0,79% at 6 months. Fasting blood sugar decreased to 41,1 mg/dl in the third month and 42 mg/dl in the sixth month, postprandiyal glucose decreased 86,3 mg/dl in the third month and 74,2 mg/dl in the sixth month. In the third and sixth months, body weights decreased by 3,3 kg and 4,2 kg, body mass indexes decreased by  $1,3 \text{ kg/m}^2$  and  $1,6 \text{ kg/m}^2$  respectively. Similarly, it was observed that the waist circumference

decreased by 1,3 cm. There was a significant improvement in the lipid profiles of the patients at the sixth month. There was a mild increase in hemoglobin concentrations due to dehydration. However, thromboembolic events, hypoglycemia and urinary infection were not detected.

According to our data, dapagliflozine is effective in glyceimic control in the treatment of diabetes, as well as in weight loss and positive effects on lipid profile. In terms of safety profile, it is observed that there is no serious negative effect on the usage for 6 months and it is well tolerated.

**Keywords:** Dapagliflozin, SGLT-2 inhibitors, weight, Hb1Ac, waist circumference.



## GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği, insülinin etkilediği dokulardaki defektler ya da her ikisi nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinleri yeterince kullanamadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). Avrupa'da 20-79 yaş arasındaki diyabet prevalansının 2017 yılında %8,8 iken 2045 yılında %10,2 olacağı tahmin edilmektedir (2). Avrupa'da 2017 yılında 58 milyon diyabet hastası mevcut iken bu sayının 2045 yılında 66,7 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (2). 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm toplumun %9,3'ünün diyabet hastası olduğu ve diyabetik popülasyonun 29,81 milyona ulaştığı saptanmıştır (3). Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması (TURDEP-I) sonuçlarına göre Türkiye'de Eylül 1997 - Mart 1998 yılları arasında DM prevalansı %7,2 iken bu oran Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yürütülen TURDEP-II çalışmasında %13,7'ye ulaştığı gözlenmiştir. Son 12 yılda tüm önlemlere rağmen ülkemizde DM prevalansının yaklaşık 2 kat arttığı görülmektedir (4,5). Tip 2 diyabetliler, tüm diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır (3). Bu hastalarda gelişmiş olan kronik hiperglisemi diyabet nedeniyle oluşmuş olan retinopati, nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile ilişkilidir (6). Kilo kaybı, egzersiz, diyet kısıtlamaları gibi yaşam tarzı değişiklikleri Tip 2 DM hastalarının başlangıç tedavisinde yer alır (7). Yaşam tarzı değişiklikleri hastaların çoğunda yeterli olmaz ve farmakoterapi gerekir (7).

Böbrekler glukoneogenez yoluyla glukoz üreterek ve plazmadan süzülen glukozu reabsorbe ederek vücut glukozunu yükseltir (8). Glomerüler filtrattaki glukozun reabsorpsiyonu proksimal tübüllerde bulunan SGLT adı verilen taşıyıcılar ile olur (9). Glukoz reabsorpsiyonun %90'undan proksimal tübüllerde bulunan SGLT-2 sorumludur (10). SGLT-2'nin inhibe edilmesi glukozun böbreklerden geri emilimini azaltır ve idrar ile glukoz atılmasını artırarak plazma glukoz düzeyinin azalmasını sağlar (11). Dapagliflozin, 2012 yılında Avrupa Birliği'nde, 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde diyabet tedavisinde kullanılması için onaylanmış olan ilk SGLT-2 inhibitörü



ilaçtır (12). SGLT-2 inhibitörleri insülin etkisinden bağımsız yeni bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Özellikle aşırı kilolu ya da obez diyabetik hastaların tedavilerinde kilo kaybetirici özelliği olmasından dolayı fayda sağlamaktadır. Bazı çalışmalarda üriner enfeksiyon ve genital enfeksiyon ataklarında artış bildirilsede bu artışların uzun dönem etkisi belirlenmemiştir.

Bu çalışmada dapagliflozin kullanan hastalarda antropometrik değerler, glisemik kontrol parametreleri ve lipid profilindeki değişim retrospektif olarak değerlendirildi. Verileri tek merkezli gerçek yaşam çalışması verileri olarak elektronik dosyalar taranarak toplandı ve hastaların üçüncü ve altıncı aydaki takipleri değerlendirildi. Literatür incelendiği zaman ülkemizde dapagliflozin kullanımı ile ilgili az sayıda gerçek yaşam verisi ile yapılan çalışma olduğu görüldü. Bu çalışmanın ülkemizde, diyabet tedavisinde dapagliflozin kullanımının olumlu ve olumsuz etkileri hakkında fikir vermesi ve literatüre katkı sunması amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### 1.1. Diabetes Mellitusun Tanımı ve Sıklığı

Diabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği, insülinin etkilediği dokulardaki defektler sonucunda etkisizliği ya da her ikisi nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinleri yeterince kullanamadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). IDF (International Diabetes Federation) verilerine göre dünyada yaklaşık 425 milyon diyabet hastası vardır ve sağlık harcamalarının %12'si diyabet ve ilişkili durumlardan kaynaklanmaktadır. Diyabetli hastaların dörtte üçü düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamakta iken hastaların üçte ikisi kentsel alanlarda yaşamaktadır (2). IDF verilerine göre ülkemizde 6,5 milyonun üzerinde diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir (2). Türkiye'de Eylül 1997 - Mart 1998 yılında yapılan Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması (TURDEP-1) sonuçlarına göre DM prevalansı %7,2 ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı %6,7 olarak saptanmıştır (5). Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise DM sıklığı %13,7 olarak saptanmış olup TURDEP-1 çalışmasına göre diyabet hastalığının prevalansında %90'lık bir artış olduğu görülmektedir (4). Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içerisinde 5. sırada yer almaktadır (13,14). Bazı ülkelerde sağlık hizmeti harcamalarının %3-12'sini DM giderleri oluşturmaktadır (15).

### 1.2. Diabetes Mellitusun Tanısı ve Sınıflandırılması

Tip 2 DM yaygın olarak görülmesi ve aynı zamanda neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlardan dolayı günümüzde hala en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi olarak görülmektedir (16). Yakınmalar genellikle 45 yaş civarında başlar ve ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar çoğu zaman vardır (17). DM tanısı için tablo-1' de açıklanan

4 tanı kriterinden birisi olması yeterlidir. İzole bozulmuş açlık glukozu (BAG), izole bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve BAG + BGT için her iki kriterin bulunması şarttır (1). Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekmektedir (1).

**Tablo-1: DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (1)**

	<b>Aşık DM</b>	<b>İzole BAG</b>	<b>İzole BGT</b>	<b>BAG + BGT</b>	<b>DM Riski Yüksek</b>
<b>APG</b> (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
<b>OGTT 2.st PG</b> (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
<b>Rastgele PG</b>	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları				
<b>A1C</b>	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)				%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

**Tablo-2: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (18)**

<p><b><u>I. Tip 1 DM</u></b> A- İmmün aracılı B- İdiyopatik</p> <p><b><u>II. Tip 2 diyabet</u></b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)</p> <p><b><u>III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</u></b> (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)</p> <p><b><u>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</u></b> A- Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt B- İnsülin etkisinde genetik defekt C- Egzokrin pankreas hastalıkları D- Endokrinopatiler E- İlaç veya kimyasal ajanlar F- Enfeksiyonlar G- İmmün aracılı nadir diyabet formları H- DM ile ilişkili diğer genetik bozukluklar</p>
---

Tablo-2'de özetlenen dört tip DM formu vardır. Bunlardan tip 1 DM, tip 2 DM ve GDM primer diyabet formları olarak bilinir. Diğer spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formları olarak bilinir.

Tip 1 DM immün aracılı olan tip 1A ve immün aracılı olmayan tip 1B diyabet olarak ikiye ayrılır (19). İmmün formunda b-hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1 DM genelde 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adölesan dönemde (20 yaş civarı) olmak üzere 3 pik görülür. Son 20 yılda daha ileri yaşlarda görülebilen latent otoimmün diyabet (LADA: latent otoimmün diabetes of adult) formu görülebilmektedir (1,20-22). Tip 1 DM'de hiperglisemi semptomları (ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri gibi) aniden ortaya çıkar ve hastalar genelde zayıf ya da normal kilodadır (23). Tip 1 DM'lu hastalar diyabetik ketoasidoza daha yatkındır (24,58).

Tip 2 DM insülin direnci ya da insülin sekresyonunda azalma nedenli gelişebilir (25). Genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar ama artan obezite prevalansı nedeniyle son yıllarda çocukluk ve adölesan çağlarda tip 2 DM vakaları görülmeye başlanmıştır (26,27). Ailede tip 2 DM hastalığının olması risk faktörüdür ve hastalığın genetik yatkınlığı olduğunu gösterir (28). Semptomlar sinsi başlangıçlıdır (1). Tip 2 DM olan hastalar tip 1 DM'tan farklı olarak sıklıkla kiloludurlar ve başlangıçta ketoasidoza daha az yatkındırlar (24,58).

Gestasyonel DM gebelikte tanısı konan glukoz tolerans bozukluğunu ifade etmektedir. Gebelerde sık görülen metabolik bir bozukluktur ve hem gebelerde hem fetüste önemli sakatlık ve ölüm sebebidir (29). GDM denilebilmesi için gebelik sırasında tanı alması ve gebelik sonrasında düzelmesi gerekir. Gebelik sonrası devam ediyorsa bu durum tanı konulmamış tip 2 DM ile açıklanır (29).

### **1.3. Tip 2 Diabetes Mellitusun Fizyopatolojisi**

Tip 2 DM genetik ve çevresel bir çok faktör nedeniyle insülin sekresyonunda bozulma ya da insülinin etkilediği dokularda defekt nedeniyle

insülin etkilerine direnç gelişmesi sonucu oluşmaktadır (30). Tip 2 DM gelişiminde en erken görülen işlev bozuklukları glukozun hücre içine alımında azalma olması veya insülin direncidir. Glukozun hücre içine alımında azalma olması insülin duyarlılığında da azalmaya yol açmaktadır (31,32). Cinsiyet, yaş, etnik köken, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, fiziksel aktivite, kan basıncı, sigara, ailede diyabet hastalığı öyküsü ve iskemik kalp hastalığı gibi birçok faktör insülin duyarlılığını etkilemektedir (32).

Açlık plazma glukozu düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyleri de değişkenlik gösterir ve sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artar. Açlık plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl düzeyini geçince beta hücreleri insülin salınımını daha fazla artıramaz ve insülin salınımı azalır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz üretimi artmaya başlar (33).

Tip 2 DM hiperglisemiye birden çok fizyopatolojik bozukluk katkıda bulunmaktadır. 2009 yılında DeFronzo tarafından yayınlanan bir makalede bu fizyopatolojik olaylar uğursuz sekizli olarak adlandırılmıştır. Bunlar aşağıda sekiz maddede özetlenmiştir (8).

1-) Kas dokusunda insülin direncine bağlı olarak glukoz alımının ve kullanımının azalması

2-) Yağ dokusunda insülin direncine bağlı olarak artmış lipoliz ve yağ dokusundan insülin direncini etkileyen adipositokinlerin salınımı

3-) Pankreas adacık beta hücre disfonksiyonuna bağlı insülin sekresyonunda bozulma

4-) Pankreas adacık alfa hücrelerinde hiperplazi ve bunun sonucunda artmış glukagon sekresyonu

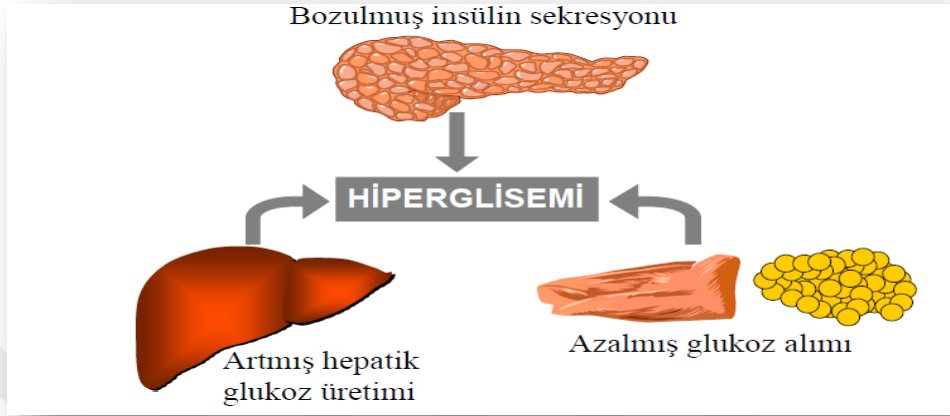
5-) Karaciğerlerde glukoneogenezin aktive olması ve bunun hepatik glukoz üretimini arttırması

6-) Böbreklerde glukoz reabsorbsiyon eşiğinin yükselmesi ve buna bağlı olarak glukozun geri emiliminde artış

7-) Bağırsaklardan salgılanan inkretinlerin azalması nedeniyle azalmış inkretin etkisi

8-) Santral nörotransmitter fonksiyon bozukluğuna bağlı metabolik disregulasyon

Sonuç olarak anormal insülin sekresyonu ve insülinin etkisine periferik dokularda direnç gelişmesi tip 2 diyabet hastalarında başlıca görülen fizyopatolojik mekanizmalardır. Bu durum Şekil 1'de özetlenmiştir.



**Şekil-1:** Tip 2 DM' te hiperglisemi fizyopatolojisi

#### 1.4. Diyabet tarama endikasyonları ve tanı testleri

Tip 1 DM'ye yönelik rutin tarama için endikasyon olmamasına rağmen çeşitli toplumlarda aile taramaları yapılmaktadır. Diyabet semptomları olan kişilerde tarama amaçlı kan glukoz ölçümü yapılabilir (1).

Tüm yetişkinler Tip 2 DM risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve yüksek riskli kişiler belirlenmelidir. Tablo-3'de diyabet açısından yüksek riskli bireyler gösterilmektedir (34-40). Tip 2 DM riski yüksek çocuklarda 10 yaşından başlayarak 2 yılda bir olacak şekilde diyabet taraması yapılması önerilmektedir.

Tarama amaçlı genellikle açlık plazma glukozu ya da HbA1c kullanılır. HbA1c'nin tanı amacıyla kullanılabilmesi için uluslararası belirlenmiş standartlara uygun yöntemlerle ölçülüyor olması gereklidir. Açlık plazma glukozu < 100 mg/dl ya da HbA1c < %5,7 ise kişide ek incelemeye gerek yoktur. Açlık plazma glukozu  $\geq$  126 mg/dl ya da HbA1c  $\geq$  %6,5 ise kişide aşikar DM vardır (41).

Açlık plazma glukozu 100 ile 125 mg/dl arasında ya da HbA1c %5,7 ile %6,4 arasında ise hastaya 75 gr ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Yapılan OGTT sonucunda açlık plazma glukozu < 100 mg/dl ve 2. saat sonundaki plazma glukozu 140 mg/dl altında olan kişiler normal olarak kabul edilir. Açlık plazma glukozu < 100 mg/dl iken 2. saat sonundaki plazma glukozu 140 mg/dl ile 199 mg/dl arasında olanlara bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanısı konulur.

**Tablo-3: Diyabet Riski Yüksek Bireyler (1)**

<p><b>Diyabet riski yüksek bireyler</b></p> <p><b>1-) 40 yaş üstündeki insanlarda obez olmayanlarda dahil olmak üzere 3 yılda bir tercihen açlık plazma glukozu ile diyabet açısından taranmalıdır</b></p> <p><b>2-) VKİ <math>\geq</math> 25 kg/m<sup>2</sup> olan asemptomatik kişiler aşağıdaki risk gruplarından birine dahil ise daha genç yaşta ve daha sık olarak diyabet açısından taranmalıdır</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler</li><li>- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler</li><li>- Makrozomik (doğum tartısı 4,5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar</li><li>- Hipertansif bireyler (KB <math>\geq</math> 140/90 mmHg)</li><li>- Dislipidemikler (HDL-kolesterol <math>\leq</math> 35 mg/dl veya trigliserid <math>\geq</math> 250 mg/dl)</li><li>- Daha önce BAG veya BGT saptanan bireyler</li><li>- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar</li><li>- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları olanlar</li><li>- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar</li><li>- Düşük doğum tartılı doğan kişiler</li><li>- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler</li><li>- Doymuş yağılardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar</li><li>- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler</li><li>- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar</li></ul>
--

VKİ:vücut kitle indeksi, KB: kan basıncı, BAG:bozulmuş açlık glukozu, BGT:bozulmuş glukoz toleransı

Açlık plazma glukozu 100 mg/dl ile 125 mg/dl arasında iken 2. saat sonundaki plazma glukozu 140 mg/dl altında olanlara bozulmuş açlık glukozu

tanısı konulur (BAG). Açlık plazma glukozu 100 mg/dl ile 125 mg/dl arasında iken 2. saat sonundaki plazma glukozu 140 mg/dl ile 199 mg/dl arasında olan kişilerde ise BAG ve BGT birlikte bulunur. OGTT sonrasında açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dl ve 2. saat sonundaki plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dl olanlara DM tanısı konulur (1,41).

Genç hastalarda görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden formlara MODY (maturity-onset diabetes of the young) denir (26). Bu hastalar genelde genç, (diyabet tanısı 25 yaşın altında konan) normal kiloda, ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet öyküsü olan (otozomal dominant geçiş gösteren) insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır (42,43). Asıl patoloji insülin sekresyonunda defekt olmasıdır ve bu hastalarda genellikle otoantikörler saptanmaz (44,45). Kan glukoz regülasyonun sağlamak için yüksek doz insülin gerekmez ve genellikle insülin tedavisi ihtiyacı olmadan ya da düşük doz insülin ile regülasyon sağlanır. Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan ve sülfanilüre gurubu ilaçlara aşırı duyarlılığı olan kişilerde akla MODY gelmelidir (1). MODY tanısı genetik testler ile konur ve tip 1 DM ile otoantikörlere bakılarak ayırıcı tanısı yapılabilir (46).

### 1.5. Diyabet hastalarında glisemik kontrol hedefleri

DM hastalarında glisemik kontrol hedefleri tablo-4' de belirtilmiştir.

**Tablo-4:** Diyabet hastalarında glisemik kontrol hedefleri (1)

	Hedef	Gebelik
A1C	$\leq 7$	%6 - 6.5
APG ve öğün öncesi PG	80 - 130 mg/dl	70 - 100 mg/dl
Öğün sonrası 1. saat PPG		<140 mg/dl (tercihen 120)
Öğün sonrası 2. saat PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

APG:açlık plazma glukozu, A1C:HbA1c, PPG:postprandiyal glukoz



Her ne kadar tablo-4'de glisemik hedefler gösterilmiş olsa bile diyabet hastalarında glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. 10 yıllık yaşam beklentisi düşük, ileri yaşta, diyabet süresi uzun, kontrolsüz diyabeti ve hipoglisemi riski yüksek olan ve diyabete bağlı ciddi komplikasyonları olan hastalara sıkı metabolik regülasyon önerilmez (47,48).

Hastaların yaşam beklentisi 15 yılın üstünde ve majör komorbidite yok ise  $A1C \leq \%7$ , yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbiditeleri var ise  $A1C \leq \%7,5$ , yaşam beklentisi  $< 5$  yıl ve majör komorbiditeleri var ise  $A1C \leq \%8,5$  olarak hedeflenebilir (47-49).

### **1.6. Diyabetes Mellitusun komplikasyonları**

Tip 2 DM tanı konulmadan ortalama 9-12 yıl önce başladığı kabul edilen kronik bir hastalıktır. Bu prelinik dönemde mikrovasküler değişiklikler ortaya çıkıp ilerler ve tanı konulduğu zaman hastaların %15-20'sinde retinopati %5-10'ununda proteinüri saptanır (50-52). Diyabete bağlı komplikasyonları önlemenin en önemli yolu glisemik kontrolü sağlamaktır.

DCCT ve UKPDS çalışmalarında diyabete bağlı kronik komplikasyonlar incelenmiştir. DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisi uygulayan grupta kan şekeri regülasyonunun düzelmesi ile beraber retinopatide %34-76, nefropatide %35-56 ve nöropatide %60 oranında bir azalma olduğu gösterilmiştir (53).

UKPDS çalışmasında İskandinavya, Kuzey İrlanda, İngiltere ve İskoçya'da bulunan 23 merkezde 5100 tip 2 DM hastası izlenmiştir ve farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda mikrovasküler komplikasyonların %25 oranında azaldığı gözlenmiştir. HbA1c'de %1 azalma sağlamanın mikrovasküler komplikasyonlarda %35, diyabete bağlı ölümlerde %21 ve miyokard infarktüsünde %16 azalma sağladığı raporlanmıştır (54).

Diyabete bağlı kronik komplikasyonlarla mücadeleye bağlı olarak komplikasyonlu diyabet hastalarının artışı ile sağlık harcamalarında diyabet hastalarına düşen pay artmaktadır. HbA1c'de her yüzde 1'lik artış sağlık

harcamalarını %7 artırmaktadır (55). Diyabet hastalarında komplikasyonların engellenmesi kişinin yaşam kalitesini artırmakta ve sağlık harcamalarını azaltmaktadır. Komplikasyonları engellemenin en önemli yolu glisemik kontrolü sağlamaktır (56,57).

### **1.6.1 Akut komplikasyonlar**

Diyabetik ketoasidoz  
Hiperosmolar nonketotik koma  
Hipoglisemi  
Laktik asidoz

### **1.6.2 Kronik komplikasyonlar**

#### **a) Makrovasküler komplikasyonlar**

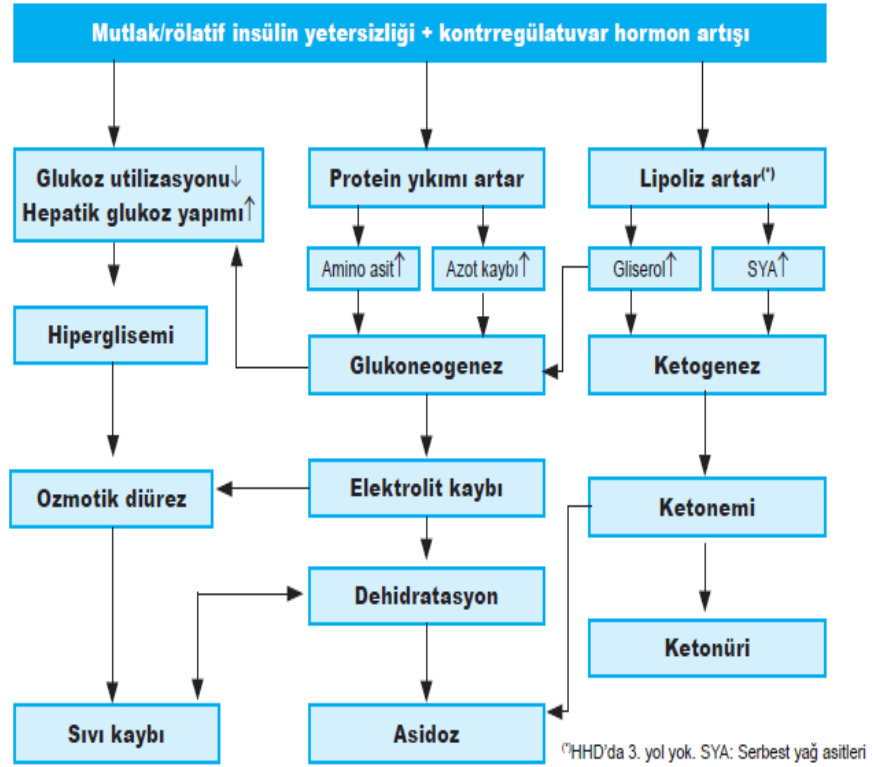
Kardiyovasküler hastalıklar  
Serebrovasküler hastalıklar  
Periferik damar hastalığı

#### **b) Mikrovasküler komplikasyonlar**

Diyabetik Retinopati  
Diyabetik Nöropati  
Diyabetik Nefropati

### **1.6.1 Akut komplikasyonlar**

Şekil- 2 de diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durumun (HHD) patogenezi özetlenmiştir. DKA, tip 1 DM habercisi olabildiği gibi daha sık olarak diyabet hastalarında insülin kullanımındaki uygunsuz doz azaltmalar ya da insülin enjeksiyonlarının kaçırılması, araya giren hastalıklar (Miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, enfeksiyonlar v.b) gibi kolaylaştırıcı etmenlerle oluşur (58,59). Genellikle plazma glukozu 250-300 mg/dl üzerinde, ketonemi  $\geq 3$  mmol/l ya da idrarda keton  $\geq 2+$ , kan pH düzeyi 7,30 altında ve serum bikarbonat düzeyi  $\leq 15$  mEq/L altındadır. HHD ise plazma ve idrarda keton bileşiklerinin olmaması ve plazma glukoz düzeyinin çok yüksek olması (genellikle plazma glukozu  $\geq 600$  mg/dl ve osmolarite  $\geq 320$  mOsm/kg) ile DKA'dan kolaylıkla ayrılır (60-62).



ADA Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2004;27(Suppl.1):94-102.

**Şekil-2:** DKA ve HHD patogenezi (1 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Hastalığın oluşmasını tetikleyen altta yatan nedenin düzeltilmesi gereklidir. DKA ve HHD'da tedavinin ana amacı sıvı ve elektrolit eksikliğinin replasmanı ve hipergliseminin kontrollü ve yavaş bir şekilde düzeltilmesidir. Medikal tedavi esnasında ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonlara karşı dikkatli olunmalı ve hasta yakın takip edilmelidir (58,63,64).

Hipoglisemi kan glukoz düzeyinin 60 mg/dl altında olmasıdır. İnsülin ya da insülin sekratagoları ile tedavi edilen hastalarda görülebilir (65-67). Sürekli glukoz monitarizasyonu, insülin tedavi değişiklikleri ve hipoglisemi farkındalığının artırılması ile önlenabilir (67).

### 1.6.2 Kronik komplikasyonlar

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (68-70). Tip 2 diyabetli hastalarda, koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir (71). Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları genellikle ilerlemiş ateroskleroza bağlı

oluşur ve diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu aterosklerotik kalp hastalığıdır (72). Diyabet hastalarında koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde görülmekte olup distal damarların tutulumu daha fazladır (1). Diyabetli hastalarda sessiz miyokard infarktüsü daha fazla görülür. Bunun olası nedeni diyabete bağlı gelişmiş olan otonom veya duysal nöropatilerdir (73).

Diyabetik hastalarda inme sık görülen mortalite nedenlerindedir. Diyabet hastalarında erkek cinsiyet, ileri yaş, kötü glisemik kontrol, sigara, dislipidemi, obezite, hipertansiyon, mikroanjiopati ve makroanjiopatiler inme riskini artırır. Diyabet hastalarında geçici iskemik atakta görülebilir (74)

Diyabet hastalarında görülen periferik arter hastalığı genellikle alt ekstremiteleri tutar ülserasyon, gangren hatta amputasyon ile sonuçlanabilir. Diyabetli hastalarda görülme riski normal sağlıklı insanlara göre 2-5 kat artmıştır ve periferik arter hastalığının varlığı mortaliteyi artırmaktadır (75). Periferik arterlerde görülen ateroskleroz genellikle distal, bilateral ve multisegmentaldir ve sıklıkla popliteal, peroneal ve tibial arterlerde görülür (76). Diyabetik retinopati diyabetin sık görülen komplikasyonlarından biridir ve diyabete bağlı görme kaybının en sık sebebidir (77). Diyabetik retinopati proliferatif ve nonproliferatif olmak üzere ikiye ayrılır (78). Diyabet hastaları retinopati açısından değerlendirilmeli ve görmeyi tehdit eden retinopatisi olan hastaların tedavi edilmesi gerekir (79,80). Tip 1 DM'lu hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir retinopati taraması yapılması gerekirken tip 2 DM hastalarında tanıda retinopati taraması yapılmalıdır. Tip 2 DM hastalarında başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi olan hastalara yılda bir, ileri evre retinopatisi olanlara 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır (1). Diyabetik retinopati tedavisinde öncelikle optimal kan basıncı ve glisemik kontrol sağlanmalıdır. Gerekli durumlarda lazer fotokoagülasyon, vitrektomi, anti-vasküler endotelial büyüme faktörleri (anti-VEGF) ve diğer farmakolojik tedaviler uygulanabilir (81-85). Diyabetik maküler ödemin tedavisinde anti-VEGF ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (86). Proliferatif retinopatisi olan diyabetik hastaların primer veya sekonder koruma için aspirin almasında sakınca yoktur (87).

Diyabet hastalarında diyabetik nefropati önemli bir sağlık sorunudur ve en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Giderek artan sayıda son dönem böbrek yetmezliği oluşturur ve Amerika'da yeni gelişen son dönem böbrek yetmezliklerinin %40'ından sorumludur (88). Diyabetik nefropatinin erken tanısı için idrarda albümin düzeyi ve eGFR bakılır. İdrarda normalden fazla miktarda albümin görülmesi ( $\geq 30$  mg/gün veya  $\geq 20$   $\mu\text{g}/\text{dakika}$  veya  $\geq 30$   $\mu\text{g}/\text{mg}$  kreatinin) ile diyabetik nefropati tanısı konur (1,89). Tablo -5'de diyabetik nefropatinin evreleri gösterilmiştir.

**Tablo-5:** Diyabetik nefropati evrelemesi (1 numaralı kaynaktan alınmıştır )

1. Evre eGFR $\geq 90$ ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır
4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır
5. Evre: eGFR $< 15$ ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Diyabetik nefropati taraması tip 1 DM olan kişilerde tanı konulduktan 5 yıl sonra başlanacak şekilde yılda bir, tip 2 DM hastalarında ise tanı anından itibaren başlayarak yılda bir tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve idrar albümin/kreatin oranı bakılarak yapılır (1). Diyabetik nefropati tedavisinde optimal glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır (90,91). Albümin/kreatinin oranı  $\geq 300$  mg/g ise ACE-İ veya ARB ilaçlarından biri seçilerek verilmelidir. Albümin/kreatinin oranı persistan olarak yüksek ( $\geq 30$ -299 mg/g) ise, HT olmasa bile, kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilmesi düşünülebilir (92-97).

Diyabetik nöropati de sık görülen komplikasyonlardan biridir (98,99). Tip 1 ve tip 2 DM'lu hastalarda değişik oranlarda görülmekle birlikte periferik nöropatinin en sık nedenidir (100,101). Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal simetrik duyuşal polinöropati iskemi ve enfeksiyon ile birlikte ayak amputasyonlarının en sık sebebidir (1). Diyabetik nöropati tanısı fizik

muayene ve elektrofizyolojik çalışmalar ile konmaktadır. Nöropatisi olan hastalar asemptomatik olabilecekleri gibi nöropatinin komplikasyonlarıyla da başvurabilirler (100-102). Alt ekstremitte enfeksiyonları, ülserasyonlar, amputasyonlar gibi morbiditeler gelişebilir. Diyabet hastalarının %8'inde tanı anında polinöropati mevcuttur ve 10 yıl içersinde %50 hastada polinöropati gelişir (100-103). Diyabetik nöropatide ilk olarak alt ekstremitte bulunan duyu lifleri etkilenir (104). Diyabetik nöropati tipleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Diyabetik nöropati taramasında tip 1 DM olan hastalarda tanı konulduktan 5 yıl sonra, tip 2 DM hastalarında tanı anından itibaren başlamak üzere her yıl nöropati taraması yapılmalıdır. Tarama monofilaman ya da diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılabilir (1).

**Tablo-6:** Diyabetik nöropati tipleri

1-) Periferik polinöropati
a-) Distal polinöropati
b-) Fokal nöropatiler
2-) Otonom nöropati
a-) Ortostatik hipotansiyon
b-) Kardiyak denervasyon sendromu
c-) Gastrointestinal nöropati
d-) Genitoüriner nöropati
e-) Hipogliseminin farkına varamama
f-) Otonom sudomotor disfonksiyon
h-) Gustator terleme

Diyabetik nöropatide ağrı tedavisine başlarken trisiklik antidepressanlar ile başlanmalı ve yavaş yavaş doz yükseltilmelidir. Ağrı kontrolü yetersiz ise tedavide duloksetin, gabapentin, pregabalın ya da ileri aşamalarda opioid grubu analjezikler denenebilir (105-109). Alfa lipoik asit ve kapsaisin de tedavide kullanılabilir (110,111).

Diyabet hastalarında yaşamları boyunca %12-25 oranında diyabetik ayak ülseri gelişme riski vardır. Bu ülserler hastanın yaşam kalitesinde bozulmaya yol açmakta ve amputasyon ya da mortalite artışı ile

sonuçlanabilmektedir (112). Ayrıca travmatik olmayan ayak amputasyonlarının sık nedenlerinden biri diyabetik ayaktır ve amputasyonların üçte ikisini oluşturur. Diyabetik hastaların en sık hastaneye yatış ve en uzun süre hastanede kalış nedenidir (113,114). Periferik duysal nöropati, periferik arter hastalığı ve ayak travmaları diyabetik ayak ülserlerinin sık görülen nedenlerini oluşturur (112). Wagner sınıflaması ile diyabetik ayak ülserleri sınıflandırılabilir. (Tablo 7'de gösterilmiştir.)

Diyabet komplikasyonları arasında diyabetik ayak ülserine bağlı alt ekstremitte amputasyonu potansiyel olarak önlenebilir olduğu için diyabetik ayağın tedavisi önem arz etmektedir (115). Tedavisinde enfekte olanlara antibiyotik tedavisi, yara bakımı, revaskülarizasyon, basının kaldırılması ve hiperbarik oksijen tedavisi uygulanabilir (116,117). Hastaların uygunsuz ayakkabı kullanımının engellenmesi, ayak hijyeninin sağlanması ve yara geliştiğinde hastaneye başvurusu konusunda bilgilendirilmesi diyabetik ayak gelişimini azaltabilir (118).

**Tablo-7:** Wagner sınıflaması (119)

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için riskli)
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Abse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsları tutan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk veya ayağın bütününün gangreni

### 1.7. Diyabetes Mellitusun tedavisi

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) tip 2 DM hastalarında hiperglisemiyi kontrol altına almak için tanı anında yaşam tarzı değişiklikleriyle (diyet, fiziksel aktivite, kilo verme)

birlikte herhangi bir kontrendikasyon yok ise metformin başlanmasını önermektedir (1,120,121).

Uluslararası Diyabet Tedavi Pratikleri Kayıt Çalışması 5. dönem çalışmasında 13 Aralık 2011 ve 26 Ocak 2012 tarihleri arasında 842 Tip 2 DM, 115 Tip 1 diyabet hastası değerlendirilmiştir. Hastaların %52'si oral antidiyabetik ajan (OAD), %29 OAD ve insülin, %18'i sadece insülin tedavisi almıştır. Hastaların %88'inde en az bir mikrovasküler komplikasyon ve %99'unda en az bir kardiyovasküler risk faktörü saptanmıştır. Tip 1 DM hastaların sadece %27'si ve tip 2 DM hastaların ise sadece %28'sinde HbA1c seviyesi %7'nin altında saptanmıştır. Bu sonuçlar ülkemizde Tip 2 DM hastaların neredeyse %72'sinde tedavi hedeflerine ulaşamadığını göstermektedir. Hastaların diyabet eğitime ve yaşam tarzı değişikliklerine ihtiyacı vardır (122).

**Tablo-8:** Oral antidiyabetik ajanlar

İnsülin salgılatıcı ajanlar(sekretogog)	Sülfonilüre - Meglinitnid
İnsülin duyarılılaştırıcı ajanlar	Biguanidler - Tiazolidindionlar
İnsülin direncini azaltanlar	Amilin analogları - GLP 1A - DPP4-İ
Alfa glukozidaz inhibitörleri	Akarboz - Miglitol
Glukoretikler	SGLT-2 inhibitörleri

SGLT-2: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, GLP 1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogları, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri

Günümüzde insülin dışında tip 2 DM tedavisinde kullanılan beş grup anti-hiperglisemik ilaç bulunmaktadır. OAD seçimi yaparken hastaların bireysel özellikleri (diyabet süresi, kilo durumu, organ yetmezliği öyküsü gibi) ve ilaçların potansiyel yan etkileri (hipoglisemi, kalp yetmezliği, gastrointestinal yan etkiler, karaciğer ve böbrek hasarı, osteoporoz gibi) göz önünde bulundurulur.

İnsülin salgılatıcı ajanlar olan sülfonilüreler ve meglitinidler glukozdan bağımsız olarak insülin sekresyonunu arttırmaları. Sülfonilüreler ucuz olmaları nedeniyle sık kullanılırlar ve özellikle postprandiyal kan şekerini düşürmede daha etkililerdir. Hipoglisemiye yatkınlık oluştururlar. Glinidlerde



postprandiyal kan şekerini daha etkili düşürürler ama sık doz gerektirirler (123-125).

İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar olan biguanidler karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak, tiazolidindionlar ise yağ dokuda insülin direncini azaltarak etki gösterirler (PPAR- $\gamma$  agonistidir). Biguanid grubundan sadece metformin kullanılırken tiazolidindion grubundan pioglitazon kullanılır. Metformine bağlı gastrointestinal yan etkiler, B12 eksikliği ve laktik asidoz görülebilir. Tiazolidindionlara bağlı ödem, sıvı retansiyonu, konjestif kalp yetmezliği, kilo artışı, osteoporoz ve kemik kırık riskinde artış gibi yan etkiler görülebilir (1,126,127).

Alfa glukozidaz inhibitörleri intestinal alfa glukozidazı inhibe eder ve karbonhidratların sindirimini yavaşlatarak geri emilimini azaltır. Özellikle tokluk kan şekerini düşürürler. Sistemik yan etkileri düşüktür (128).

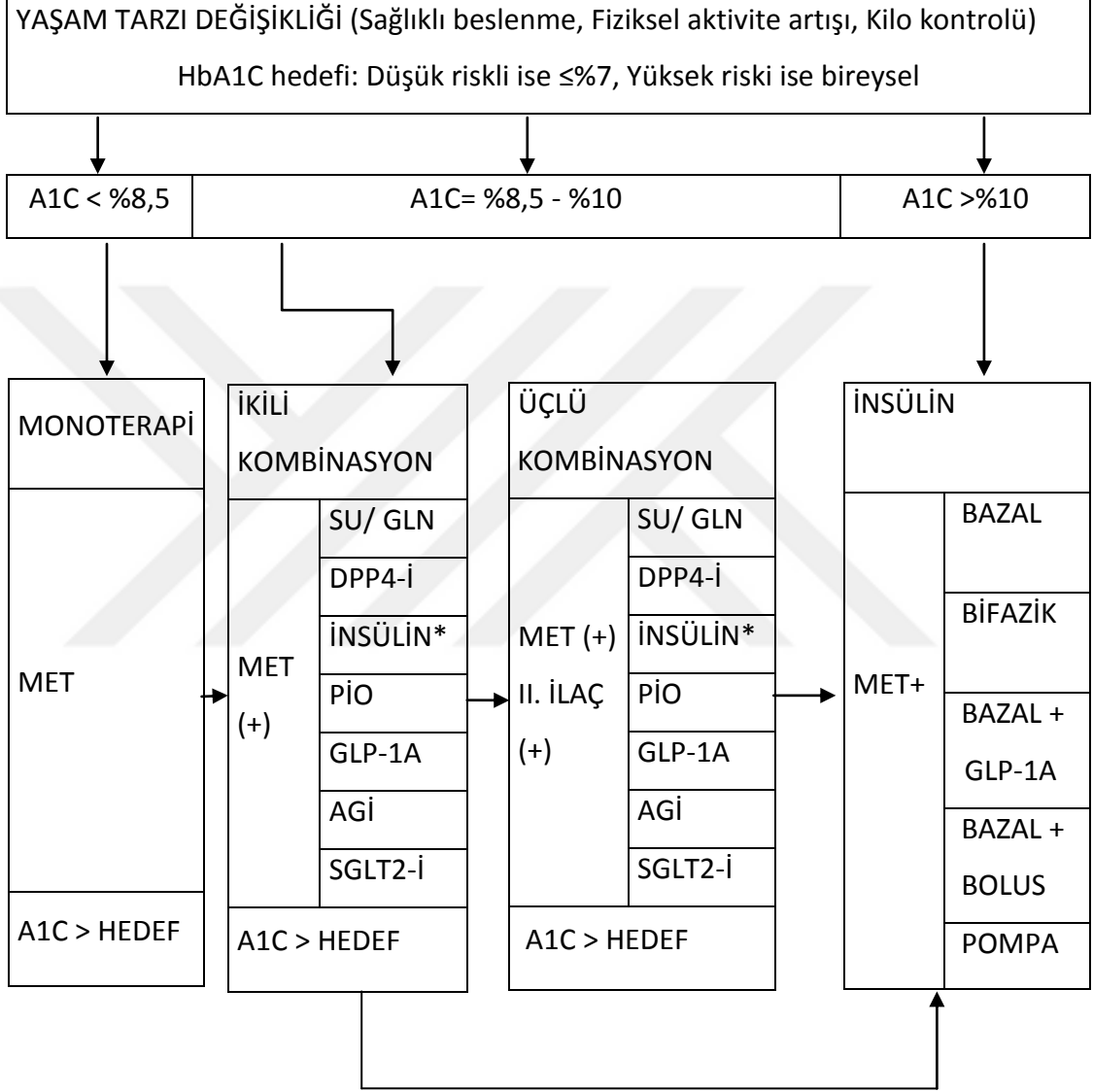
Amilin analogu olan pramlintid glukagon sekresyonunu azaltır ve mide boşalmasını yavaşlatarak etki gösterir. Tokluk kan şekere etkilidir (129,130). Glukagon benzeri peptid 1 analogları (GLP 1A) GLP 1 reseptörlerini aktive eder ve pankreasta bulunan beta hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırırlar. Ayrıca alfa hücrelerinden glukagon salınımını inhibe ederler. GLP 1A grubu ilaçlar içerisinde exenatid, liraglutid ve liksisenatid yer alır. Bu grup ilaçları kullananlarda akut pankreatit ve safra taşı gelişimi artmıştır (131). Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-İ) endojen inkreatinler olan GLP (glukagon like peptid) ve GIP (gastrointestinal peptid) yıkımını azaltır. Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin DPP4-İ içinde yer alan ilaçlardır (132).

### **1.7.1 SGLT-2 inhibitörlerinin Diyabet Tedavisindeki Önemi**

Böbreklerin glukoz dengesini sağlamada rol oynadığı ilk kez 1930'lu yıllarda gösterilse de çok eski zamanlardan beri diyabet patogeneğinde önemli oldukları bilinmektedir (133). Eski Yunan dilinde "diabetes", idrara geçen, "mellis" ise tatlı anlamına gelen Latince kelimedir. İdrarda glukoz olduğu hastalığın ilk tanımladığı zamandan beri bilinmektedir. XIX. yüzyıl ortalarına kadar, aşırı sıvı alımı ve fazla idrar çıkarma gibi şikayetleri olan hastalar nedeniyle diyabet böbreğin neden olduğu bir hastalık olarak

düşünülmüştür. On dokuzuncu yüzyılın ortasında diyabetin endokrin bir hastalık olduğu ve yirminci yüzyıl ortalarında böbrek yetersizliğinin önemli bir nedeni olduğu anlaşılmıştır (134,135).

**TABLO-9:** Tip 2 DM Tedavi Algoritması (1)



\*Bazal insülin tercih edilmeli, SU/GLN ile verilmemek koşulu ile bifazik insülin de başlanabilir. (MET: Metformin, OAD: Oral antidiyabetik, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU:Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü, SGLT2-İ: Sodyum glukoz kotransportu 2 inhibitörü).

Son zamanlarda ultrafiltrattaki glukozun geri emilimini sağlayan SGLT-2 adlı taşıyıcıları inhibe eden ve böbreklerden glukoz atılımını artırarak plazma glukoz düzeyini düşüren yeni ilaçlar geliştirilmiştir.

Böbrekler hem glukoneogenez yoluyla glukoz üreterek hem de glukoz geri emilimini sağlayarak glukoz düzeylerinin yükselmesine katkıda bulunur. Açlık esnasında glukoneogenezle sağlanan glukozun %75-80'i karaciğerden %20-25'i böbreklerden sağlanırken, postabsorbtif dönemde karaciğer ve böbrek eşit miktarda glukoz üretimi yapar (135).

Normal koşullarda fazla miktarda besin alındığında bile plazma glukoz konsantrasyonu nadiren böbrek glukoz eşiğini geçer bu yüzden glukozüri minimal düzeydedir. Her gün ortalama 180 litre plazma böbreklerden filtre edilirken, ortalama glukoz konsantrasyonu 100 mg/dl düşünülürse yaklaşık 180 gram glukoz böbreklerden geri emilir. Böbrekler glukoneogenez ile yaklaşık 15-55 gram glukoz üretirken, 25-35 gram glukoz metabolize eder. Sonuç olarak böbreklerin glukoz dengesindeki esas rolü renal absorpsiyondur (135).

Diyabetik bireylerde postprandiyal ve postabsorbtif dönemde böbreklerde glukoneogenez artar ve glomerüler reabsorpsiyon eşiği %20-40 yükselir (136). (180 mg/dl olan glukoz reabsorpsiyon eşiği 200-240 mg/dl'ye kadar yükselir.) Böbrek tübül hücrelerinde SGLT-2 ekspresyonunun arttığı ve buna bağlı glukoz transport kapasitesinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu durum diyabet hastalarında enerji üretimi için glukozun korunmasını sağlamak amacıyla ortaya çıkan uygunsuz bir adaptasyonu gösterir (135,137).

Böbreklerde glukoz geri emilimini sağlayan taşıyıcılar SGLT-1 ve SGLT-2'dir. Geri emilimin %90'nından proksimal tübüllerde bulunan SGLT-2 sorumludur. Daha distale kadar devam eden SGLT-1 glukoz geri emiliminin %10'nundan sorumludur. SGLT-1 glukoz/sodyum taşıyıcılık oranı 1/2 iken SGLT-2'de bu oran 1/1'dir.<sup>10</sup> SGLT-1 kalp, ince bağırsaklar, trakea ve böbreklerde bulunurken, SGLT-2 proksimal tübül hücrelerinde bulunur (138). SGLT-2 ekspresyonu diyabet hastalarında artar ve plazma glukoz düzeyi 240 mg/dl olana kadar glukozun tamamen geri emilmesini sağlar (139). SGLT-2'nin inhibe edilmesi glukozun böbreklerden geri emilimini azaltır ve plazma glukoz düzeylerinin azalmasını sağlar (11).

SGLT-2 inhibitörlerinin keşfi elma ağacından izole edilen "florizin" maddesinin idrar çıkışını arttırmasının farkedilmesi ile başlar. 1886 yılında

glukozürük etkisi anlaşılmıştır.1933 yılında insanda böbrek üstüne etkileri anlaşılmış ve 1987 yılında antidiyabetik etkisi keşfedilmiştir. 2007 yılından itibaren ilk SGLT-2 inhibitörü dapagliflozin için Faz III çalışmaları başlamıştır (135,140).

SGLT-2 inhibitörlerinin antidiyabetik ajan olarak kullanılması insülininden bağımsız olarak glukozun vucuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Bu sayede vücutta insülin olsun veya olmasın SGLT-2 inhibitörleri SGLT-2 inhibisyonu yaparak plazma glukoz düzeyini insülin direncine etki etmeden ya da insülin salınımı arttırmadan böbreklerden glukoz geri emilimini azaltarak düşürür. Bu yönleriyle SGLT-2 inhibitörleri diyabet tedavisinde yeni bir yol açmıştır. İnsülin salınımı değiştirmedeği için hipoglisemi beklenmez ve glukozüri ile kalori kaybı olduğundan kilo kaybedilmesini sağlar (135).

SGLT-2 inhibitörlerinin sadece SGLT-2 moleküllerini inhibe etmeleri önemlidir zira SGLT-1 inhibisyonu ciddi yan etkilere yol açabilir. Çünkü SGLT-1 molekülleri bağırsaklardan glukoz emiliminde de rol oynar ve bağırsak dışında da bir çok dokuda ekprese edilmekte ve bunların fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. SGLT-1 gen mutasyonu olanlarda glukoz-galaktoz malabsorbisyonu görülmekte ve bazen fatal diyareye yol açabilmektedir. SGLT-2 molekülleri ise başlıca proksimal tübüllerde bulunmakta ve bu moleküllerin inhibisyonu sadece renal glukoz atılımını sağlamaktadır. Bu sebeple tedavide SGLT-2 inhibitörleri kullanılmaktadır (141).

Diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin sık renal yetersizlik sebeplerinden biri olması ve idrarla sürekli glukoz atılımının böbrekler için zararlı olabileceği ve nefropati gelişimini hızlandırabileceği tedirginlik yaratmıştır (135). Bu sebeple ailevi renal glukozüri vakaları incelemiştir. Bu hastalarda genetik olarak sürekli SGLT-2 inhibisyonu vardır ve bu nedenle glukozun böbreklerden geri emilimi bozuktur. Ailevi renal glukozüri hastalarında ortalama 1-170 gram glukoz idrarla atılır ve bu hastalar asemptomatiktir, hipoglisemi ve hipovolemi gözlenmemiştir. Bu hastalarda mesane ve böbrek fonksiyonel yönden normal gözlenmiş olup tübüler

fonksiyon bozukluğu saptanmamıştır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği ya da idrar yolu enfeksiyonunda artış tespit edilmemiştir (10,11,138-143).

Bu bilgilere rağmen SGLT-2 inhibitörlerinin renal glukoz kaybı ile osmotik diürez yaptıkları ve volüm depleksiyonuna neden oldukları söylenebilir. Bu özellikle dehidratasyona daha yatkın olan yaşlı hastalar için önemlidir. Çünkü bu hastaların dışardan sıvı alımı kısıtlıdır ve hipovolemi nedeni olacak sorunlar daha belirgindir. Tedavinin ilk hafalarında GFR değerinde düşmeye yol açabilir ve bazalde GFR değeri düşük olanlar hipovolemiden daha çok etkilenir. Volüm depleksiyonu hipertansif bireyler ya da volüm yükü olan diyabetik bireylerde ek bir avantaj sağlayabilir. Bu bilgiler ışığında SGLT-2 inhibitörlerinin GFR < 60 ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup> olanlarda, son dönem böbrek yetmezliği olanlarda ve hemodiyaliz hastalarında kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca ciddi dehidratasyona neden olan akut hiperglisemik acil durumlarda (diyabetik ketosidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum) kullanılması önerilmez (135).

Dapagliflozin, 2012 yılında Avrupa'da, 2014 yılında Amerika'da kullanıma girmiş ilk SGLT-2 inhibitörüdür (12). Dapagliflozin dışında kanagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin bu grup içinde yer alan ve farklı ülkelerde onaylanmış diğer SGLT-2 inhibitörleridir. Ayrıca ertugliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin ve mikst bir SGLT-2/SGLT-1 inhibitörü olan LX4211 molekülü bu gruptaki diğer ajanlardır ve çalışmaları devam etmektedir (144-146).

Dapagliflozin SGLT-2 molekülünün kararlı kompetitif, selektif bir inhibitörü olup oral olarak alınır. Maksimum plazma konsantrasyonuna 2 saat sonra ulaşır ve plazma yarılanma ömrü yaklaşık olarak 13 saattir. Günde bir kez kullanılmaya uygundur ve kullanımı yemeklerden bağımsızdır. Aç ya da tok alınabilir (147-149). Dapagliflozinin diğer antidiyabetik ajanlarla kullanımı dapagliflozinin maksimum plazma konsantrasyonunu etkilememiştir (150).

Dapagliflozin, diyet ve egzersiz ile tek başına yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı ve yan etki nedeniyle metformin kullanamayan hastalarda tek başına veya glukoz düzeyini düşüren diğer ilaçların kullanımına rağmen yeterli glisemik kontrol sağlayamayan kişilerde bu

ilaçlara ek olarak verilir. 18 yaş üstünde ve tip 2 DM olan hastalara kullanılır. Önerilen doz günde bir defa 10 mg şeklinde kullanımıdır (151). Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlamasına gerek yokken ağır derecede yetmezliği olanlarda 5 mg başlangıç dozu önerilir. GFR < 60 ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup> ise ilaç başlanmamalıdır veya ilaç kullanıyorsa ve GFR sürekli bu düzeyin altında ise ilaç kesilmelidir (152).

### **1.7.2 Dapagliflozinin Klinik Olarak Etkililiği ve Güvenliliği**

Primer etkililik parametresi olarak HbA1c alındığında plasebo kontrollü 7 çalışmada 24 hafta sonunda ortalama HbA1c düzeyleri plaseboya göre anlamlı derecede azalma göstermiştir. Sekonder etkililik parametreleri olarak açlık plazma glukozu (APG), postprandiyal glukoz (PPG) ve kilo kaybı değerlendirilmiştir. APG, PPG ve ortalama vücut ağırlığının 24 hafta sonunda dapagliflozin alan hastalarda plaseboya göre anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir (153-159). Bolinder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, dapagliflozin başlanan hastalar 24 hafta sonra değerlendirilmiş ve vücut ağırlığında 2,08 kg ve bel çevresinde 1,52 cm azalma saptanmıştır (160). Leiter ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde dapagliflozin tedavisi 52. haftada HbA1c değerinin daha düşük kalmasını sağlamıştır. Ayrıca dapagliflozin kullananlarda kilo kaybı ve sistolik kan basıncında azalma saptanmıştır (161).

Dapagliflozin tedavisi ile en sık gözlenen yan etkiler ishal, baş ağrısı nozafarenjit ve sırt ağrısıdır. Ayrıca ürogenital enfeksiyonlar dapagliflozin kullanan hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır (162-164). Gözlenen idrar yolu enfeksiyonları genellikle hafif ve orta şiddette olmuş ve az sayıda hasta bu nedenle tedaviyi bırakmıştır. İdrar yolu enfeksiyonları kadınlarda daha sık görülmüştür ve çoğu antibiyotik tedavisi ile tedavi edilmiştir. Dapagliflozin kullanımı ile genital enfeksiyon riskinde de artış tespit edilmiştir. Üriner enfeksiyonlara benzer şekilde kadınlarda daha sık görülür. Genellikle hafif ve orta şiddette görülür. Genital enfeksiyonların genelde çoğu ilk tedavi kürüne yanıt verir (165). Bu nedenle hastalar genital ve üriner enfeksiyon nedeniyle uyarılmalıdır.

Hipoglisemi insidansı genellikle plasebo ile benzerdir. Sülfonilüre ya da insülin tedavisine ek olarak kullanıldığında hipoglisemi riskini arttırmıştır (154-158).

Volüm azalmasına bağlı yan etkiler (hipotansiyon, dehidratasyon v.b) nadir görülmekle birlikte dapagliflozin kullanan hastalarda daha sık gözlenmektedir (165). Bu nedenle dapagliflozin yaşlı, hipotansiyon öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Loop diüretikleri kullananlarda ve akut hastalıklar nedeniyle sıvı-elektrolit bozukluğu olan hastalarda dapagliflozin kullanımı önerilmemektedir.

12 farklı klinik çalışmanın incelendiği bir çalışmada dapagliflozin tedavisinin böbrek fonksiyonlarında azalmaya yol açmadığı bildirilmiştir (165). Dapagliflozin tedavisinin ilk 12-16 haftasında hemoglobin ve hematokrit değerlerinde küçük artışlar saptanmıştır. Hematokrit artışlarının tromboembolik olaylar ile ilişkisi saptanmamıştır. Sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum veya bikarbonat düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (165). Dapagliflozin tedavisi alanlarda serum ürik asit düzeyi yaklaşık 1 mg/dl azalmıştır ama bunun neden geliştiği bilinmemektedir (166).

Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) değerlendirildiği bir çalışmada dapagliflozin kullanan hastalar ile plasebo grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (167). Dapagliflozin klinik çalışma programından elde edilen veriler sonucunda dapagliflozin kullanan hastalarda malign tümörler açısından plasebo grubuna göre bir fark olmadığı saptanmıştır (168).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak retrospektif veri analizi şeklinde planlandı

Çalışmamıza fakültemiz Etik Kurulu'nun 21 Kasım 2017 tarih ve 2017-17/16 nolu etik kurul kararı ile başlanmıştır. Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniği'ne Eylül 2016 – Kasım 2017 tarihleri arasında başvuran ya da aynı tarihler arasında servise yatışı yapılan ve ilk defa dapagliflozin kullanan tip 2 DM hastaları dahil edildi. Çalışmamızda 78 dosya retrospektif olarak tarandı. İlaç başlamadan önce, ilaç başlandıktan sonra üçüncü ay ve altıncı ay takibi olan ve değerlendirilen verileri mevcut bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi İlaç başlandıktan sonra takibi bırakan hastalar ve verileri tam olmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya kabul edilme kriterleri

- 45 - 80 yaş arasında tip 2 DM hastaları
- VKİ >20 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar
- HbA1c %6 ile 13,5 arasında olan hastalar
- Açlık kan şekeri 95 mg/dl ile 400 mg/dl arasında olan hastalar
- Tokluk kan şekeri 130 mg/dl ile 500 mg/dl arasında olan hastalar
- İlk defa dapagliflozin kullanmaya başlayan hastalar
- Dapagliflozin başlandıktan sonra üçüncü ve altıncı ayda takiplerine merkezimizde devam eden hastalar
- Bilinen böbrek ve karaciğer yetmezliği olmayan hastalar

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri

- Tip 1 DM hastaları
- Gebelik ve laktasyon dönemindeki kadın hastalar
- Bilinen böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar
- İlaç başlandıktan sonra takibini başka hastanede yapan hastalar
- Bilinen malignitesi olan hastalar



- 18 yaş altındaki hastalar
- İlaç başladıktan sonra glisemik parametreleri etkileyen ilaç kullanan hastalar (Steroid kullanımı gibi)

Çalışmaya 22 kız 9 erkek olmak üzere toplam 31 hasta alındı. Hastalara ait veriler dosyaları detaylı olarak incelenerek elde edildi. Hipertansiyon varlığı, hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar dosyalar ayrıntılı incelenerek kaydedildi. Antropometrik değerlendirme de hastaların vizitler sırasında ölçülen boy, vücut ağırlığı, bel çevresi değerleri kullanıldı. Glisemik kontrol için merkezimizde ölçülmüş olan açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HbA1c değerleri kaydedildi. HbA1c düzeyi iyon değiştirici yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) prensibi ile Adams A1c HA 8160 cihazında çalışıldı. Bunun dışında hastalarda mevcut biyokimyasal tetkikler içinde rutin lipid profili tetkikleri (Total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid) ile kreatin, sodyum, potasyum, kalsiyum ve hemoglobin değerleri kaydedildi. Vücut kitle indeksi metre birimi ile boyun karesinin kg cinsinden vücut ağırlığına bölünmesi yöntemi ile hesaplandı. Hastaların dapagliflozin kullanmadan önce, üçüncü ay ve altıncı ay değerlerinden 0-3 aylık ve 0-6 aylık değişimler hesaplandı.

Hastaların üçüncü ve altıncı ay kontrollerinde idrar yolu enfeksiyonu ve hipoglisemi ile ilgili bilgileri ve bunlara ait labaratuvar bulguları incelenerek altı aylık periyotta maruz kalınan idrar yolu enfeksiyonu ve hipoglisemi atak sayıları kaydedildi.

### **İstatistiksel analiz**

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için üniversitemiz network ağından ulaşılabilen SPSS for Windows, versiyon 23 (IBM Corporation, New York, United States) uygulama-istatistiksel analiz programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılım varsayımın sağlanması durumuna göre bağımsız gruplarda bağımsız örneklem T testi istatistiği veya Mann Whitney U varyans analizi testi kullanıldı. Bağımlı gruplarda numerik verileri karşılaştırmak için normal dağılım varsayımın sağlanması durumuna göre bağımlı örneklem T testi veya Wilcoxon testi kullanıldı. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler (HbA1c, açlık plazma glukozu, tokluk

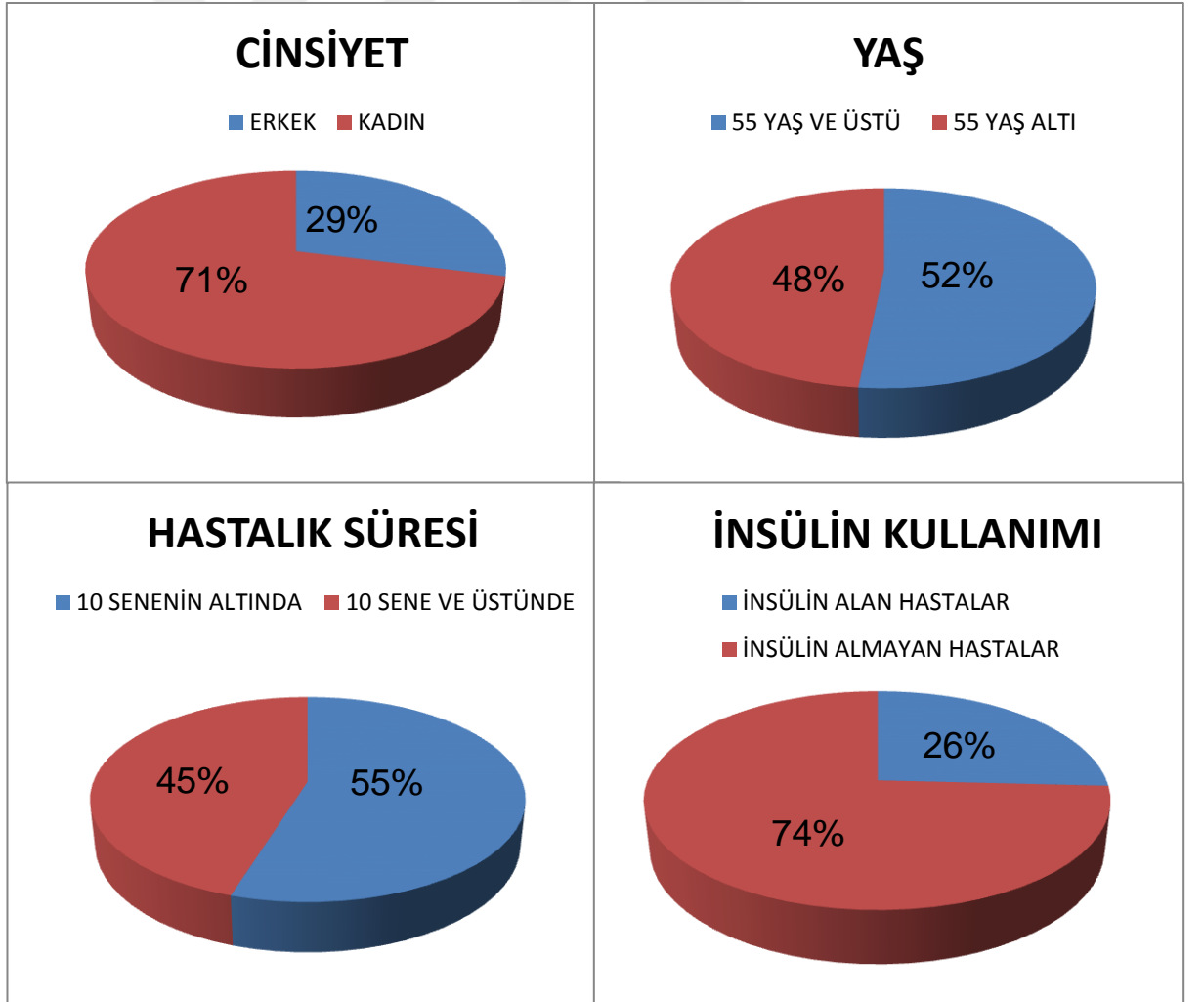
plazma glukozu, kilo gibi) için verilerin dağılım yapısına göre ortalama (+/- standart sapma) ya da median (min-max), kategorik değişkenler (cinsiyet, hastalık süresi gibi) içinse sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi.

Anlamlık düzeyi olarak p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

Çalışmamıza 9 erkek (%29) 22 kadın (%71) olmak üzere 31 hastanın verileri dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları toplamda 57,39 erkeklerde 60,2 kadınlarda 56,2 olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastalarda 55 yaş altı hasta sayısı 15 (%48) 55 yaş ve üzeri hasta sayısı 16 (%52) idi. Hastaların 17'sinde hipertansiyon öyküsü mevcut iken 14 tanesinde hipertansiyon yoktu. Hastalık süresi 10 yıldan küçük olan hasta sayısı 14 (%45), hastalık süresi 10 yıl ve üzeri olan hasta sayısı 17 (%55) olarak ayrıldı. Aldıkları tedaviler incelendiğinde sekiz hastanın insülin ve oral antidiyabetik (OAD) kullandığı, 23 hastanın ise insülin kullanmadığı, OAD kombinasyonu kullandığı tesbit edildi (Şekil – 3).



**ŞEKİL-3:** Cinsiyet, yaş, hastalık süresi, insülin kullanımının yüzdelik dağılımı

**Tablo-10:** Parametrelerin ilaç başlamadan önceki ortalama değerleri

	<b>Tüm hastalar</b>	<b>erkek</b>	<b>kadın</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	57,39 (±9,2)	60,2 (±10)	56,2 (±8,9)
<b>Kilo (kg)</b>	87,4 (±17,8)	93,1 (±15,6)	85 (±18,4)
<b>VKİ (kg/boy<sup>2</sup>)</b>	33,2 (±6,8)	32 (±5,4)	33,7 (±7,3)
<b>Bel çevresi (cm)</b>	106,4 (±15,3)	108,1 (±10,6)	105,7 (±17)
<b>HbA1c (%)</b>	8,5 (±1,9)	8,2 (±2)	8,6 (±1,9)
<b>Akş (mg/dl)</b>	192,7 (±62,6)	180 (±43,6)	198 (±69,1)
<b>Tkş (mg/dl)</b>	269 (±79,2)	238,1 (±50,9)	281,7 (±86)
<b>T.kolesterol (mg/dl)</b>	217,3 (±43,4)	208 (±46)	221,1 (±42,9)
<b>LDL (mg/dl)</b>	134,1 (±41,2)	127,8 (±43,1)	136,7 (±41,1)
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	188,4 (±82,6)	173,5 (±64,9)	194,5 (±89,5)
<b>Hgb (g/dl)</b>	12,9 (±1,4)	13,5 (±1,2)	12,6 (±1,4)
<b>Kreatin (mg/dl)</b>	0,76 (±0,12)	0,87 (±0,11)	0,71 (±0,09)
<b>Potasyum (mEq/L)</b>	4,74 (±0,46)	4,7 (±0,37)	4,7 (±0,5)

VKİ:Vücut kitle indeksi, AKŞ:Açlık kan şekeri, TKŞ:Tokluk kan şekeri, T.kolesterol: total kolesterol, HGB: Hemoglobin

Tablo-10'da dapagliflozin başlanan hastalarda araştırılan parametrelere ait bazal karakteristikler ve ortalamaların kadın ve erkeklerdeki dağılımları aynı tabloda gösterilmektedir.

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalamaları 57,39 (±9,2) idi. Erkeklerde yaş ortalaması 60,2 (±10) iken kadınlarda 56,2 (±8,9) idi. Tüm hastaların ilaç başlanmadan önce ortalama VKİ 33,2 kg/m<sup>2</sup> (±6,8) iken bel çevresi 106,4 cm (±15,3) olarak ölçüldü. HbA1c, AKŞ ve TKŞ'nin ortalama düzeyleri sırası ile %8,5 (±1,9), 192,7 mg/dl (±62,6), 269 mg/dl (±79,2) olarak saptandı. Lipid profilinde total kolesterol, LDL ve trigliserit değerlendirildi ve sırası ile ilaç başlamadan önceki ortalama değerleri 217,3 mg/dl (±43,4), 134,1 mg/dl (±41,2) ve 188,4 mg/dl (±82,6) olarak saptandı. Elektrolit değeri olarak potasyum değerlendirildi ve ilaç başlamadan önce ortalama değerleri sırası ile 4,74 mEq/L (±0,46) olarak saptandı. İlaç başlamadan önce tüm hastaların ortalama kreatin değerleri 0,76 mg/dl mg/dl (±0,12) iken ortalama hemoglobin değerleri 12,9 g/dl (±1,4) saptandı.

Tablo-11' de dapagliflozin başlanması sonrasında hastaların üçüncü ay değerleri ile birlikte üç aylık ortalama farklar verilmiştir. İlaç kullandıktan üç ay sonra hastaların kilolarında ortalama 3,3 kg (±2,5), bel çevresinde ortalama 1,3 m (±1,3) ve VKİ'nde ortalama 1,3 kg/m<sup>2</sup> (±1) azalma görüldü ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p <0,001).

**Tablo-11: Parametrelerin 3 aylık değişimi**

	0. AY	3. AY	p	0-3 DEğ
Kilo (kg)	87,4 (±17,8)	84 (±18,3)	<0,001	-3,3 (±2,5)
VKİ (kg/boy <sup>2</sup> )	33,2 (±6,8)	31,9 (±6,9)	<0,001	-1,3 (±1)
Bel çevresi (cm)	106,4 (±15,3)	105,1 (±15,2)	<0,001	-1,3 (±1,3)
HbA1c (%)	8,5 (±1,9)	7,6 (±1)	0,011	-0,9(±1,8)
Akş (mg/dl)	192,7 (±62,6)	151,5 (±73,7)	0,013	-41,1 (±87,1)
Tkş (mg/dl)	269 (±79,2)	182,7 (±44,6)	<0,001	-86,3 (±63,1)
T.kolesterol(mg/dl)	217,3 (±43,4)	210,4 (±41,3)	0,32	-6,9 (±38)
LDL (mg/dl)	134,1 (±41,2)	130 (±35,1)	0,53	-4,09 (±35,9)
Trigliserit (mg/dl)	188,4 (±82,6)	169,3 (±65,2)	0,08	-19 (±58,6)
Hgb (g/dl)	12,9 (±1,4)	13,1 (±1,4)	0,05	0,27 (±0,76)
Kreatin (mg/dl)	0,76 (±0,12)	0,77(±0,15)	0,23	0,01 (±0,08)
Potasyum (mEq/L)	4,74 (±0,46)	4,56 (±0,42)	0,053	-0,17 (±0,49)

VKİ:Vücut kitle indeksi, AKş:Açlık kan şekeri, TKş:Tokluk kan şekeri, T.kolesterol: total kolesterol, HGB: Hemoglobin, DEG:Değişim

Glisemik indeksi değerlendirilen hastalarda ilaç başlandıktan üç ay sonra açlık kan şekerinde ortalama 41,1 mg/dl (±87,1), tokluk kan şekerinde ortalama 86,3 mg/dl (±63,1), ve HbA1c'de ortalama %0,9 (±1,8) azalma görüldü ve bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lipid profilindeki değişimler de ilaç başlandıktan 3 ay sonra değerlendirildi ama total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeylerinde görülen azalmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Hemoglobin düzeyinde ilaç başlandıktan üç ay sonra başlangıca göre 0,27 mg/dl (±0,76) artış saptandı ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,005). İlaç başlandıktan üç ay sonra gözlenen potasyum değerlerindeki azalma ile kreatin değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

Tablo-12'de dapagliflozin kullanmaya başlayan hastaların altı ay sonra değerlendirilmesi sonucunda başlangıçta bakılan parametrelerin altı ay sonraki değişimleri ve bunların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadıkları verilmiştir. İlaç kullandıktan altı ay sonra hastaların kilolarında ortalama 4,2 kg (±3), bel çevresinde ortalama 1,3 m (±1,4) ve VKİ'nde ortalama 1,6 kg/m<sup>2</sup> (±1,2) azalma görüldü ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,001).

İlaç başlandıktan altı ay sonra açlık kan şekerinde ortalama 42,1 mg/dl (±72,1), tokluk kan şekerinde ortalama 74,2 mg/dl (±94,4) ve HbA1c'de

ortalama %0,79 ( $\pm 1,7$ ) azalma saptandı ve bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Tablo-12:** Parametrelerin 6 aylık değişimi

	0. AY	6. AY	p	0-6 DEğ
<b>Kilo (kg)</b>	87,4 ( $\pm 17,8$ )	83,1( $\pm 18,4$ )	<b>&lt;0,001</b>	-4,2 ( $\pm 3$ )
<b>VKİ kg/boy<sup>2</sup></b>	33,2 ( $\pm 6,8$ )	31,5 ( $\pm 7$ )	<b>&lt;0,001</b>	-1,6 ( $\pm 1,2$ )
<b>Bel çevresi(cm)</b>	106,4 ( $\pm 15,3$ )	105 ( $\pm 15,3$ )	<b>&lt;0,001</b>	-1,3 ( $\pm 1,4$ )
<b>HbA1c (%)</b>	8,5 ( $\pm 1,9$ )	7,7 ( $\pm 1$ )	<b>0,018</b>	-0,79 ( $\pm 1,7$ )
<b>Akş (mg/dl)</b>	192,7 ( $\pm 62,6$ )	150,6 ( $\pm 3$ )	<b>0,003</b>	-42,1 ( $\pm 72,1$ )
<b>Tkş (mg/dl)</b>	269 ( $\pm 79,2$ )	194,8 ( $\pm 78,2$ )	<b>&lt;0,001</b>	-74,2 ( $\pm 94,4$ )
<b>T.kolesterol(mg/dl)</b>	217,3 ( $\pm 43,4$ )	199,7 ( $\pm 32$ )	<b>0,014</b>	-17,6 ( $\pm 37,5$ )
<b>LDL (mg/dl)</b>	134,1 (41,2)	120,6 ( $\pm 28,2$ )	<b>0,034</b>	-13,4 ( $\pm 33,7$ )
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	188,4 ( $\pm 82,6$ )	162,4 ( $\pm 58,4$ )	<b>0,036</b>	-25,9 ( $\pm 65,9$ )
<b>Hgb (g/dl)</b>	12,9 ( $\pm 1,4$ )	13,2 ( $\pm 1,39$ )	<b>0,037</b>	0,37 ( $\pm 0,95$ )
<b>Kreatin (mg/dl)</b>	0,76 ( $\pm 0,12$ )	0,79 ( $\pm 0,15$ )	<b>0,009</b>	0,03 ( $\pm 0,07$ )
<b>Potasyum (mEq/L)</b>	4,74 ( $\pm 0,46$ )	4,6 ( $\pm 0,32$ )	0,17	-0,11 ( $\pm 0,44$ )

VKİ:Vücut kitle indeksi, AKŞ:Açlık kan şekeri, TKŞ:Tokluk kan şekeri, T.kolesterol: total kolesterol, HGB: Hemoglobin, DEG:Değişim

Lipid profilinde üç aylık değerlendirme sonucunda gözlenenin aksine total kolesterol düzeyinde ortalama 17,6 mg/dl ( $\pm 37,5$ ), LDL düzeyinde ortalama 13,4 mg/dl ( $\pm 33,7$ ), trigliserit düzeyinde ortalama 25,9 mg/dl ( $\pm 65,9$ ) azalma görüldü ve bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Hemoglobin düzeyinde ilaç başlandıktan altı ay sonra başlangıca göre 0,37 g/dl ( $\pm 0,95$ ) artış saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İlaç başlandıktan altı ay sonra gözlenen potasyum değerlerindeki azalma anlamlı değildi ama kreatin değerinde gözlenen 0,03 mg/dl ( $\pm 0,07$ ) artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo-13'de dapagliflozin kullanan hastaların üçüncü ve altıncı aydaki kilo, bel çevresi ve vücut kitle indeksindeki ortalama değişimlerin 55 yaş altında ya da üstünde olması, cinsiyeti, hastalık süresi, hipertansiyon olup olmaması ve insülin tedavisi alıp almamasına göre gruplandırılarak karşılaştırılması verilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda hastaların 55 yaşın altında ya da üstünde olmaları, cinsiyetleri, hastalık süresinin 10

seneden az ya da fazla olması veya hipertansiyonları olup olmasının bu değişimler üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Tedavi olarak insülin alan hastalar ile almayan hastalar arasında da bu değişimler açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo-13:** Antropometrik ölçümlerin 3. ve 6. aydaki değişimleri

		KİLO 0-3 ay	KİLO 0-6 ay	BEL Ç. 0-3 ay	BEL Ç. 0-6 ay	VKİ 0-3 ay	VKİ 0-6 ay
<b>YAŞ</b>	< 55	-3,6(±2,6)	-4,2(±2,9)	-1,4(±1,68)	-1,4(±1,7)	-1,6(±1,1)	-1,8(±1,3)
	≥ 55	-3,06(±2,4)	-4,3(±3,1)	-1,2(±1)	-1,3(±1,1)	-1,08(±0,8)	-1,5(±1,1)
	p	0,53	0,90	0,76	0,96	0,14	0,58
<b>CİNSİYET</b>	E	-3(± 1,88)	-3,9(±2,4)	-1,6(±1,8)	-1,7(±1,9)	-1,03(±0,6)	-1,3(±0,8)
	K	-3,4(± 2,7)	-4,4(±3,2)	-1,1(±1,09)	-1,2(±1,1)	-1,4(±1,1)	-1,8(±1,3)
	p	0,63	0,7	0,37	0,33	0,29	0,26
<b>DİYABET SÜRESİ (YIL)</b>	< 10	-2,7(± 2,6)	-3,7(±2,9)	-1,1(±1,29)	-1,2(±1,3)	-1(±1,1)	-1,4(±1,1)
	≥ 10	-3,8 (±2,3)	-4,7(±3)	-1,4(±1,4)	-1,5(±1,5)	-1,6(±0,9)	-1,9(±1,2)
	p	0,21	0,35	0,5	0,5	0,12	0,29
<b>HT</b>	var	-3,18 (±2,4)	-4,3(±2,7)	-1,1(±1,1)	-1,1(±1,1)	-1,4(±1,09)	-1,8(±1,2)
	yok	-3,5(± 2,6)	-4,1(±3,3)	-1,5(±1,6)	-1,6(±1,7)	-1,2(±0,98)	-1,4(±1,2)
	p	0,7	0,8	0,36	0,37	0,73	0,38
<b>İNSÜLİN TEDAVİSİ</b>	var	-2(± 1,75)	-3(±2,6)	-0,87(±1,1)	-0,8(±1,4)	-0,8(±0,75)	-1,2(±1)
	yok	-3,8(±2,59)	-4,7(±3)	-1,4(±1,4)	-1,5(±1,4)	-1,5(±1)	-1,8(±1,2)
	p	0,07	0,19	0,28	0,24	0,08	0,20

BEL Ç.: Bel çevresi, VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon

Tablo-14'de dapagliflozin kullanan hastaların üçüncü ve altıncı aydaki HbA1c, açlık plazma glukozu ve tokluk plazma glukozunda gözlenen ortalama değişimlerinin 55 yaş altında ya da üstünde olması, cinsiyeti, hastalık süresi, hipertansiyon olup olmaması ve insülin tedavisi alıp almamasına göre gruplandırılarak karşılaştırılmasına ait bulgular verilmiştir.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda yaş ve cinsiyetin bu değişimler üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Hastalık süresi 10 yılın altında olanlarda üçüncü ayda gözlenen açlık plazma glukozu düzeyindeki azalma 10 yıl ve üzerinde olanlara göre istatistiksel olarak daha fazla azalma

göstermiştir. Altıncı ay sonunda gözlenen açlık plazma glukoz düzeyindeki azalma ile tokluk kan şekeri ve HbA1c düzeyinde üçüncü ve altıncı ayda gözlenen azalma üzerinde hastalık süresinin anlamlı bir etkisi saptanmadı. Hastaların hipertansiyon öyküsünün bu değişimler üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı. İnsülin kullanan hastalarda tokluk kan şekerinde altıncı ayda gözlenen azalma insülin kullanmayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha azdı.

**Tablo-14:** AKŞ, TKŞ ve HbA1c değerlerinin 3. ve 6. aydaki değişimleri

		HbA1c 0-3.ay	HbA1c 0-6.ay	AKŞ 0-3.ay	AKŞ 0-6.ay	TKŞ 0-3.ay	TKŞ 0-6.ay
<b>YAŞ</b>	<55	-0,87(±1,9)	-0,89(±1,3)	-49(±109)	-40(±85,7)	-100(±61)	-81(±85,9)
	≥55	-0,9(±1,86)	-0,69(±2,0)	-33(±61,3)	-43(±59,4)	-73(±63)	-67(±104)
	p	0,93	0,75	0,60	0,92	0,23	0,69
<b>CİNSİYET</b>	E	-1,02(±1,8)	-0,9(±1,77)	-50,8(±43)	-46(±37,5)	-60,8(±59)	-72(±78,9)
	K	-0,85(±1,9)	-0,7(±1,77)	-37(±100)	-40(±82,9)	-96,7(±63)	-74(±101)
	p	0,82	0,76	0,69	0,83	0,15	0,95
<b>DİYABET SÜRESİ (YIL)</b>	<10	-1,27(±2,3)	-0,95(±2)	-79,8(±86)	-59(±76,7)	-92(±70)	-68(±107)
	≥10	-0,59(±1,3)	-0,65(±1,5)	-9(±75,9)	-28(±67)	-81,5(±58)	-79(±85,8)
	p	0,31	0,65	<b>0,02</b>	0,24	0,65	0,75
<b>HT</b>	var	-1,1(±2)	-1,05(±1,7)	-39(±108)	-42(±83,9)	-106(±63)	-100(±85)
	yok	-0,6(±1,65)	-0,46(±1,74)	-42,7(±54)	-42(±57,7)	-62(±55)	-42,8(98)
	p	0,47	0,35	0,92	0,99	0,05	0,09
<b>İNSÜLİN</b>	var	-1,8(±2,77)	-1,38(±2,3)	-79(±112)	-40(±103)	-55,8(±65)	-10,3(±86)
	yok	-0,57(±1,3)	-0,58(±1,4)	-28(±75)	-42,8(±60)	-96,9(±60)	-96(±88)
	p	0,25	0,27	0,15	0,93	0,11	<b>0,02</b>

AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, HT: Hipertansiyon

HbA1c ve açlık plazma glukozunda üçüncü ve altıncı ayda gözlenen değişimler ile tokluk plazma glukozunda üçüncü ayda gözlenen değişimlerin üzerinde insülin tedavisinin anlamlı bir etkisi saptanmadı.

Tablo-15'de dapagliflozin kullanan hastaların üçüncü ve altıncı ayda gözlenen total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeylerindeki ortalama değişimlerin 55 yaş altında ya da üstünde olması, cinsiyeti, hastalık süresi,



hipertansiyon olup olmaması ve insülin tedavisi alıp almamasına göre gruplandırılarak karşılaştırılması verilmiştir. 55 yaşın altında olanlarda üçüncü ay sonunda trigliserit düzeyi ortalama 42,6 mg/dl ( $\pm 57$ ) azalma gösterirken, 55 yaş ve üzerinde olanlarda ortalama 2,9 mg/dl ( $\pm 52$ ) artış gösterdi. Altıncı ay sonunda gözlenen trigliserit değişimi üzerinde yaşın anlamlı bir etkisi saptanmadı.

**Tablo-15:** Lipid profilinde gözlenen 3. ve 6. aydaki değişimler

		T.kolesterol 0-3.ay	T.kolesterol 0-6.ay	LDL 0-3.ay	LDL 0-6.ay	TG 0-3.ay	TG 0-6.ay
<b>YAŞ</b>	< 55	-3( $\pm 31,4$ )	-21,8( $\pm 38$ )	4,1( $\pm 30$ )	-13( $\pm 34$ )	-42,6( $\pm 57$ )	-45( $\pm 84$ )
	$\geq 55$	-10,5( $\pm 44$ )	-13,7( $\pm 37$ )	-11,8( $\pm 39$ )	-13( $\pm 33$ )	2,9( $\pm 52$ )	-7,5( $\pm 36$ )
	p	0,59	0,56	0,22	0,96	<b>0,02</b>	0,123
<b>CİNSİYET</b>	E	-9,4( $\pm 48$ )	-16,4( $\pm 46$ )	-5,9( $\pm 49,8$ )	-12( $\pm 42$ )	-19( $\pm 44,7$ )	-14( $\pm 41$ )
	K	-5,8( $\pm 34$ )	-18( $\pm 34,6$ )	-3,3( $\pm 29,8$ )	-13( $\pm 30$ )	-19( $\pm 64,4$ )	-30( $\pm 73$ )
	p	0,81	0,91	0,86	0,90	0,98	0,54
<b>DİYABET SÜRESİ (YIL)</b>	< 10	-1,9( $\pm 42$ )	-17,7( $\pm 43$ )	0,78( $\pm 39$ )	-10( $\pm 38$ )	-19( $\pm 64$ )	-45( $\pm 76$ )
	$\geq 10$	-11( $\pm 35$ )	-17,5( $\pm 33$ )	-8( $\pm 32,8$ )	-16( $\pm 30$ )	-18,9( $\pm 55$ )	-9,6( $\pm 52$ )
	p	0,51	0,98	0,5	0,64	0,98	0,13
<b>HT</b>	var	-6,4( $\pm 38$ )	-9,3( $\pm 35$ )	-5,2( $\pm 33$ )	-8,1( $\pm 32$ )	-4,7( $\pm 61,6$ )	-12( $\pm 65$ )
	yok	-7,5( $\pm 39$ )	-27,7( $\pm 39$ )	-2,7( $\pm 39,9$ )	-19( $\pm 35$ )	-36,5( $\pm 51$ )	-42( $\pm 64$ )
	p	0,93	0,18	0,85	0,34	0,13	0,20
<b>İNSÜLİN</b>	var	-14( $\pm 45,8$ )	-14( $\pm 42,7$ )	-10,5( $\pm 47$ )	-8,9( $\pm 38$ )	-27( $\pm 71$ )	-34( $\pm 85$ )
	yok	-4 ( $\pm 35,7$ )	-18,8( $\pm 36$ )	-1,8( $\pm 31,7$ )	-15( $\pm 32$ )	-16( $\pm 55$ )	-22( $\pm 59$ )
	p	0,54	0,77	0,56	0,66	0,66	0,66

T. Kolesterol: Total kolesterol, TG:Trigliserit, HT:Hipertansiyon

Total kolesterol ve LDL düzeylerinde üçüncü ve altıncı ayda gözlenen değişimler üzerinde yaşın anlamlı bir etkisi saptanmadı. Hastaların cinsiyetleri, hastalık sürelerinin 10 yıldan az ya da fazla olması, hipertansiyon olup olmaması veya insülin tedavisinin total kolesterol, LDL ve trigliserit değişimleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

**Tablo-16:** Kreatin, potasyum ve hemoglobin değerlerinin 3. ve 6. aydaki değişimleri

		Kreatin 0-3.ay	kreatin 0-6.ay	potasyum 0-3.ay	potasyum 0-6.ay	HGB 0-3.ay	HGB 0-6.ay
<b>YAŞ</b>	<55	0,02(±0,05)	0,03(±0,06)	-0,09(±0,5)	0,01(±0,42)	0,5(±0,7)	0,59(±0,9)
	≥55	0,01(±0,1)	0,03(±0,08)	-0,26(±0,4)	-0,23(±0,4)	0,05(±0,7)	0,16(±0,98)
	p	0,84	0,90	0,34	0,12	0,08	0,22
<b>CİNSİYET</b>	E	0,04(±0,08)	0,04(±0,07)	-0,31(±0,2)	0(±0,3)	0,34(±0,68)	0,21(±0,99)
	K	0,006(±0,07)	0,03(±0,07)	-0,12(±0,5)	-0,15(±0,4)	0,25(±0,8)	0,44(±0,96)
	p	0,23	0,76	0,18	0,38	0,76	0,55
<b>DİYABET SÜRESİ (YIL)</b>	<10	0,002(±0,086)	0,03(±0,065)	-0,18(±0,4)	0,005(±0,4)	0,11(±0,88)	-0,05(±0,8)
	≥10	0,03(±0,77)	0,037(±0,81)	-0,17(±0,5)	-0,2(±0,4)	0,41(±0,63)	0,72(±0,9)
	p	0,34	0,96	0,96	0,19	0,28	<b>0,02</b>
<b>HT</b>	var	0,03(±0,09)	0,04(±0,088)	-0,1(±0,53)	-0,12(±0,4)	0,25(±0,59)	0,48(±1,01)
	yok	0,001(±0,06)	0,02(±0,05)	-0,27(±0,4)	-0,09(±0,5)	0,31(±0,94)	0,24(±0,9)
	p	0,32	0,59	0,36	0,87	0,83	0,48
<b>İNSÜLİN TEDAVİSİ</b>	var	-0,01(±0,06)	0,025(±0,06)	-0,88(±0,5)	0,2(±0,43)	0,06(±0,78)	-0,16(±0,9)
	yok	0,027(±0,08)	0,04(±0,076)	-0,21(±0,4)	-0,22(±0,4)	0,35(±0,75)	0,56(±0,9)
	p	0,27	0,59	0,55	<b>0,01</b>	0,35	0,06

HT: Hipertansiyon, HGB: Hemoglobin

Tablo-16'da dapagliflozin kullanan hastaların üçüncü ve altıncı ayda gözlenen hemoglobin, kreatin ve potasyum düzeylerindeki ortalama değişimlerin 55 yaş altında ya da üstünde olması, cinsiyeti, hastalık süresi, hipertansiyon olup olmaması ve insülin tedavisi alıp almamasına göre gruplandırılarak karşılaştırılmasına ait bulgular verilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda yaş ve cinsiyetin üçüncü ve altıncı aydaki hemoglobin değişimleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Hastalık süresinin üçüncü aydaki hemoglobin değişiminde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Ancak altıncı aydaki hemoglobin değişimi hastalık süresi 10 senenin altında olanlarda 0,05 g/dl (±0,87) azalma gösterirken, hastalık süresi 10 sene ve üzerinde olanlarda 0,72 g/dl (±0,9) artış göstermiştir. Hipertansiyon öyküsü ya da insülin tedavisinin hemoglobin değişimleri üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda yaşın, cinsiyetin, hastalık süresinin ve hipertansiyon öyküsünün kreatin ve potasyum değerlerinin

üçüncü ve altıncı aydaki değişimleri üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı. İnsülin tedavisinin üçüncü ve altıncı aydaki kreatin düzeylerindeki değişimler ile üçüncü aydaki potasyum düzeyinde görülen değişimin üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı. Ancak insülin tedavisi alanlarda altı ay sonunda potasyum değerleri 0,2 mEq/L ( $\pm 0,43$ ) artarken insülin tedavisi almayanlarda 0,22 mEq/L ( $\pm 0,4$ ) azalma gösterdi.

Hastalara dapagliflozin başlandığı zaman, hiç bir hastanın idrar yolu enfeksiyonu yoktu ve bu hastaların üçüncü ve altıncı aydaki kontrollerinde yapılan sorgulamalarda sadece bir hastanın altıncı ay kontrolünde idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği saptandı.

Hastalara dapagliflozin başlandığı dönemde hipoglisemi öyküsü yoktu. Üçüncü ay kontrollerinde hastalarda hipoglisemi saptanmadı. Altıncı ay kontrollerinde iki hastada hipoglisemi öyküsü saptandı.

## TARTIŞMA

Glukoz geri emiliminin %90'ından proksimal tübüllerde bulunan SGLT-2 sorumludur. Bu molekülün inhibe edilmesi glukozun böbreklerden geri emilimini azaltır ve idrar ile glukoz atılmasını artırarak plazma glukoz düzeyinin azalmasını sağlar. Dapagliflozin SGLT-2 molekülünü inhibe ederek insülin salınımından bağımsız olarak kan şekerini düşürür. Biz bu çalışmamızda dapagliflozin kullanan hastaların antropometrik değerlerinin, glisemik kontrol parametreleri ve lipid profilinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve değerlendirilen değerlerin yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hipertansiyon ve insülin tedavisi ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızda ortalama yaş 57 idi ve literatür ile uyumluydu. Yapılan çalışmaların çoğunda yaş aralığı 50 ile 60 arasında olmasına rağmen bir kaç çalışmada 60 ile 63 arasındaydı (153,155,159,160,169-172). Çalışmaların çoğunda başlangıçta hastaların VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerindeyken bizim çalışmamızda da ortalama VKİ 33,2 kg/m<sup>2</sup> idi. İlacın genelde kilolu hastalara başlanması nedeniyle üriner glukoz atılımını arttırması sonucu kalori kaybı yapması ve kilo kaybına yardımcı olmasıdır (153,160,170,172). Bizim çalışmamızda bazal bel çevresi değeri 106,4 cm iken Jan Bolinder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dapagliflozin başlamadan önce bakılan bel çevresi uzunluğu 105,6 cm olup bizim çalışmamız ile benzerdi (160).

İlaç kullanmaya başlayan hastaların üçüncü ve altıncı ayda antropometrik ölçümleri tekrarlandı. Üçüncü ayda hastalarda ortalama 3,3 kg kilo kaybı görülürken VKİ'nde 1,3 kg/m<sup>2</sup> azalma görüldü. Yine bel çevrelerinde 1,3 cm azalma görüldü. Literatürdeki çoğu çalışma genellikle 24. haftada sonuçları değerlendirirken bazı çalışmalarda üçüncü ayda görülen değişimler de incelenmiştir. List ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dapagliflozin kullanan hastaların 12 hafta sonra değerlendirmesinde ortalama %2,5-3,4 arası kilo kaybı ve bel çevresinde %1,6-3,5 azalma saptandı (162). Yine Wilding JP ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 12 hafta sonrasında dapagliflozin kullanan hastalarda ortalama 4,5 kilo kaybı olduğu saptanmıştır

(145). Bizim çalışmamızda da üçüncü ayda değerlendirilen antropometrik ölçümlerin başlangıç değerlerine göre değişimi literatür ile uyumluydu. Çalışmamızda altıncı ayda hastalarda ortalama 4,2 kg kilo kaybı görülürken VKİ ve bel çevresinde ise sırasıyla ortalama 1,6 kg/m<sup>2</sup> ve 1,3 cm azalma saptandı. Plasebo kontrollü yedi çalışmanın altısında 24. haftada gözlenen vücut ağırlığı değişiminin dapagliflozin kullanan hastalarda plaseboya göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü (153,155-159). Sadece bir çalışmada dapagliflozin kullanan hastalarda ortalama vücut ağırlığında azalma olmasına rağmen bu fark anlamlı değildi (154). Bolinder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24. haftada plaseboya göre bel çevresinde 1,52 cm azalma saptanmıştır (160). Sonuç olarak bizim çalışmamızın sonucunda da altıncı ay sonunda gözlenen değişimler literatür ile uyumluydu. Antropometrik ölçümlerin üçüncü ve altıncı aydaki değişimlerini değerlendirdiğimiz zaman 55 yaşın altında ya da üstünde olması, cinsiyet, hastalık süresi, hipertansiyon öyküsü ya da insülin kullanımının bu değişimler üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

Çalışmamızın başlangıcında dapagliflozin başlamadan önce ortalama HbA1c değeri %8,5 iken, ortalama açlık kan şekeri 192 mg/dl tokluk kan şekeri 269 mg/dl idi. Literatür değerlendirilirken yapılan 10 tane çalışmada ilaç başlamadan önceki ortalama HbA1c değerleri %7,7-9,1 arasında değişmekteydi (153,155,159,162,163,169-171,173,174). Beş çalışmada başlangıç açlık kan şekeri 148 mg/dl ile 167 mg/dl arasında değişmekteydi (153,155,159,162,163). Dört çalışmada başlangıç tokluk kan şekeri 170 mg/dl ile 320 mg/dl arasında değişmekteydi (155,158,159,163). Bizim çalışmamızda başlangıç HbA1c değeri ile tokluk kan şekeri düzeyleri literatürdeki çalışmalar ile benzer iken başlangıç açlık kan şekeri düzeyi literatürde yapılan çalışmalardan biraz yüksekti. Bunun sebebi üniversitemize başvuran hastaların diyetlerine uymamaları, düzenli egzersiz yapmamaları veya ek kullandığı diyabet ilaçlarını düzensiz almaları olabilir. Dapagliflozin kullanan hastalarda HbA1c değişimini üçüncü ay sonucunda değerlendirilen dört çalışma incelendi. Kaku ve arkadaşları ile List ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada HbA1c değerinde üçüncü ay sonunda sırasıyla %0,11-0,44 ve

%0,85 azalma görüldü (162,174). Lambers Heerspink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c değerinde üçüncü ay sonunda %0,7 azalma görülürken Wilding ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c değerinde üçüncü ay sonunda %0,61 azalma saptanmadı. Bizim çalışmamızda ise HbA1c değerinde üçüncü ay sonunda literatüre benzer şekilde %0,9 azalma saptandı. Dört çalışmada da açlık plazma glukozu düzeylerinde üç ay sonunda azalma saptandı (162,163,173,174). List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üçüncü ay sonunda açlık kan şekerinde ortalama 21 mg/dl azalma saptanırken, Wilding ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama 15,4 mg/dl azalma saptandı. Bizim çalışmamızda üçüncü ay sonunda açlık kan şekerinde 41,1 mg/dl azalma saptandı. Azalmanın literatürde gözlenenenden fazla olmasının sebebi başlangıçta açlık kan şekerinin yüksek olmasıdır. List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tokluk kan şekeri üçüncü ay sonunda 10,1 mg/dl azalırken, Wilding ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 34,3 mg/dl azalmıştır. Bizim çalışmamızda da üçüncü ay sonunda tokluk kan şekeri 86,3 mg/dl azalmıştır.

Plasebo kontrollü yedi çalışmada 24. haftada başlangıca göre ortalama HbA1c ve açlık plazma glukozu azalmalarının plaseboya göre anlamlı derecede büyük olduğu gözlenmiştir ( $p<0,001$ ). Çalışmalarda ortalama HbA1c azalması %0,48 ile %0,97 arasında saptanırken açlık plazma glukozunda azalma 19 mg/dl ile 34 mg/dl arasında saptanmıştır (153-159). Yapılan 3 çalışmada 24. haftada ikinci saatte ölçülen tokluk kan şekerinde başlangıca göre plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha büyük azalmalar saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Bu çalışmalarda gözlenen tokluk kan şekerindeki azalmalar 21 mg/dl ile 67,5 mg/dl arasında saptanmıştır (155,158,159). Bizim çalışmamızın sonucunda altıncı ayda HbA1c düzeyinde başlangıca göre %0,79, açlık plazma şekerinde 42,1 mg/dl ve tokluk kan şekerinde 74,2 mg/dl azalma saptandı ve bu değerler literatür ile uyumlu bir şekilde azalmış olarak bulundu. Hastaların HbA1c, açlık ve tokluk kan şekerlerinde gözlenen değişimleri hastaların 55 yaşın üstünde olması, cinsiyeti ve tansiyon öyküsünün etkilemediği görüldü. İnsülin almayan hastalarda altıncı ay sonunda gözlenen tokluk kan şekerinde azalma insülin

alanlara göre anlamlı derecede daha fazla saptandı ( $p=0,02$ ). Ayrıca hastalık süresinin 10 senenin altında olan hastalarda üçüncü ay sonunda gözlenen açlık kan şekeriindeki azalma hastalık süresi 10 senenin üstünde olanlara kıyasla anlamlı olarak daha fazla saptandı ( $p=0,02$ ). Bu bize hastaların diyabet süresi uzadıkça dapagliflozinin ilk 3 ay içinde açlık kan şekeri üzerine etkisinin azaldığını gösterdi.

Çalışmamızda dapagliflozin kullanımı sonrası üçüncü ve altıncı ayda total kolesterol, LDL ve trigliserit değerlerindeki değişimleri de inceledik. Literatürde lipid düzeylerin değişimi ile yapılan çeşitli çalışmalar vardı ve sonuçları çelişkiliydi. Stephan Matthaei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LDL kolesterol, trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde dapagliflozin kullanımı sonrası 24 hafta sonrasında gözlenen değişimler incelendi. LDL kolesterol düzeyinde ve total kolesterol düzeyinde 24 hafta sonrasında artış gözlenirken trigliserit düzeyinde azalma gözlendi ama bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildi (153). Toshiyuki Hayashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 40 hastanın dapagliflozin kullanımından üç ay sonra lipid profilinde gözlenen değişiklikler incelendi. Total kolesterol düzeyinde %2,5 artış ile LDL düzeyinde %0,5 artış saptanırken trigliserit düzeyinde %12 düzeyinde azalma görüldü ama bu değişimleri istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı (175). Hidekatsu Yanai ve arkadaşların yaptığı çalışmada trigliserit düzeyinde üçüncü ve altıncı ay sonunda artış saptanırken LDL kolesterol düzeyinde üçüncü ve altıncı ay sonunda azalma saptandı. Bu değişimler istatistiksel açıdan anlamlı değildi (176). Bizim çalışmamızda başlangıca göre üç ay sonra değerlendirilen total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyinde azalma saptandı ama bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Altıncı ay sonunda da total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol düzeyinde azalma saptandı ama bu değişimler üçüncü ayda gözlenen değişimlerin aksine istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızda 55 yaş üstünde olma, cinsiyet, hastalık süresi, hipertansiyon öyküsü ve insülin tedavisinin lipid profilindeki değişimlerine etkisi araştırıldı. 55 yaşın altında ya da üstünde olmanın üçüncü ay sonrasında gözlenen trigliserit değişiminde etkisi olduğu görülmesine rağmen tüm hastalarda üçüncü ay sonunda gözlenen trigliserit

değişiminin anlamlı olmadığı saptandığı için bu veri anlamlı kabul edilmedi. Diğer parametrelerin lipid profili üzerine anlamlı bir etkisi yoktu. Bizim çalışmamızda alınan verilere göre dapagliflozinin lipid profilini uzun vadede olumlu etkilediği söylenebilir ancak dapagliflozinin lipid profili üzerine etkisinin kilo kaybı ve glisemik kontrolden bağımsız bir etki olduğunu söyleyebilmek için literatürde saptanan farklı sonuçlar gözönüne alındığında, sağlıklı verilere ulaşabilmek amacıyla daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara gereksinim olduğunu hatırlatmak gerekir.

Hiroshi Nomoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada başlangıç ortalama hemoglobin değeri 14,1 g/dl olan kişilerin dapagliflozin kullanımı sonrası hemoglobin değerleri 12 hafta sonra tekrar değerlendirildi ve 0,44 g/dl artış olduğu saptandı (177). On iki adet faz IIb/III çalışmadan oluşmuş birleştirilmiş bir analizde dapagliflozinin tedavisinin hemoglobin değerlerinde tedavinin 12-16. haftasında küçük artışlara neden olduğu gösterilmiştir. 16. haftadan sonra artış görülmediği ve hemoglobin düzeylerinin sabit kaldığı gösterilmiştir. 12-16. haftada bildirilen hemoglobin artışlarının tromboembolik olaylarla ilişkisi saptanmamıştır (165). Bizim çalışmamızda ise başlangıçta ortalama hemoglobin değeri 12,9 g/dl iken üç ay sonra 13,1 g/dl ve altı ay sonra 13,2 g/dl bulunmuştur. Üçüncü ayda gözlenen değişim istatistiksel açıdan anlamlı değil iken altıncı ayda gözlenen hemoglobin değerindeki artış anlamlı kabul edildi. Hemoglobin düzeylerinde görülen artışın sebebi olarak hastaların sıvı kaybetmeleri ve bunun sonucunda oluşan hemokonsantrasyon nedeniyle olabileceği düşünüldü. Değişimler genel olarak literatür ile uyumluydu. Hemoglobin düzeylerindeki gözlenen değişim üzerinde hastaların yaşı ve cinsiyeti etkili değil iken hastalık süresinin 10 senenin üstünde olmasının bu değişimi etkilediği görüldü. Hastaların hipertansiyon öyküsü ya da insülin kullanımının hemoglobin değerlerinde gözlenen değişimlerde etkisi saptanmadı.

List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıçta ortalama kreatin değeri 0,85 mg/dl iken 12 hafta sonunda tekrar değerlendirildi ve 0,02 mg/dl azalma saptandı. Bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildi (162) ( $p=0,34$ ). Heidi ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde SGLT-2



inhibitörlerinin kreatin değerinde 0,6 µmol/L artış yaptığı saptandı (p=0,05). Bu artış dapagliflozin için 0,3 µmol/L idi (172). Takahiro Tosaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama bazal kreatin değeri 0,65 mg/dl saptanan deneklerin SGLT-2 inhibitör kullanımı sonrası üçüncü ayda kreatin değeri 0,68 mg/dl saptandı (p=0,002). Altıncı ayda tekrar değerlendirilen deneklerin kreatin değeri 0,68 mg/dl saptandı (178) (p<0,001). On iki klinik çalışmanın birleştirilmiş veri analizinde dapagliflozin tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında herhangi bir azalma ilişkilendirilememiştir (165). Food and Drug Administration (FDA) yaptığı ve Endokrinolojik ve Metabolik İlaçlar Danışma Kurulu'na sunulan verilere göre eGFR dapagliflozin tedavisinin ilk haftalarında azalmış ancak 24. haftaya kadar başlangıç değerine dönmüş ve 102. haftaya kadar bu değer korunmuştur. Bu geçici düşme tedavi sürecinde düzelen başlangıç GFR değerine döndüğü için ilacın ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğu yaptığı düşünülmektedir (168). GFR değerindeki bu geçici düşmeden dapagliflozin kullanımı sonrası makula densaya iletilen sodyum artışı ve buna bağlı gelişen tübüloglomerüler feedback aracılı oto-regülasyon sorumlu tutulmaktadır. Bizim çalışmamızda başlangıç kreatin değeri 0,76 mg/dl iken ilaç kullanımı sonrası üçüncü ayda 0,77 mg/dl, altıncı ayda 0,79 saptandı. Üçüncü ayda gözlenen değişim anlamlı değilken altıncı ayda gözlenen değişim istatistiksel açıdan anlamlı saptandı (p=0,009). Genel olarak bulgular literatür ile uyumluydu. Altıncı ayda kreatin değerinde gözlenen artışın kalıcı veya geçici olduğunu söylemek için çalışmanın daha uzun süreli sonuçlarına bakmak gerekir. Çünkü ilacın geçici GFR yükselmesi yaptığı literatürdeki bazı yayınlarda geçmektedir. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hipertansiyon öyküsü ya da insülin kullanımının kreatin değerinde saptanan değişimlere etkisi saptanmadı.

List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dapagliflozin başlamadan önce potasyum değeri ortalama 4,1 mEq/L olan denekler ilaç başladıktan 12 hafta sonra tekrar değerlendirildi ve potasyum değerinin  $0,00 \pm 0,32$  mEq/L değiştiği saptandı. Bu değişimin istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmediği görüldü (p=0,88.) Rosenstock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabet süresi ortalama 5,75 yıl olan ve dapagliflozin kullanmaya başlayan hastaların

potasyum düzeyleri 24 hafta sonra değerlendirildiği ve 0,01 ( $\pm 0,04$  mmol/L) artış saptandığı ve bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Yshai Yavin ve arkadaşları 14 randomize, plasebo kontrollü, çift kör tip 2 DM çalışmalarını analiz ettiği bir çalışma sonucunda dapagliflozin kullanımının potasyum düzeyini artırmadığı göstermiştir. Bu 14 çalışmanın 13 tanesinin dapagliflozin kullanımı sonrası 24 hafta veya altındaki hastaları değerlendiren denekleri içerdiği ve bir tanesinin GFR değeri 30-60 ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup> hastaları içeren denekleri içerdiği görülmüştür. Hastaların ortalama diyabet süresi 13 çalışmada 8,9 yıl iken GFR değeri 30-60 ml/dakika/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda 18,9 yıl olduğu görülmüştür. Analiz sonucunda dapagliflozin kullanımının şiddetli hiperkalemi ya da hipokalemi ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (179). On iki klinik çalışmanın birleştirilmiş veri analizinde dapagliflozin tedavisi sonrasında 24. ya da 102. haftada potasyum düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre anlamlı değişiklik gösterilmemiştir (165). Bizim çalışmamızda tedavi başlamadan önce ortalama potasyum değeri 4,74 mEq/L iken ilaç kullanımından üç ay sonra 4,56 mEq/L, altı ay sonra 4,6 mEq/L saptandı ama bu değişimler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ve sonuçlar literatür ile uyumluydu. Potasyum düzeylerinde gözlenen değişimleri yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve hipertansiyon öyküsü etkilemezken altıncı ayda gözlenen potasyum değişimi anlamlı olmadığı için insülin kullanımının potasyum değişimi üzerine etkisi anlamlı kabul edilmedi.

List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dapagliflozin kullanan 47 hasta 12 hafta sonra değerlendirilmiş ve 3 hastada hipoglisemi ve 5 hasta üriner enfeksiyon saptanmış ama bunların plasebo ile benzer oranda olduğu gözlenmiş (162). Wilding ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 22 tane 10 mg dapagliflozin kullanan hasta 12 hafta izlenmiş hastalarda üriner enfeksiyon gözlenmezken 7 hastada major olmayan hipoglisemik olay saptanmıştır (163). Rosenstock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dapagliflozin kullanan hastalarda 48 hafta sonunda major hipoglisemik atak gözlenmezken yedi hastada üriner enfeksiyon gözlenmiş ama bunun dapagliflozin ile ilişkisi net olarak gösterilmemiştir (159). Matthaei ve arkadaşlarının yaptığı ve 109 hastanın plasebo ile karşılaştırılarak değerlendirildiği bir çalışmada yedi

hastada üriner enfeksiyon gözlenmiş ve bunun plasebo ile benzer olduğu saptanmıştır. Ondört hastada major olmayan hipoglisemik olay saptanmıştır. Hipoglisemik olayın plaseboya göre fazla olmasının sebebinin dapagliflozin tedavisinin metformin ve sülfonilüre tedavisine eklenmesine bağlı olduğu düşünülmüştür (153). Bolinder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 91 hasta 24 hafta sonunda değerlendirildi ve iki hastada major olmayan hipoglisemi saptandı ve plasebodan anlamlı farklılığı yoktu. Altı hastada üriner enfeksiyon gözlenirken plasebo grupta iki hastada üriner enfeksiyon gözlendiği ve plasebo gruba göre dapagliflozin kullanan grupta üriner enfeksiyonun daha fazla gözlendiği saptandı. Bizim alıŐmamızda dapagliflozin kullanan hastaların üçüncü ve altıncı aydaki kontrollerinde yapılan sorgulamalarda sadece bir hastanın altıncı ay kontrolünde idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği saptandı. Hastaların   nc  ay kontrollerinde hipoglisemi saptanmadı ama altıncı ay kontrollerinde iki hastada major olmayan hipoglisemi öyküsü saptandı.

Sonuç olarak dapagliflozin tedavisi tip 2 DM tedavisinde insülin etkisinden bağımsız yeni bir tedavi seçeneği sunmaktadır. İdrarda glukoz atılımını arttırarak açlık plazma glukozu, tokluk plazma glukozu ve HbA1c düzeyini düŐürmektedir. Tedavi sırasında gözlenen kilo kaybı ve bel çevresinde azalma obez veya kilolu diyabetik hastaların tedavisinde yararlı olmaktadır. Yan etki açısından değerlendirildiği zaman genel olarak iyi tolere edilmekte ve ciddi hipoglisemik olaya ya da kreatin yükselmesine yol amamaktadır. İdrar yolu enfeksiyonundaki artışın uzun dönem etkisi belirlenmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği DM ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu 2017.
2. IDF diabetes atlas - 2017 Atlas [Internet]. [cited 2017 Dec 25]; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>
3. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report, 2014: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014.
4. Satman İ, Alagöl F, Ömer B ve ark. TURDEP-II Sonuçlarının özeti. Çalışma Grubu adına, Prof. Dr. İlhan Satman: 2010.
5. Satman I, Yılmaz T, Sengul A ve ark. Population-based study of diabetes risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1551-6.
6. Singleton JR, Smith AG, Russel JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52: 2867-73.
7. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan; 32: 193-203.
8. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2009;58(4):773–95.
9. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261(1):32–43.
10. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev* 1994;74(4):993–1026.
11. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(7):669–72.
12. Vivian EM. Dapagliflozin: a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2015;72(5):361–72.
13. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
14. *Diabetes Atlas 3rd Edition*, Brussels, International Diabetes Federation, 2006.
15. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. *Principles of Diabetes Mellitus*. 2002, pp 107-21.

16. Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Müler-Wieland D. (eds), Textbook of Type 2 Diabetes. New York, Martin Dunitz Group 2003. çeviri Ed: Akman AC. I.Baskı. AND Yayıncılık, Düzey Matbaası İstanbul 2004;1-12.
17. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-67, 69-81, 215-17.
18. American Diabetes Association From Diabetes Care Vol 30, Supplement 1, 2007.
19. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014;37(7):2034–54.
20. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes 1993;42(2):359–62.
21. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(12):4635–44.
22. Leslie RDG, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(5):1654–9.
23. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 2003;52(10):2623–9.
24. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. Arch Intern Med 1997;157(6):669–75.
25. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet Lond Engl 2005;365(9467):1333–46.
26. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. Diabetes 1975;24(1):44–53.
27. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). BMJ 2011;343:d6044.
28. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1989;321(6):337–43.
29. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:1667.
30. Alice YY, Cheng I, Fantus G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. Can Med Ass J 2005; 172 (2): 213-26.
31. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. Cell 2001;104(4):517–29.
32. Candeğer Y, Temel Y, Şazi İ. Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. 1.basım. Gri Tasarım Ankara; 2010. 37–46.

33. Kumbasar A. Bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu, her yönüyle diabetes mellitus. 2.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: 236–45.
34. InterAct Consortium, Scott RA, Langenberg C, et al. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia* 2013;56(1):60–9.
35. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000;49(12):2201–7.
36. Shai I, Jiang R, Manson JE, et al. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006;29(7):1585–90.
37. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289(1):76–9.
38. Reis JP, Loria CM, Sorlie PD, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Lifestyle factors and risk for new-onset diabetes: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155(5):292–9.
39. InterAct Consortium, Spijkerman AMW, van der A DL, et al. Smoking and long-term risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study in European populations. *Diabetes Care* 2014;37(12):3164–71.
40. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25(10):1862–8.
41. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34:S11.
42. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2011;28(9):1028–33.
43. Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M. Maturity onset diabetes of the young--review. *Pediatr Endocrinol Rev PER* 2006;3 Suppl 3:514–20.
44. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345(13):971–80.
45. Dussoix P, Vaxillaire M, Iynedjian PB, et al. Diagnostic heterogeneity of diabetes in lean young adults: classification based on immunological and genetic parameters. *Diabetes* 1997;46(4):622–31.
46. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008;51(4):546–53.
47. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580–91.
48. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560–72.

49. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55(6):1577–96.
50. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15: 815-9.
51. Haffner SM, Mitchell BD, Pugh JA, et al. Proteinuria in Mexican Americans and non-Hispanic whites with NIDDM. *Diabetes Care* 1989;12:530-6.
52. Hamman RF, Mayer EJ, Moo-Young GA, Hildebrandt W, Marshall JA, Baxter J. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in non-Hispanic whites and Hispanics with NIDDM. San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes* 1989;38:1231-7.
53. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86
54. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 405-12.
55. Gilmer TP, O'Connor PJ, Manning WG, Rush WA. The cost to health plans of poor glycemic control. *Diabetes Care* 1997;20:1847-53.
56. Clark CM, Fradkin JE, Hiss RG, Lorenz RA, Vinicor F, Warren-Boulton E. Promoting early diagnosis and treatment of type 2 diabetes: the National Diabetes Education Program. *JAMA* 2000; 284:363-5.
57. American Diabetes Association: Pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1996;19(Suppl.): S54.
58. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335–43.
59. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991;6(6):495–502.
60. Daugirdas JT, Kronfol NO, Tzamaloukas AH, Ing TS. Hyperosmolar coma: cellular dehydration and the serum sodium concentration. *Ann Intern Med* 1989;110(11):855–7.
61. Arieff AI, Carroll HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine (Baltimore)* 1972;51(2):73–94.
62. Fulop M, Tannenbaum H, Dreyer N. Ketotic hyperosmolar coma. *Lancet Lond Engl* 1973;2(7830):635–9.
63. Nyenwe EA, Kitabchi AE. Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):340–51.

64. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2011;28(5):508–15.
65. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):709–28.
66. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008;57(12):3169–76.
67. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):1845–59.
68. Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. *Cardiol Rev* 2011;19(2):60–5.
69. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.
70. American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:573-9.
71. Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM; Joslin's Diabetes Mellitus 14th Edition, 2005(a); 332-40.
72. Hamsten A, Steiner G. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and atherosclerosis: A lipoprotein perspective (Editorial). *J Intern Med Suppl* 1994;55:736:1–3.
73. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1433–37.
74. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumethal HT. An autopsy of cerebrovascular accident in diabetes mellitus, *Circulation* 1962; 25:663–73.
75. Kreines K, Johnson E, Albrink M, et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:235-43.
76. Abbot RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, *AJM* 1990; 88:376–81.
77. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl:S4.
78. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:122.
79. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007;298(8):902–16.
80. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(3):233–44.



81. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(20):2137–46.
82. PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005;54(7):2188–97.
83. PKC-DRS2 Group, Aiello LP, Davis MD, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113(12):2221–30.
84. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):766–85.
85. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1990;108(7):958–64.
86. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD007419.
87. Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(3):779–93.
88. Geoffrey Boner, Mark E Cooper, editors. *Management of Diabetic Nephropathy* 2000;P:13.
89. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011;171(5):412–20.
90. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2011;171(21):1920–7.
91. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995;47(6):1703–20.
92. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, Brenner BM. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1989;36(4):526–36.
93. Fliser D, Wagner K-K, Loos A, Tsikas D, Haller H. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN* 2005;16(4):1135–40.

94. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412–9.
95. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Carstensen B, Parving H-H. Improved survival in patients obtaining remission of nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004;66(3):1180–6.
96. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1999;34(2):308–14.
97. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001;60(1):277–83.
98. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43(4):817–24.
99. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36(2):150–4.
100. Dyck JB, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In: *Diabetic neuropathy*. Toronto, WB Saunders; 1998; 255–78.
101. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, eds. *Textbook of diabetic neuropathy*. New York: Thieme; 2003; 64-82.
102. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*, 1993;329:977-86.
103. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
104. Brill V. Electrophysiological testing. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, editors. *Textbook of diabetic neuropathy*. New York: Thieme; 2003. 177–184.
105. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(4):956–62.
106. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161(9):639–49.
107. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37(4):589–96.

108. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindström T, Thorell LH. A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997;13(4):313–23.
109. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brøsen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83(1):85–90.
110. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29(11):2365–70.
111. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2017;18(1):42–53.
112. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008;31(8):1679–85.
113. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(3):382–7.
114. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population  $\geq 40$  years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004;27(7):1591–7.
115. Morey-Vargas OL, Smith SA. BE SMART: strategies for foot care and prevention of foot complications in patients with diabetes. *Prosthet Orthot Int.* 2015;39:48–60.
116. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016; 63:3S.
117. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54:e132.
118. Abbas ZG, Archibald LK. Challenges for management of the diabetic foot in Africa: doing more with less. *Int Wound J.* 2007;4:305–13.
119. Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981;2(2):64–122.
120. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S64–74.
121. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140–9.

122. İlkova H, Damcı T, Karşıdağ K, et al. The International Diabetes Management Practices Study - Turkey's 5th Wave Results Turk J Endocrinol Metab 2016;20:88-96.
123. Schopman JE, Simon ACR, Hoefnagel SJM, Hoekstra JBL, Scholten RJPM, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2014;30(1):11-22.
124. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. Science 1995;268(5209):423-6.
125. Bressler R, Johnson DG. Pharmacological regulation of blood glucose levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Intern Med 1997;157(8):836-48.
126. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. Diabetologia 2008;51(1):8-11.
127. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009;32(1):193-203.
128. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care 1999;22(6):960-4.
129. Kong MF, Stubbs TA, King P, et al. The effect of single doses of pramlintide on gastric emptying of two meals in men with IDDM. Diabetologia 1998;41(5):577-83.
130. Fineman MS, Koda JE, Shen LZ, et al. The human amylin analog, pramlintide, corrects postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes. Metabolism 2002;51(5):636-41.
131. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011;(10):CD006423.
132. Demuth H-U, McIntosh CHS, Pederson RA. Type 2 diabetes--therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. Biochim Biophys Acta 2005;1751(1):33-44.
133. Gerich JE. Control of glycaemia. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1993;7(3):551-86.
134. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2005;12:223-9.
135. Rıfat E. Böbreklerin diyabet etyopatogenezindeki rolü ve SGLT-2 inhibitörlerinin tip 2 diyabet tedavisindeki yeri. İç Hastalıkları Dergisi 2016; 23(Ek6):1-6.

136. Farber SJ, Berger EY, Earle DP. Effect of diabetes and insulin of the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *J Clin Invest* 1951;30(2):125–9.
137. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54(12):3427–34.
138. Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2009;25(3):671–81.
139. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280(1):F10-18.
140. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21(1):31–8.
141. Washburn WN. Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2. *J Med Chem* 2009;52(7):1785–94.
142. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261(1):32–43.
143. Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol JASN* 2003;14(11):2873–82.
144. Miao Z, Nucci G, Amin N, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antidiabetic agent ertugliflozin (PF-04971729) in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2013;41(2):445–56.
145. Wilding JP, Ferrannini E, Fonseca VA, Wilpshaar W., Dhanjal P, Houzer A. Efficacy and safety of ipragliflozin. in patients with type 2 diabetes inadequately controlled. on metformin: A dose-finding study. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15: 403–9.
146. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(12):1154–60.
147. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, Li L, Kornhauser D, Pfister M. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(5):513–9.
148. Kasichayanula S, Liu X, Zhang W, et al. Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(8):770–3.
149. Obermeier M, Yao M, Khanna A, et al. In vitro characterization and pharmacokinetics of dapagliflozin (BMS-512148), a potent sodium-glucose cotransporter type II inhibitor, in animals and humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:405–14.
150. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride, or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:47–54.

151. Forziga (Dapagliflozin) Kısa Ürün Bilgisi, 2016.
152. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. 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(4):962–71.
153. Matthaie S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S, Study 05 Group. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2015;38(3):365–72.
154. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33(10):2217–24.
155. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S, Study 10 Group. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2014;37(3):740–50.
156. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2010;375(9733):2223–33.
157. Wilding JPH, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156(6):405–15.
158. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(10):928–38.
159. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35(7):1473–8.
160. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):1020–31.
161. Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TWA, et al. Long-term maintenance of efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(8):766–74.
162. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(4):650–7.
163. Wilding JPH, Norwood P, T'joen C, Bastien A, List JF, Fiedorek FT. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high

- doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;32(9):1656–62.
164. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013;27(5):473–8.
  165. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TWA, Apanovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf* 2014;37(10):815–29.
  166. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(9):1737–42.
  167. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. 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 Obes Metab* 2012;14:990–9.
  168. Bristol-Meyers Squibb/AstraZeneca briefing document for Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. Dapagliflozin. December 12, 2013 US Food and Drug Administration website.
  169. Scheerer MF, Rist R, Proske O, Meng A, Kostev K. Changes in HbA1c, body weight, and systolic blood pressure in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin therapy: a primary care database study. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2016;9:337–45.
  170. Bell KF, Katz A, Sheehan JJ. Quality measure attainment with dapagliflozin plus metformin extended-release as initial combination therapy in patients with type 2 diabetes: a post hoc pooled analysis of two clinical studies. *Risk Manag Healthc Policy* 2016;9:231–41.
  171. Shao H, Zhai S, Zou D, et al. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin versus glimepiride as monotherapy in a Chinese population with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2017;33(2):359–69.
  172. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One* 2016;11(11):e0166125.
  173. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(9):853–62.
  174. Kaku K, Inoue S, Matsuoka O, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin as a monotherapy for type 2 diabetes mellitus in Japanese patients with inadequate glycaemic control: a phase II multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(5):432–40.
  175. Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. Correction to: Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2

- diabetes: comparison with sitagliptin. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):149.
176. Yanai H, Hakoshima M, Adachi H, et al. Effects of Six Kinds of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Metabolic Parameters, and Summarized Effect and Its Correlations With Baseline Data. *J Clin Med Res* 2017;9(7):605–12.
  177. Nomoto H, Miyoshi H, Sugawara H, et al. A randomized controlled trial comparing the effects of dapagliflozin and DPP-4 inhibitors on glucose variability and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus on insulin. *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:54.
  178. Tosaki T, Kamiya H, Himeno T, et al. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors Reduce the Abdominal Visceral Fat Area and May Influence the Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes. *Intern Med Tokyo Jpn* 2017;56(6):597–604.
  179. Yavin Y, Mansfield TA, Ptaszynska A, Johnsson K, Parikh S, Johnsson E. Effect of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Potassium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* 2016;7(1):125–37.



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında sabırla bana yardımcı olan, eğitim sürecimde değerli katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Soner CANDER' e,

Asistanlık eğitimi boyunca her konuda bize yardımcı olan ve sabırla bizi dinleyen Sayın Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL'e

Asistanlık sürecinin başından sonuna kadar yanımda olan ve her şeyden önemlisi zorlandığım her dönemde bana destek olup bu uzmanlık eğitimime devam etmemi sağlayan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Rıdvan ALİ' ye,

Asistanlık eğitiminin her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana hekimlik sanatını sevdiren başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Kardiyoloji AD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD ve Radyoloji AD öğretim üyelerine,

Yoğun asistanlık sürecini benimle paylaşan ve asistanlık eğitimini zevkli hale getiren başta Dr. Fatih SAĞIROĞLU, Dr. Abdülkadir ŞAHİN ve Dr. Rıdvan GÖMLEKSİZ olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Eğitim hayatının başından sonuna kadar yanımda olan, benimle birlikte bu sıkıntılı süreci yaşayan, emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkür ederim

## ÖZGEÇMİŞ

20 Mayıs 1989 tarihinde Bitlis ilinde doğdum. İlkokul ve ortaokulu Canaydın İlköğretim Okulu'nda okudum. 2003-2007 yılları arasında Bursa Anadolu Lisesi'nde okudum ve bu okuldan mezun oldum. 2007-2013 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi aldım. Mezuniyet sonrasında Sakarya Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde altı ay mecburi hizmet yaptım. 2013 sonbahar dönemi tıpta uzmanlık sınavını (TUS) kazandım ve 12 Şubat 2014 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen bu bölümde araştırma görevlisi doktor olarak uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Murat ÇALAPKULU  
Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı