



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YÜKSEK DOZ İNSÜLİN İLE BİRLİKTE ORAL ANTİDİABETİK KULLANAN HASTALARDA TEDAVİYE DAPAGLİFLOZİN EKLENMESİNİN KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Ali Burkan Akyıldız

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YÜKSEK DOZ İNSÜLİN İLE BİRLİKTE ORAL ANTİDİABETİK KULLANAN HASTALARDA TEDAVİYE DAPAGLİFLOZİN EKLENMESİNİN KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Ali Burkan Akyıldız

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Özdemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen ve tez yazım süresince danışman olarak yardımlarını esirgemeyen, eğitimci kişiliğine her zaman saygı duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR başta olmak üzere;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, mesleğimi ve çalıştığım ortamı sevmemi sağlayan, pozitif tavrı, araştırmacılığı ve bilgi birikimiyle bende mesleksel merakın temellerini atan, yeri geldiğinde bir arkadaş gibi davranarak her zaman yanımda olduğunu gösteren Doç. Dr. Aydın ATAKAN'a,

İlk günden itibaren, meslektaştan çok ailelerinden biri gibi hissetmemi sağlayan Dr. Yaşar SERTBAŞ ve Dr. Meltem SERTBAŞ'a,

Bilgi birikiminden yararlandığım ve hiçbir sorumu yanıtsız bırakmayan Doç. Dr. Seda SANCAK'a,

Asistanlığa ilk başladığımda benden bilgilerini, deneyimlerini ve en önemlisi arkadaşlıklarını esirgemeyen kadim dostlarım Dr. Kerem Yiğit ABACAR ve Dr. Gökhan KARAKAYA'ya,

Asistanlığımın son zamanlarını mutlu geçirmeme vesile olan Dr. Yunus Emre YAYMAN, Dr. Yener GÜN ve Dr. Cafer AKKÖZ'e ve diğer asistan arkadaşlarıma.

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim, benden maddi ve manevi desteklerini asla esirgemeyen sevgili aileme en içten teşekkürlerimle...

Dr. Ali Burkan AKYILDIZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..……i

KISALTMALAR VE SİMGELER…….…….iii

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ……..…..v

ÖZET…….……..vii

ABSTRACT…….……...…ix

1.GİRİŞ VE AMAÇ…….…….....….1

2.GENEL BİLGİLER…….…..…..…...3

3.GEREÇ VE YÖNTEM…….....……..45

4.BULGULAR……...…..…..47

5.TARTIŞMA…….…...56

6.SONUÇLAR……....…….59

7.KAYNAKLAR……..……..…60

KISALTMALAR VE SİMGELER

DM: Diabetes mellitus

SGLT-2: Sodyum-glucose linked transporter 2

NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFG/BAG: Bozulmuş açlık glukozu

IGT/BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

GLT: Glukoz yükleme testi

NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

DCTT: Diabetes Control and Complications Trial

PG: Plazma glukozu

APG: Açlık plazma glukozu

GDM: Gestasyonel Diabetes Melliitus

IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği

NIH: National Institutes of Health (American)

MODY: Maturity onset diabetes of the young

LADA: Latent autoimmune diabetes of adult

DKA: Diyabetik ketoasidoz

HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum

KVH: Kardiyovasküler hastalık

KAH: Koroner arter hastalığı

AKS: Akut koroner sendrom

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

DR: Diyabetik retinopati

DN: Diyabetik nefropati

DNP: Diyabetik nöropati

LDL: Low density lipoprotein

HDL: High density lipoprotein

TG: Trigliserid

TBT: Tıbbi beslenme tedavisi

GLUT: Glucose transporter

BUN: Kan üre azotu

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

OAD: Oral antidiabetik ilaçlar

Na: Sodyum

K: Potasyum

Cl: Klor

Mg: Magnezyum

P: Fosfor

ÜA: Serum ürik asit

VKG: Venöz kan gazı

HCO3: Bikarbonat

SKB/DKB: Sistolik kan basıncı/Diastolik kan basıncı

euDKA: Öglisemik diyabetik ketoasidoz

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLOLAR

1. *Tablo 1.1: Diabetes Mellitus tanı kriterleri ……..…5*
2. *Tablo 1.2: Gestasyonel DM tek aşamalı yaklaşım tanı kriterleri……..6*
3. *Tablo 1.3: Gestasyonel DM iki aşamalı yaklaşım tanı kriterleri……..…7*
4. *Tablo 1.4: Prediyabet tanı kriterleri……..8*
5. *Tablo 1.5: Diabetes Mellitus etyolojik sınıflaması……..…….9*
6. *Tablo 1.6: Tip 2 DM patogenezinde sorumlu tutulan faktörler……...13*
7. *Tablo 1.7: DKA predispozan durumlar, semptom, fizik muayene, laboratuvar bulguları……..…….15*
8. *Tablo 1.8: HHD predispozan durumlar, klinik ve laboratuvar bulgular… ……16*
9. *Tablo 1.9: Diyabetik mikro ve maskovasküler komplikasyonlar… ……..…..18,19*
10. *Tablo 1.10: Diyabetik periferik ve otonom nöropatiler… ……..…….22*
11. *Tablo 1.11: Diyabetik hastada hedef biyokimyasal parametreler ve kan basıncı değerleri……..23*
12. *Tablo 1.12: İnsülin salgılatıcı ilaçların (sülfonilüreler ve meglitinidler) yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar……..27*
13. *Tablo 1.13: Metforminin yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar……..28*
14. *Tablo 1.14: Tiazolidindionların yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar……...29*
15. *Tablo 2.1: Sodium Glucose Co-transporter ailesi……..……..37*
16. *Tablo 2.2: SGLT1 ve SGLT2'nin karşılaştırılması……..37*
17. *Tablo 4.1: Tedavi sonrası insülin ihtiyacı azalan ve artan/değişmeyen hastalarda başlangıç ve kontrol $HbA1_c$ değerlerinin karşılaştırılması…… 48*
18. *Tablo 4.2: Olgularda başlangıç ve kontrol biyokimyasal sonuçlarda ve fizik muayene bulgularında gözlenen ancak istatiksel olarak anlamlı saptanmayan değişimler……..55*

ŞEKİLLER

1. *Şekil 2.1: Glomeruler filtrata geçen glukozun SGLT1 ve SGLT2 vasıtasıyla geri emilimi……..35*
2. *Şekil 2.2:Böbreklerde SGLT2 aracılıklı glukoz geri emilimi……..36*
3. *Şekil 4.1: 3 aylık dapagliflozin tedavisi sonrası hastalarda insülin ihtiyacı değişimi……..48*
4. *Şekil 4.2: Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda HbA1c değişimi……..49*

5. *Şekil 4.3: Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda ortalama açlık kan glukozu değişimi……..50*
6. *Şekil 4.4: Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda ortalama serum kreatinin değerlerindeki değişim……..51*
7. *Şekil 4.5: Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda ortalama serum BUN değerlerindeki değişim……..52*
8. *Şekil 4.6: Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda anyon gap değerlerindeki değişim……..53*
9. *Şekil 4.7: Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda ortalama serum sodyum değerlerindeki değişimi……..54*

ÖZET

AMAÇ:

Diabetes Mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemi ile karakterize, etyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalıktır. Sürekli tedavi gerektirmesinin yanı sıra akut ve süreğen dönemde yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle ciddi bir mortalite ve morbidite sebebidir. Etyolojide sorumlu faktörlerin çok çeşitli olması nedeniyle tedavisinde de birçok ajan kullanılmaktadır. Özellikle tedavide yüksek doz insülin kullanılmasının istenmeyen anabolik ve mitojenik etkileri yanında hasta uyumunda azalmaya neden olduğu bilinmektedir. SGLT-2 inhibitörleri yakın dönemde etkililiği ve güvenilirliğinin yanısıra komorbid kardiyak hastalık profili üzerine olumlu etkileri gösterilmesi nedeniyle önemi ve kullanımı artmakta olan moleküllerdir. Bu bilgilerin ışığında SGLT-2 inhibitörlerinden dapagliflozinin özellikle yüksek doz insülin kullanan hastaların kan şekeri regülasyonu, insülin ihtiyaçları ve biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkilerini görmek amacıyla çalışmamızı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu retrospektif çalışmada 2017 yılında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Diyabet Polikliniğine başvuran ve ayaktan takip edilen ve yüksek doz (>0.5Ü/kg) insülin tedavisi almakta olan 41 hastanın başvuru anında ve mevcut tedavilerine dapagliflozin eklendikten 3 ay sonraki insülin ihtiyaçları, kan ve idrar biyokimya parametreleri ve kan basınçları karşılaştırılmış, bu parametrelerin birbirleri ve tedaviye eklenen dapagliflozin ile ilişkileri araştırılmıştır.

BULGULAR:

Çalışmamıza dahil edilen yüksek doz insülin kullanan olguların 30'unda, 3. ayın sonunda günlük ortalama insülin ihtiyaçlarında, HbA1c ve açlık plazma glukozu değerlerinde istatiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür. ($p<0,001$) Aynı 30 olgunun yapılan biyokimyasal testlerinde kreatinin, plazma sodyumu ve hesaplanan anyon gap değerlerinde istatiksel olarak anlamlı yükselme gözlenirken ($p<0,05$), bakılan BUN, pH, $HCO3^-$ değerlerinde, diğer elektrolitlerde, lipid profili ve serum ürik asit düzeylerinde istatiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. ($p>0,05$) Ek olarak 30 olgunun başvuru anında ve 3. ayda ölçülen ortalama sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. ($p>0,05$)

SONUÇ:

Çalışmamızın sonucunda yüksek doz insülin tedavisi almakta olan Tip 2 DM tanılı hastalarda tedaviye Dapagliflozin eklenmesinin günlük insülin ihtiyacı, açlık plazma glukozu ve $HbA1_c$ değerlerinde anlamlı düşüşe sebep olduğu, bununla birlikte venöz kan gazında bakılan pH'ta anlamlı değişiklik olmaksızın anyon gap artışına sebep olduğu görülmüştür. Bu anyon gap artışının çalışma sonucunda gözlenen istatiksel olarak anlamlı sodyum artışına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ek olarak hastaların kreatinin değerlerinde bazal değerlere göre istatiksel olarak anlamlı yükselme saptanırken, buna GFR düşüşü veya BUN artışı eşlik etmemiştir. Olgularda bakılan diğer elektrolitlerde (potasyum, klor, fosfor, kalsiyum, magnezyum), Hb ve hematokrit düzeylerinde, spot idrada albumin/kreatinin bakılarak hesaplanan mikroalbüminüri düzeyinde ve kan basıncı düzeylerinde tedaviye dapagliflozin eklenmesiyle istatiksel anlamlılık gösteren değişiklik görülmemiştir. Olgu sayısının artırılarak bakılan bazı parametrelerde istatiksel olarak anlamlı değişim izlenebileceği düşünülmüş olup, daha fazla olgu ile daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER:

Tip 2 Diabetes Mellitus, SGLT-2 inhibitörü, Dapagliflozin, insülin, oral antidiabetik

ABSTRACT

AIMS:

SGLT-2 inhibitors are novel molecules that are prevalent and increasing in use due to their efficacy and safety, as well as their positive effects on the comorbid cardiac disease profile. Dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2), has been shown to improve glycemic control, stabilize insulin dosing and mitigate insulin-associated weight gain. In the light of this information, we planned our study to see the effects of dapagliflozin on blood-sugar regulation, insulin requirements and biochemical parameters in patients using high-dose insulin.

METHODS:

In this retrospective study, we collected data of 41 patients using high-dose insulin (>0.5U/kg) who were admitted to Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital Internal Medicine and Diabetes Policlinic in 2017. Blood and urine biochemical parameters and blood pressures were compared at the time of admission and 3 months after the addition of dapagliflozin to existing treatments. And these parameters were investigated regarding the relation to each other and with dapagliflozin added to the treatment.

RESULTS:

A statistically significant decrease in the mean daily insulin requirement, $HbA1_c$ and fasting plasma glucose values was observed in 30 of the high-dose insulin-treated patients included in our study, at the end of the third month. ($p < 0,001$) Statistically significant increase in creatinine, plasma sodium and calculated anion gap values were observed in biochemical tests of the same 30 patients. ($p < 0,05$) No statistically significant changes were observed in BUN, pH, $HCO3^-$ values, lipid profile and serum uric acid levels and in other electrolytes. ($p > 0,05$) In addition, no significant changes were observed in the mean systolic and diastolic blood pressures measured at the time of admission and at the third month in 30 patients. ($p > 0,05$)

CONCLUSIONS:

As a result of our study we found that the addition of dapagliflozin to the treatment of Type 2 DM patients receiving high-dose insulin therapy resulted in a significant decrease in daily insulin requirement, fasting plasma glucose and $HbA1_c$ values. In addition statistical analyzes led to an increase in the anion gap without significant changes in the pH observed in venous blood gases. This anion gap increase was thought to be due to the statistically significant increase in sodium observed at the end of the study. In addition, there was statistically significant increase in creatinine values of patients compared to basal

values without GFR decline or BUN increase. There was no statistically significant change in other electrolytes (potassium, chlorine, phosphorus, calcium, magnesium), Hb and hematocrit levels, also in microalbuminuria calculated by spot urine albumin / creatinine levels with the addition of dapagliflozin to the treatment. It has been thought that statistically significant changes can be observed in some of the parameters examined by increasing the number of cases and more studies are needed with more cases.

KEYWORDS:

Type 2 Diabetes Mellitus, SGLT-2 inhibitors, Dapagliflozin, high dose insulin therapy, oral antidiabetics

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu veya insülinin periferik etkisinin mutlak veya kısmi kaybı ile karakterize, yaşam boyu takip ve tedavi gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır. Sebep olduğu mikro ve makrovasküler komplikasyonlar nedeniyle ciddi bir mortalite ve morbidite sebebidir. Dünya üzerinde 2017 yılı itibarı ile DM tanısı almış 425 milyon insan bulunmaktadır ve bu sayının 2045 yılında %48 artarak 629 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1). 2012 yılında dünya genelinde direkt DM ilişkili 1.5 milyon ölüm görülmüştür ve dünyada ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır (2). Mikro ve makrovasküler ve yüksek kan şekerine bağlı diğer komplikasyonlar (artmış tüberküloz riski vb.) göz önünde bulundurulduğunda 2012 yılında DM ilişkili ölümlerin 3.7 milyona kadar ulaşmış olduğu tahmin edilmektedir (3).

SGLT-2 inhibitörleri, renal proksimal tübülde glukoz reabsorbsiyonunu azaltıp üriner glukoz ekresyonunu arttırarak plazma glukoz ve HbA1c konsantrasyonunda azalmaya sebep olur. Etkinlikleri insülinden bağımsızdır ancak renal disfonksiyonla azalır. Tip 2 DM'li hastalarda hem monoterapide hem de diğer oral antidiabetikler (OAD) ve/veya insülin ile birlikte kombinasyon tedavisinde kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin $HbA1_c$ düzeylerinde %0,5-1, açlık plazma glukozunda 15-35 mg/dL düşüş ile birlikte 1,5-3,5 kg kadar kilo kaybı ve sistolik kan basıncında 3-5 mm Hg kadar düşüş sağladığı gösterilmiştir (4-7). Kan şeker regülasyonu üzerine olumlu etkilerinin yanında yapılan çalışmalarda SGLT-2 inhibtörlerinin birincil kardiyak major advers sonlanım noktalarında(kardiyovasküler ölüm, nonfatal myokard infarktüsü, nonfatal inme) ve kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyonda belirgin azalmaya neden olduğunu gösteren geniş kapsamlı çalışmalar mevcuttur (8,9). Yukarıda özetlenen olumlu etkilerinin yanısıra genitoüriner (GÜ) enfeksiyon sıklığında artış, dehidratasyon, ortostatik hipotansiyon (10), daha çok Tip DM'li hastalarda olmak üzere öglisemik diyabetik ketoasidoz (euDKA) riskinde artış (11) gibi advers olaylara sebep olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kısacası SGLT-2 inhibitörleri Tip 2 DM tedavisinde yeri ve önemi artmakta olan ajanlardır.

Bu retrospektif çalışmada 2017 yılında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Diyabet Polikliniğine başvuran ve ayaktan takip edilen ve yüksek doz (>0.5Ü/kg) insülin ile birlikte OAD tedavisi almakta olan 41 hastanın başvuru anında ve mevcut tedavilerine Dapagliflozin eklendikten 3 ay sonraki günlük insülin ihtiyaçları, açlık plazma glukozu ve $HbA1_c$ değerlerinin yanısıra, kan üre azotu (BUN), kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K), Hb (hemoglobin), Htc (hematokrit), GFR (glomeruler filtration rate) düzeyleri değerlendirilmiştir. Ek olarak diğer elektrolitler, klor (Cl), magnezyum (Mg), fosfor (P), serum ürik asit (ÜA), spot idrarda albumin/kreatinin oranı hesaplanarak mikroalbüminüri düzeyleri, öglisemik diyabetik ketoasidoz açısından

venöz kan gazında (VKG) pH, bikarbonat (HCO_3), anyon gap değerleri ve sistolik kan basıncı (SKB) /diastolik kan basıncı (DKB) ölçülmüş, bütün bu parametrelerin tedaviye dapagliflozin eklenmesiyle ve birbirleri ile olan ilişkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Diyabetin Tanımı ve Tarihçesi

Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (13).

İlk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG), daha sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırılması yapılmıştır (14). WHO'nun yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak da adlandırmıştır (15). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından 1997 yılında başka bir sınıflama önerilmiştir. Önerilen yeni sınıflama etiyolojik olup, insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine Tip 1 ve Tip 2 diyabet terminolojisini getirmiştir (16). 1999'da WHO bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılında yayımlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir (13).

Tarihçe

Yunanca dia+betes ve mellitus kelimelerinden türeyen ve *"tatlı idrar yapma"* anlamına gelen diyabet, insanlığın ilk dönemlerinden itibaren tarihte yerini almıştır. Milattan önce 1500'de Mısır Ebers Papiruslarında fazla idrar yapılan, idrar yoluyla şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmış, Milattan 200 yıl sonra Cappodocia'lı Areateus hastalığa *"diabetes"* ismini vermiştir.

1860'da Langerhans'ın pankreas adacıklarını, 1875'de Claud-Bernard'ın diyabetin nöro-hormonal mekanizmasını, 1889'da V. Mering ve Minkowski'nin pankreotektomiyle diyabet oluşumunu ortaya koyarak şeker hastalığının merkez organını tanımlamalarından sonra, 1922'de Best ve Banting pankreas ekstresi, insülin ve hastalığının tedavisine yeni boyutlar getirmişlerdir. 2000 yıl önce Areateus tarafından tarif edildiğinden beri tanı, tarif, etyoloji ve tedavisinde devamlı değişiklikler gözlenmiştir (17).

1926 yılında Frank bugünkü oral antidiabetiklerin atası *"Synthalin"* i buldu. 1942'de Laubaiter, sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra sülfonilüre türevleri tıp dünyasına girmiştir. 1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulunmuştur. 1973'

de Nova ve Leo firmaları antikor oluşturmayan ileri derecede saf insülini geliştirmişler, bu günümüzde kullanılan DNA teknolojisiyle yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir (18).

2.1.2. Diyabet Epidemiyolojisi

Son 25 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. DM artışının yakın gelecekte de devam edeceği tahmin edilmektedir. Örneğin 1976-1994 yılları arasında ABD' de erişkinlerde DM prevalansı %8,9'dan %12,3'e çıkmıştır. Bu rakamlar tanısı konmuş ve henüz tanı almamış vakalarıda içermektedir (19). Hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet sıklığı dünya çapında artmakla birlikte, obezite ve sedanter yaşama bağlı olarak yakın gelecekte Tip 2 diyabet sıklığında daha fazla bir artış beklenmektedir (20).

Diyabet prevalansı ve insidansı toplumlarda her geçen gün artmaktadır. Çeşitli ülke ve toplumlarda diyabet epidemiyolojisi, bilhassa Tip 2 insidans ve prevalansı değişiklik göstermektedir. Bu durum etnik gruplarda genetik ve çevre faktörlerinin derecesi ve etkenliğinin ayrı oluşundan, sosyal ve ekonomik düzeyin değişik olmasından ve kullanılan araştırma metodlarının farklılığından kaynaklanmaktadır (17).

Grönland ve Alaska Eskimolarında DM prevalansı çok düşüktür ve saptanan olguların çoğu Tip 2'dir. Buna karşılık Amerika'da yaşayan Pime Kızılderililerinde prevalans %55'in üstündedir ve dünya üzerindeki en yüksek diyabet prevalansı bu ırktadır (21). Tip 1 DM insidansı en yüksek İskandinavya'dadır, Pasifik kıyılarında ise çok daha düşüktür. Kuzey Avrupa ve ABD'de Tip 1 DM görülme sıklığı ara değerdedir (22).

IDF'in 2017'de yayınladığı *"Diyabet Atlas"* ı verilerine göre dünya üzerinde 2017 yılı itibarı ile DM tanısı almış 425 milyon insan bulunmaktadır ve bu sayının 2045 yılında %48 artarak 629 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Dünya genelinde 425 milyon erişkinin veya başka bir deyişle 20-79 yaş arası erişkinlerin %8,8'inin diyabetik olduğu tahmin edilmektedir. Kişi başına düşen gelirin yüksek olduğu ülkelerde tüm DM tanılı hastaların %87-91'ini Tip 2 DM, %7-12'sini Tip 1 DM, %1-3 kadarını da diğer nedenlere bağlı DM oluşturmaktadır (1).

Ülkemizde en geniş kapsamlı diyabet epidemiyolojisi çalışması, TURDEP grubu tarafından, 1997-1998 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'nın, Türk İstatistik Enstitüsü'nün ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün katılımlarıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre diyabet prevalansı % 7,2 olarak bulunmuştur. Çalışmada prediyabet prevalansı ise % 6,7 olarak saptanmıştır. Her iki durumun da kadın popülasyonda erkeklere oranla daha fazla olduğu ve şehirlerde, kırsal kesime oranla daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (23). 2013 yılında yayınlanan TURDEP II sonuçlarına göre ise ülkemizde DM prevelansı %16,5, izole bozulmuş açlık glukozu (IFG/BAG), bozulmuş glukoz toleransı (IGT/BGT) ve prediyabet prevalansı ise sırasıyla %14,7, %7,9 ve %8,2 olarak rapor edilmiştir (24).

2.1.3 Diyabet Tanı Kriterleri

Diabetes Mellitus

ADA'nın 2018 yılında yayınladığı 'Standarts of Medical Care in Diabetes-2018' kılavuzuna göre DM tanı kriterleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (25). (Tablo1.1)

Tablo 1.1: *Diyabetes Mellitus tanı kriterleri*

APG ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L). (Açlık son 8 saat içinde kalori alımı olmaması şeklinde tanımlanır.)	**Aşikar DM**
OGTT esnasında 2. saat PG ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) (Test 75g anhidroz glukoz su içinde çözündürülerek WHO tarafından tanımlanan şekilde yapılmalıdır.)	
A1C ≥6.5% (48 mmol/mol). (Test NGSP sertifikalı bir laboratuvarda ce DCCT ölçüm standartlarında yapılmalıdır.)	
Klasik hiperglisemi semptomları mevcut olan veya hiperglisemik krizdeki hastada rastgele bakılan PG ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L).	
APG: açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı, DCTT: Diyabetes Control and Complications Trial	

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG'ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle, Tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez.

Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri biraz daha düşüktür. Bu formüllere dayanarak, son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların PG düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir.

Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM) araştırılması amacıyla geleneksel olarak iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Günümüzde iki aşamalı tanı yaklaşımının yanı sıra tek aşamalı tanı yaklışımı da giderek yaygınlaşmaktadır. ADA'nın 2018 yılında yayınladığı 'Standarts of Medical Care in Diabetes-2018' kılavuzuna göre GDM için tanı kriterleri aşağıdaki tabloda verilmiştir. (Tablo 1.2)

Tablo 1.2: *Gestasyonel DM tek aşamalı yaklaşım tanı kriterleri*

<table>
<tr><td colspan="2">Daha önce DM tanısı olmayan 24-28. gebelik haftasındaki gebede 75g OGTT yapılır. (Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah yapılmalıdır.)
Açlık, 1. ve 2. saat PG bakılır.
Eğer herhangi bir ölçümdeki değer aşağıda verilen kriterleri karşılıyorsa tanı konulur</td></tr>
<tr><td>APG ≥92 mg/dL (5.1 mmol/L)</td><td rowspan="3">Gestasyonel DM</td></tr>
<tr><td>1.saat PG ≥180 mg/dL (10.0 mmol/L)</td></tr>
<tr><td>2.saat PG ≥153 mg/dL (8.5 mmol/L)</td></tr>
<tr><td colspan="2">APG: açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi</td></tr>
</table>

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği (IADPSG: The International Association of Diyabetes and Pregnancy Study Groups), gebeliğin 24.-28. haftalarında 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT ile GDM taraması yapılmasını önermiştir. (Tablo 1.2) Günümüzde hala gebelik diyabeti tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği (ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists), Amerikan NIH (National Institutes of Health) GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek tek aşamalı tanı yaklaşımına karşı çıkmaktadır. ADA 2015 yılından beri 'Diyabette Tıbbi Bakım Standartları' raporlarında, GDM tanısında tek aşamalı ya da iki aşamalı tanı yaklaşımlarından birinin, seçilmiş toplumun özelliklerine göre kullanılabileceğini bildirmektedir (13). (Tablo1.3)

Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, IADPSG kriterleri ile GDM tanısı koymak çok kolaylaşacağından, GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun

ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceğine işaret ederek iki aşamalı tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler (13).

Tablo 1.3: *Gestasyonel DM iki aşamalı yaklaşım tanı kriterleri*

- Daha önce DM tanısı olmayan 24-28. gebelik haftasındaki gebede 50g GLT yapılır.(Test rastgele bir anda yapılabilir, açlık gerekmez.)
- Yükleme sonrası 1. saat PG ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) ise 100g OGTT yapılır.
- Açlık, 1., 2. ve 3. saat PG bakılır.
- Tanı için aşağıda verilen 4 limit değerden en az 2 tanesinin karşılanması veya geçilmesi gerekir.

	Carpenter-Coustan	**NDDG**	**Gestasyonel DM**
Açlık	95 mg/dL (5.3 mmol/L)	105 mg/dL (5.8 mmol/L)	
1.saat	180 mg/dL (10.0 mmol/L)	190 mg/dL (10.6 mmol/L)	
2. saat	155 mg/dL (8.6 mmol/L)	165 mg/dL (9.2 mmol/L)	
3.saat	140 mg/dL (7.8 mmol/L)	145 mg/dL (8.0 mmol/L)	

PG: plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, GLT: glukoz yükleme testi, NDDG: National Diabetes Data Group

Gebeliğin 24.-28. haftalarında rastgele bir zamanda 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi ≥140 mg/dL ise diyabet açısından kuşkuludur, daha ileri bir testin (100 g veya 75 g glukozlu OGTT) yapılması gerekir. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonraki 1.st PG kesim noktası 140 mg/dL alınırsa GDM'li kadınların %80'ine, buna karşılık kesim noktası olarak 1.saat PG 130 mg/dL kabul edilirse GDM'li kadınların %90'ına tanı konulabilir. Genel olarak, 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG >180 mg/dL ise OGTT yapılması gerekli görülmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir (13).

Prediyabet

Prediyabet tanımı ADA tarafından PG düzeyleri DM tanı kriterlerini karşılamayan ancak normal kabul edilmeyecek kadar yüksek PG düzeyi olan kişiler için kullanılmıştır (25). Prediyabet bir klinik antite olarak değerlendirilmemelidir, ancak DM ve kardyovasküler hastalık açısından risk oluşturduğu kabul edilmektedir.

Prediyabet tanı kriterleri ADA'nın 2018 yılında yayınladığı 'Standarts of Medical Care in Diabetes-2018' kılavuzunda aşağıdaki tablodaki gibi belirtilmiştir (25).

Tablo 1.4: *Prediyabet tanı kriterleri*

<table>
<tr><td>APG 100 mg/dL (5.6 mmol/L) -125 mg/dL (6.9 mmol/L) arasında ise</td><td>IFG/BAG</td><td rowspan="3">• 3 kriterden herhangi birinin karşılanması durumunda:

Prediyabet
(Artmış DM riski)</td></tr>
<tr><td>75g OGTT esnasında 2. saat PG 140 mg/dL (7.8 mmol/L) - 199 mg/dL (11.0 mmol/L) arasında ise</td><td>IGT/BGT</td></tr>
<tr><td>HbA1c 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) arasında ise</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">APG: açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, IFG/BAG: Bozulmuş açlık glukozu, IGT/BGT: Bozulmuş glukoz toleransı</td></tr>
</table>

2.1.4 Diyabet Sınıflaması

Diyabet klinik ve etyopatogenetik açıdan temel olarak 4 gruba ayrılabilir. ADA'nın 2018 yılında yayınladığı 'Standarts of Medical Care in Diyabetes-2018' kılavuzunda ve literatürde bu gruplar aşağıdaki gibi belirtilmektedir (25,26).

1. Tip 1 DM (β hücre destrüksiyonu ve mutlak insülin yetmezliği)
2. Tip 2 DM (İnsülin rezistansı ile birlikte rölatif insülin yetmezliği durumlarından herhangi birinin predominant olduğu tablolar görülebilir)
3. Gestasyonel DM
4. Diğer spesifik DM tipleri

Bunlardan ilk 3'ü primer DM olarak bilinirken spesifik DM tipleri sekonder DM olarak da adlandırılabilir.

Tip 1 ve Tip 2 diyabet, klinik başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri itibarıyla heterojen hastalıklardır. Geleneksel olarak tip 1 diyabetin, çocuk ve gençlerde akut hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başladığı, buna karşılık tip 2 diyabetin erişkinlerde hafif ve nispeten yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilse de tanı sırasında bazı olgular bu ayırıma uymaz. Uzmanlara göre, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette çeşitli genetik ve çevresel faktörler, β-hücre kütlesi ve fonksiyonunu azaltır. Tip 1 diyabetlilerin birinci derece akrabalarının prospektif olarak izlendiği çalışmalarda iki veya daha fazla adacık otoantikorunun sürekli pozitif çıkmasının, klinik hiperglisemi ve diyabet gelişimini öngördüğü bilinmektedir. Klinik diyabete ilerleme hızı, otoantikorların sayısı, antikorun kanda ilk saptandığı yaş, antikorun özgüllüğü ve titresine bağlıdır. Glukoz ve $HbA1_c$, DKA gelişmesinden çok önce yükselir.

Diyabetin etyolojik sınıflaması aşağıdaki tabloda verildiği gibidir. (Tablo 1.5)

Tablo 1.5: *Diabetes Mellitus etyolojik sınıflaması*

<table>
<tr><td colspan="3">1. Tip 1 DM
A. İmmun aracılı
B. İdiopatik</td></tr>
<tr><td colspan="3">2. Tip 2 DM</td></tr>
<tr><td colspan="3">3. Gestasyonel DM</td></tr>
<tr><td colspan="3">4. Diğer spesifik tipler</td></tr>
<tr><td rowspan="2">A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
• 20. Kromozom, HNF-4a(MODY1)
• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
• 12. Kromozom, HNF-1a(MODY3)
• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
• 17. Kromozom, HNF-1β(MODY5)
• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
• 9. Kromozom, CEL (MODY8)
• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
• 11. Kromozom, INS (MODY10)
• 8. Kromozom, BLK (MODY11)
• Mitokondriyal DNA
• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11
• Diğerleri</td><td>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
• Fibrokalkulöz pankreatopati
• Hemokromatoz
• Kistik fibroz
• Neoplazi
• Pankreatit
• Travma/pankreatektomi</td><td>F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
• Anti insülin-reseptör antikorları
• “Stiff-man” sendromu
• Diğerleri</td></tr>
<tr><td>D. Endokrinopatiler
• Akromegali
• Aldosteronom
• Cushing send
• Feokromosit
• Glukagonom
• Hipertiroidi
• Somatostatin</td><td>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
• Alström sendromu
• Down sendromu
• Friedreich tipi ataksi
• Huntington korea
• Klinefelter sendromu
• Laurence-Moon-Biedl sendromu
• Miyotonik distrofi
• Porfiria
• Prader-Willi sendromu
• Turner sendromu
• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</td></tr>
<tr><td rowspan="2">B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
• Leprechaunism
• Lipoatrofik diyabet
• Rabson-Mendenhall sendromu
• Tip A insülin direnci
• Diğerleri</td><td rowspan="2">E. İlaç veya kimyasal ajanlar
• Atipik anti-psikotikler
• Anti-viral ilaçlar
• β-adrenerjik agonistler
• Diazoksid
• Fenitoin
• Glukokortikoidler
• a-İnterferon
• Nikotinik asit
• Pentamidin
• Proteaz inhibitörleri
• Tiyazid grubu diüretikler
• Tiroid hormonu
• Vacor</td><td>H. İnfeksiyonlar
• Konjenital rubella
• Sitomegalovirus
• Koksaki B
• Diğerleri (adenovirus, kabakulak
• Diğerleri</td></tr>
</table>

2.1.5 Diyabet Patogenezi

Tip 1 DM

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmun (Tip 1B) β-hücre yıkımı söz konusudur. Tip 1A diyabette, genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β-hücre hasarı başlar. β-hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Erken evreleri yukarıda behsedilen tip 1A diyabetin, Evre 3 başlangıcında kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur. Bu antikorlar, genellikle birinci yılın sonuna doğru kanda kaybolur (27).

Otoimmün belirteçler, adacık hücre otoantikorları ve anti-GAD (GAD65), anti-insülin, anti-tirosin fosfataz, anti-fogrin IA-2 ve IA-2β ve anti-ZnT8 (çinko transporter-8) antikorları içerir. Tip 1 diyabet, otoimmün belirteçlerden bir veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanır. Hastalığın HLA DQA ve DQB genleri ile güçlü bağlantıları gösterilmiştir (28,29).

Tip 1B diyabette otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikorları bulunmaz.

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent Otoimmün Diyabet (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Diyabetik ketoasidoza yatkındır (13).

Tip 2 DM

Tip 2 diyabet insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğu ile ortaya çıkan bir hastalıktır (63). Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, fakat son 10-15 yılda obezite prevalansındaki artışa bağlı olarak özellikle çocukluk veya adolesan çağlarında Tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır (64). İleri yaş, obezite, sedanter yaşam, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık olmasına rağmen genetiği komplekstir (poligenik) ve tam olarak tanımlanamamıştır. Hastaların çoğu obezdir. Obezite, diyabetin ortaya çıkmasına, var olan diyabetin daha da kötüleşmesine neden olur (63,65). Tip 2 DM insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan kronik metabolik bir hastalıktır. Tüm diyabetli hastaların % 85-90'ını Tip 2 DM oluşturur (66).

Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta hücreleri insülin sekresyonunu iki fazda salgılar; biri hızlı, diğeri yavaş ve sürekli insülin salgılayan fazlardır. Normalde insülin salınımı pulsatil bir şekilde sağlanır. İnsülin sekresyonunda birinci fazın olmayışı ve pulsatil salgı düzeninde aksama Tip 2 DM gelişimine ilk belirti olan beta hücre fonksiyon bozukluğudur ve genellikle klinik belirtiler ortaya çıkmadan tespit edilebilir (67). İnsülin tarafından uyarılan glukoz uptake'inde azalma veya insülin direnci, Tip 2 DM gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır. Glukoz uptake'inde bu azalma insülin duyarlılığında da azalmaya yol açar (68). İnsülin duyarlılığını etkileyen birçok faktör vardır bunlar; yaş, cins, ırk, obezite, kan basıncı yüksekliği, ailesel DM varlığı, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığıdır (69).

Tip 2 DM tanısı konulmadan gerek insülin etkisinde azalma, gerekse insülin sekresyon bozuklukları mevcut olmalıdır. Bundan dolayı şiddetli insülin direncinin olduğu hastalarda, insülin sekresyonları yeterli miktarda artırılabilirse glukoz seviyeleri normal seyredebilir.

İnsüline bağlı glukozun transportu, glukoz transport proteinleri ile gerçekleştirilir. Glukoz taşıyıcı ailesi (GLUT), 11 değişik proteininden oluşur ve bu proteinler D-glukozun konsantrasyon farkından bağımsız olarak hücre içine taşınmasını kolaylaştırırlar. Bu süreçten temel olarak GLUT-4 sorumludur. GLUT-4 yağ dokusu ve iskelet kasındaki glukoz taşıyıcısıdır. GLUT-4 ve glukoz taşıyıcılarının birçoğu, uyarılmamış yağ hücrelerindeki hücre içi depolarda bulunurlar (65,68). GLUT-4 seviyesindeki düşüklük insülin direncinin gelişmesinden, GLUT-2 seviyesindeki düşüklük ise glukoza karşı oluşan erken insülin cevabının yokluğundan sorumludur (66).

İnsülin direncinin Tip 2 DM gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarından biri olduğuna daha önce değinilmişti. Hücre düzeyindeki insülin direnci, insülin fonksiyonunda azalma şeklinde tanımlanabilir ve sadece glukoz uptake'ini değil aynı zamanda insüline karşı gelişen diğer hücresel yanıtları da etkiler. Zamanla birçok hücre ve dokuda farklı defektlerin değişik kombinasyonları gelişir, bunun sonucunda bu tip hastaların klinik fenotiplerindeki heterojenliği sağlanır. İnsülin direnci sonucu oluşan ilk bozukluk insülin hipersekresyonudur, bunu daha sonra insülinin periferik dokulardaki etkisinde azalma takip eder. Fakat bu değişimlerin plazma glukoz düzeyinden bağımsız oldukları bildirilmektedir (67).

Tip 2 DM'da kas dokusunda insülin reseptör kinaz ve glikojen sentaz aktivitesi düşüklüğü nedeniyle insülin etkinliği azalmaktadır. İnsülinin etkinliği, yalnız glukoz uptake ile ilgili değildir aynı zamanda insülin sekresyonu ve insülin direnci, mitokondride enerji tüketimini, metabolik olarak aktif ve adipositlerin değişimini, hücre büyümesini sağlayan gen ağlarında değişiklikleri indükleyen genler gibi birçok süreçte insülinin etkisi söz konusudur (67,71).

İnsülin direnci ve insülin eksikliği tek başlarına plazma glukoz düzeylerini etkilemektedir. İnsülin sekresyonu ve buna bağlı glukoz homeostazisi iki yolla

düzenlemektedir. Plazma glukoz artışı insülin sekresyonunu uyarmakta, bu da zaman ve konsantrasyona bağımlı olarak plazma glukozunu düşürmektedir (68).

Plazma glukozu 140 mg/dL'nin altında iken normale göre ortalama 2 kat insülin sekrete edilirken 140'ın üzerindeki değerlerde beta hücresi bu artışı devam ettirememekte ve insülin sekresyonu azalmaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz yapımı artmaya başlamaktadır. Plazma glukozu 250 mg/dL'nin üzerindeki Tip 2 diyabetlilerde bazal insülin düzeyi normal veya yüksek bulunabilmektedir. Bu iki parametre ciddi insülin direncinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca hiperinsülinemi ve IGT, Tip 2 DM gelişme riskinin arttığını gösteren önemli bir bulgudur (69).

İnsülin direncine bağlı olarak diyabet gelişimi 4 dönemde incelenir: (26)

1. Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsülinemik dönem): Bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir, fakat periferik insülin direnci vardır. Bu direnç normale göre daha fazla insülin salgılanarak kırılmaya çalışılır. Bu dönemde açlık ve postprandiyal kan şekerleri seviyeleri normal sınırlardadır.
2. Glukoz intoleransı dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): Periferik insülin direnci giderek bozulur. Pankreas beta hücrelerindeki aşırı yük sebebiyle insülin salgılanması azalır ve glukoz intoleransı başlar. Bu dönemde açlık şekerleri normaldir, fakat postprandiyal hiperglisemi gelişir.
3. Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem): İnsülin direncinin artması kompansasyonda da bozulmaya sebep olur. Ayrıca karaciğerde glukoz üretimindeki artış plazma glukoz seviyelerinin yükselmesine yol açar.
4. Klinik diyabet dönemi (hiperglisemik hipoinsülinemik dönem): Bu dönemde insülin direnci en üst seviyededir ve oluşan glukoz toksisitesi beta hücrelerinden daha az insülin salgılanmasına yol açar. Birinci fazda oluşan insülin salgısının kaybı ve insülin pulsatilitesinin bozulması insülin direncine yol açar. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini daha da şiddetlendirmektedir (72). Yüksek glukoz seviyesi (glukotoksisiste) veya artmış yağ asitleri (lipotoksisite) insülin sekresyonunu olumsuz etkiler ayrıca Tip 2 diyabet gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel aktivitenin azlığı ile artar (73). Ayrıca Tip 2 diyabet gelişiminde güçlü bir genetik predispozisyon vardır. Örneğin insülin reseptörü ve insülin substrat-1 gibi genlerdeki mutasyonların insülin direncine, insülin ve glukokinaz gibi genlerdeki mutasyonların ise insülin eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir (70). İnsülin sekresyonunu fizyolojik olarak artıran önemli bir gastrointestinal hormon olan GLP1 seviyelerinin Tip 2 diyabetlilerde normal veya yüksek olduğu fakat buna karşın etkisinin azaldığı gözlenmiştir (67).

İnsülin direncinde oluşmasında bazı moleküler dikkat çekmektedir. Bunlar;

- Tümör nekroz faktörü-α (TNF-α),
- İnterlökin-6 (IL-6),
- Membran glikoprotein plazma hücre antijen-1(PC-1)
- Leptin olarak sayılabilir (68).

Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu azalmıştır. Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (30,31,32)

Tip 2 diyabet patogonezinde sorumlu mekanizmalar son dönemde *'Omnious Octet'* olarak adlandırılmıştır. (Tablo 1.6)

Tablo 1.6: *Tip 2 DM patogenezinde sorumlu tutulan faktörler*

1. İnsülin sekresyonunda bozulma.
2. Artmış glukagon sentezi.
3. Hepatik glukoz çıkışında kontr-insülin hormonlara bağlı artma.
4. İntestinal sistemde azalmış inkretin etkinliği.
5. İskelet kasında azalmış glukoz uptake'i.
6. Adipoz dokuda artmış lipoliz ve azalmış glukoz uptake'i.
7. Renal glukoz reabsorbsiyonunda artma.
8. Serebral nörotransmitter defektine bağlı iştah değişiklikleri.

Tip 2 DM çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur. Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β-hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir (13,34)

2.1.6 Diyabet Komplikasyonları

2.1.6.1 Akut Komplikasyonlar

Takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen diyabetik aciller mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetin acil durumları dört ana başlık altında incelenebilir.

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Laktik asidoz (LA)
- Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez.

Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

İnsülinin ileri derecede eksikliği nedeni ile protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmalarının ileri derecede bozulması sonucu oluşan, zamanında tedavi edilmezse ilerleyerek ölüme neden olabilen akut bir diyabet komplikasyonudur. Mortalitesi %6-10 civarında olup daha çok çocukluk döneminde görülür (35).

DKA tablosunun oluşması için tetik çeken bir başka faktörün bulunması gereklidir. (Tablo 1.7) En sık rastlanan nedenler arasında yetersiz insülin, enfeksiyon, ağır stres (fiziksel veya emosyonel), hipokalemi (diüretiğe bağlı), myokard infarktüsü, travma, serebrovasküler ataklar, renal yetmezlik ve yetersiz sıvı alımı gösterilebilir (35, 36).

Beyin ödemi diyabetik ketoasidozun en ölümcül olan ve en korkulan, nadir olarak DKA tablosundaki çocukların %0,2–1' inde görülen komplikasyonudur. Çok hızlı hipotonik ve fazla miktarda sıvı verilerek ozmotik dengenin hızlı değiştirilmesi, fazla bikarbonat verilmesi ve glukoz düzeyi düşerken serum sodyum düzeyinin yükselmemesi beyin ödeminin başlıca nedenleridir. Baş ağrısı, davranış değişikliği, üriner inkontinans, kan basıncında değişiklik, bradikardi, anizokori, pupilla refleksinin kaybı, papil ödemi başlıca bulgulardır. Tedavi edilmezse konvülziyon ve herniasyon gelişebilir (34).

Tablo 1.7: *DKA predispozan durumlar,semptom, fizik muayene, laboratuvar bulguları*

Predispozan Faktörler	Semptomlar	Fizik Muayene Bulguları	Laboratuvar Bulguları
• İnfeksiyonlar • Yeni başlayan tip 1 diyabet • İnsülin tedavisindeki hatalar • Diyet sırasında yapılan hatalar • Serebrovasküler olaylar • Alkol • Pankreatit • Miyokard infarktüsü • Travma, yanık • Karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar (kortikosteroidler, tiyazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler) • Hipertiroidi, feokromositoma,akrom egali	• Halsizlik • İştahsızlık, bulantı, kusma • Ağız kuruluğu • Polidipsi, poliüri • Karın ağrısı, kramplar • Nefes darlığı • Kilo kaybı	• Taşikardi • Müköz membranların kuruluğu, deri turgorunda azalma • Sıcak ve kuru cilt • Dehidratasyon, hipotansiyon • Takipne, Kussmaul solunumu • Batında hassasiyet • Ağızda keton kokusu • Letarji, zihinsel küntleşme, koma	• PG >300 mg/dL • Ketonemi ≥3 mmol/l, idrarda keton ≥2+ • Kan pH ≤7.30 • Serum bikarbonat ($HCO3^-$) düzeyi ≤15 mEq/l • Serum ozmolalitesi <320 mOsm/l • Anyon açığı genellikle >12) • Dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif lökositoz (10.000-15.000/mm3) • Serum amilaz ve lipazda normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselme

Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur. Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır (37).

Belirgin ketoasidozun yokluğunda şiddetli hiperglisemi, hiperosmolarite ve dehidratasyon ile karakterizedir. İnsüline bağımsız Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda, önceden diyabeti olduğu bilinmeyen yaşlı hastalar veya sadece diyet ya da diyet ve sülfonilüreler ile tedavi edilen hafif diyabetiklerde hiperosmolarite gelişebilir (38).

Hastada ketoasidozu engelleyecek kadar insülin salgısı mevcuttur bu nedenle keton düzeyi hiç artmaz ya da çok az yükselir fakat insülin hiperglisemiyi düzeltmeye yeterli değildir. İdrar hacminin ve idrarla atılan glukoz miktarının azalması, hiperglisemi ve hiperosmolaritenin ağırlaşmasına yol açar (38, 39).

Tedavide ilk yaklaşım dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği için diyabetik ketoasidoza benzer şekilde sıvı replasmanı ve hipergliseminin düzeltilmesi için de insülin

tedavisi esastır. Tromboembolik olayların dehidratasyondan dolayı fazla olması nedeniyle antikoagülan tedavi başlangıcında uygulanır (35,38).

Aynı DKA'da olduğu gibi HHD için de predispozan faktörlerin bulunması beklenir ve en sık olarak eneksiyonlara sekonder olarak gelişir. Klinik ve laboratuvar bulgular olarak DKA ile benzer ve farklı yanları mevcuttur. (Tablo 1.8)

Tablo 1.8: *HHD predispozan durumlar, klinik ve laboratuvar bulgular*

Predispozan Faktörler	**Klinik ve Laboratuvar Bulgular**		
• Enfeksiyonlar • Miyokard infarktüsü • Merkezi sinir sistemi hastalıkları (serebrovasküler olay) • Gastrointestinal sorunlar Böbrek yetersizliği • Endokrin sistemin hastalıkları (hipertiroidi, akromegali vb.) • KH toleransını bozan bazı ilaçlar • Bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması	• HHD'de su ve elektrolit kayıpları daha ön plandadır. • Sıvı açığı 8-10 litre civarındadır. • Na, K, Cl, Mg, Ca ve fosfat kayıpları vardır. • Başvuruda çoğu kez PG düzeyi 1000 mg/dL ve ozmolarite 360 mOsm/kg civarıdır. • Serum Na+ düzeyi çoğu kez >140 mEq/l'dir. Ağır hiperglisemi ve hipertrigliseridemi nedeniyle Na+, olduğundan daha düşük ölçülebilir	• Serum K+ düzeyi, başlangıçta normal ya da yüksek olsa da sıvı ve insülin tedavisi ile birlikte tedavi sırasında azalır. • Prerenal azotemi (hastaların ileri yaşta olması, eşlik eden sorunlar ve dehidratasyona bağlı) gelişebilir. • Dehidratasyona bağlı olarak orta derecede lökositoz ve hematokrit artışı görülebilir.	• Ötiroid hasta sendromu' nedeniyle düşük T4 ve T3 düzeylerine eşlik eden uygunsuz normal ya da düşük TSH olabilir, ancak hasta klinik olarak ötiroiddir. • Bazı vakalarda pankreas enzimlerinde hafif artış görülebilir. • Kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyleri %25 olguda yükselir ve hatta 1000 u/l üzerine ulaşabilir

Laktik Asidoz (LA)

Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen ve dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder. Laboratuvarda kan laktat düzeyi >5 mmol/l, pH <7.30 bulunur (13,18).

Biguanid kullanan diyabetiklerde LA, nadir görülen bir komplikasyondur. Metformine bağlı LA insidensi çok düşüktür (<0.003/1000 hasta yılı). Bu vakaların çoğu, aslında metformin kullanımının kontrendike olduğu hastalardır (41).

Hipoglisemi

Genel olarak, hipoglisemi tanısı için *'Whipple triadı'* geçerlidir. Buna göre;

- PG <50 mg/dL bulunması,

- Düşük glisemi ile uyumlu semptomlar
- Semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi tanısaldır.

Ancak, pek çok diyabetli 50 mg/dL'nin altına inmeyen PG düzeyinde de semptom hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu durum, özellikle glisemi kontrolü iyi olmayan, uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde görülür.

Hipogliseminin semptomlarını iki grupta toplanabilir:

- Adrenerjik semptomlar
- Nöroglikopenik semptomlar

Adrenerjik belirtiler arasında anksiyete, sinirlilik, titreme, terleme, açlık hissi, çarpıntı, irritabilite, solukluk, bulantı, ateş basması, anjina sayılırken; nöroglikopenik belirtiler baş ağrısı, bulanık görme, parasteziler, güçsüzlük, yorgunluk, konfüzyon, kulak çınlaması, unutkanlık, koordinasyon bozukluğu, mental bozukluklar, davranış değişiklikleri, üşüme duyumu, sabah uyanma güçlüğü, senil demans, organik personalite sendromu, geçici hemipleji, geçici afazi, kas kontraksiyonları ve komadır (42).

Hipogliseminin ana nedeni mutlak veya göreceli insülin fazlalığıdır. Başlıca nedenler:

- Aşırı doz alımı (yanlışlıkla ya da kasıtlı olarak yüksek doz ilaç alımı, yemek-egzersiz zamanlamasında uyuşmazlık)
- İnsülin biyoyararlığında artış (injeksiyonun ardından egzersize bağlı absorbsiyon artışı, anti-insülin antikorları, kronik renal yetersizlik)
- İnsülin duyarlılığının artması (kontr-regülatuvar hormon yetersizliği, kilo kaybı, fizik aktivite artışı, postpartum dönem, menstrüasyon)
- Yetersiz beslenme (geç/az öğün, anoreksiya nervosa, gastroparezi, laktasyon veya egzersiz sırasında eksik beslenme)
- Alkol ve ilaç kullanımları (insülin sekresyonunu artıran OAD tedavisine başlanması, ve/ veya insülin direncini azaltan OAD'lerin tedaviye eklenmesi, oral antidiabetik olmayan, ancak sulfonilüre etkisini veya insülin salınımını artıran ilaçların kullanımı) olarak sayılabilir (13,43,44).

2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar

Makrovasküler Komplikasyonlar

Fizyopatolojinin temelini hızlanmış ateroskleroz oluşturur. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetlide ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır (13,44).

Akut koroner sendromlar (AKS), miyokard infarktüsü öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. ASKVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ayrıca diyabetin maliyetini doğrudan ve dolaylı olarak artırmaktadır (13,45).

Diyabet süratlenmiş ateroskleroz için risk faktörüdür. Ateroskleroz riski özellikle kontrolsüz diyabetlilerde fazladır; çünkü ek olarak hiperkolestrolemi ve hipertrigliseridemileri vardır. Koroner, serebral ve periferik damarlar olaya iştirak ederler. Büyük damarlara ait değişiklikler, diyabetlilerde farklı değildir. Fakat daha erken yaşlarda başlar ve daha sık görülür. Büyük damar hastalığı ve komplikasyonları 2-3 misli daha fazladır. Erişkin diyabetlilerin % 65-75'i kalp veya büyük damar hastalıklarına bağlı hastalıklardan ölmektedir. Diyabetli olmayanlarda 40 yaşa kadar her iki cinste de ateroskleroz ve komplikasyonlarının prevalansı düşüktür (%2-5). 40-60 yaşları arasında %35-45'e kadar çıkar; 60 yaşından sonra %40-60'tır. Erkeklerde 5-7 kere daha sıktır. Diyabetlilerde ise ateroskleroz ve komplikasyonları her yaşta kadınlarda daha fazla olmak üzere artmıştır (47).

Tablo 1.9: *Diyabetik mikro ve maskovasküler komplikasyonlar*

GÖZ	1.Diyabetik retinopati (vazoproliferatif ve makülopatik) 2.Vitreus kanaması 3.Rubeozis iritis 4.Glokom 5.Katarakt 6.Oküler kas felci
BÖBREK	1.İnterkapiller glomerulosklerozu (Kimmelstiel Wilson) 2.Kronik böbrek yetersizliği 3.Renal papiller nekroz 4.Kronik pyelonefritis 5.Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon
PERİFERİK SİNİRLER VE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ	1.Somatik Diyabetik nöropati 2.Otonom Diyabetik nöropatisi 3.Diyabetik inmeler
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM	1.İskemik kalp hastalıkları 2.Diyabetik kardiyomiyopati 3.Diyabetik periferik arter hastalığı 4.Diyabetik arteryal organ beslenme bozukluğu

DERİ VE BAĞ DOKUSU	1.Necrobiosis lipoidica diabeticorum 2.Xantoma diabeticorum 3.Granuloma annulare 4.Fronküloz 5.Mikotik enfeksiyonlar
GEBELİK	1.İri bebek gelişimi insidansında artış 2.Kongenital defekt 3.Gebelikte miad gecikmesi 4.Neonatal hipoglisemi 5.Neonatal ölüm değerlerinde artış

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları 3 başlıkta toplanmaktadır. Bunlar :

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati olarak sıralanabilir.

Diyabetik Retinopati (DR)

Diyabetik retinopati gözün retina bölümündeki küçük damarların hastalığıdır. Toplumdaki görme bozukluklarının önemli bir nedenidir. 16-65 yaş arasında görülen körlüklerin %20'sinden sorumludur. Diyabetlilerin yaklaşık %2'sinde retinopatiye bağlı görme kaybı oluşur. Diyabetin süresi göz komplikasyonları ile direkt ilişkilidir. Diyabetin başlamasından 20 yıl sonra Tip 1 diyabetli olguların hemen hemen tümünde, Tip 2 diyabetli olguların ise %60'ından fazlasında çeşitli oranlarda retinopati gelişmektedir (48,49).

Diyabetik retinopatideki temel patoloji mikrooklüzyon ve damar permeabilitesindeki bozulmadır. Oklüzyon sonucu retinal hipoksi gelişir. Bunun ardından da geç evrelerde yeni damar oluşumları izlenir. Permeabilite artışına bağlı olarak da eksuda, hemoraji ve retina ödemi izlenir (50).

Diyabetik retinopati taraması, pubertal başlangıç gösteren DM için hastalık başlangıcından 5 yıl sonra veya 11 yaşından sonra veya puberte başladıktan sonra yılda bir kez yapılmalıdır. Tip 2 diyabetlilerde, tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir. Gebelik planlayan veya gebe olan diyabetli kadınlarda, kapsamlı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır. (51).

Diyabetik retinopatiye karşı en etkin önleyici tedavi yöntemi glisemik kontrolün iyi yapılmasıdır. Yoğun insülin tedavisi ile retinopati ilerlemesinin yavaşlatıldığı ve proliferatif retinopati gelişiminin azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın ilerlemiş retinopati iyi metabolik kontrol ile düzeltilemez (52).

Diyabetik Nefropati (DN)

Diyabetik nefropati olarak adlandırılan klinik sendrom persistan albuminüri, kan basıncında yükselme, GFR'de progresif azalmave kardiyovasküler morbidite-mortalitede artış ile karakterizedir . Diyabetik nefropati özellikle batı ülkelerinde terminal böbrek yetmezliğinin esas nedenidir. Diyabetik nefropatinin insidansı Tip 1 DM ve Tip 2 DM'da birbirine yakındır. Tip 1 DM'lu hastaların %30-40'ında DN görülür. Bu hastaların çoğunda hastalığın başlangıcından itibaren 10 yıl içinde önemli derecede renal hasar saptanmaktadır. Toplumsal verilere dayanan çalışmalara göre Tip 2 DM'da nefropati prevalansı % 5-10'dur. Bunun nedeni bu hastaların uzun bir subklinik hiperglisemi yaşamış olmalarıdır. Benzer çalışmalar diyabetik nefropatinin insidansının Tip 2 DM hastalarında 20. yıldan sonra %25-60 olduğunu göstermiştir (53).

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine 'diyabetik böbrek hastalığı' terimi kullanılması önerilmektedir.

Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin progresyonunu izlemek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir. Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontrolsüz HT, üriner enfeksiyon, hipovolemi vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır (13,54).

Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi, idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen eGFR evrelerine göre değerlendirilir:

1. Evre: eGFR ≥90 ml/dk/1.73 m^2 ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır. 2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m^2 ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m^2 ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m^2 ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
4. Evre: eGFR <15 ml/dk/1.73 m^2 veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Özellikle eşlik eden diyabetik retinopati yoksa, GFR diyabet süresi ile uyumsuz olarak çok düşük veya hızla azalan GFR varsa, hızlı artan proteinüri veya nefrotik sendrom gelişmişse, tedaviye refrakter HT varsa, idrar sedimenti zengin ise, semptom ve bulgular diğer bir sistemik hastalığı düşündürüyorsa, ACE-i ya da ARB başladıktan sonraki 2-3 ay içinde GFR %30'dan fazla azalmışsa, diyabetik nefropati dışı kronik böbrek yetersizliği nedenleri araştırılmalıdır (13,55).

Diyabetik Nöropati (DNP)

Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyusal polinöropati, enfeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir.

Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle, her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir. Nöropati taraması, fizik muayenenin yanında 10-g bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır.

Nöropati periferik ve otonom sinir siteminde oluşan bozukluklardır ve diyabette hipergliseminin etkisiyle yaygın olarak ortaya çıkar. Diyabetik nöropatinin görülme sıklığı farklı gruplarda %5 ile %60 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Ortalama olarak diyabetlilerin tanı konduğu anda %10'unda nöropati olduğu, tanıdan 20 yıl sonra bu oranın %20'ye çıktığı belirtilmektedir. Diyabetik nöropati hiperglisemi ile yakın ilişki içindedir. Diyabet kontrolü kötü olanlarda nöropati sıklığı artmaktadır (50,52).

Diyabetli hastalarda görülen nöropati temel olarak periferik ve otonom nöropati olarak 2 grupta incelenir. (Tablo 1.10)

Tablo 1.10: *Diyabetik periferik ve otonom nöropatiler*

Periferik Nöropati		**Otonom Nöropati**
Distal polinöropati 1. Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür. 2. Propriosepsiyon (vücudun pozisyon) ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir. 3. Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır. 4. Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı), sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. 5. El ve ayaklarda distalden proksimale *'eldiven-çorap'* tarzı tutulum tipiktir. 6. Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde hissedilen derin ağrı ve yırtıcı tarzda ağrılar, özellikle geceleri oldukça sıkıntılı ve huzursuz edici bir hal alır. 7. Ayak ülserleri, enfeksiyonlar ve nöro-osteo-artropati (Charcot ayağı: eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterizedir) gelişebilir.	**Fokal nöropatiler** 1. Birden başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilen özelliktedir. 2. *Kraniyal mononöropatiler:* Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur. 3. *Radikülopati:* Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur. 4. *Pleksopati:* Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur	1. Ortostatik hipotansiyon . *2. Kardiyak denervasyon sendromu:* • Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir. • Disritmiler (sıklıkla taşikardi) • Egzersiz toleransında azalma. • Sessiz (ağrısız) miyokard infarktüsü, ani ölüm görülebilir. *3. Gastrointestinal nöropati:* • Mide boşalması gecikir (gastroparezi) • Motilite azalır (yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma görülebilir) • Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir • Konstipasyon (kolon atonisi) • Gece diyareleri • Kolesistit, safra çamuru (safra kesesi atonisi) *4. Genitoüriner nöropati:* • Erektil disfonksiyon • Retrograd ejakülasyon ve infertilite • Kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas • Mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinens, enfeksiyon) *5. Hipogliseminin farkına varamama (hypoglycemia unawareness):* • Hipoglisemiye kontrregülatuvar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelir. *6. Otonom sudomotor disfonksiyon:* • Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı *7. Gustator terleme (santral hiperhidroz):* • Özellikle yemekten hemen sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve vazodilatasyon (flushing)

2.1.7. Diabetes Mellitus Tedavisi

Diabetes mellitus dünyada milyonlarca kişiyi etkileyen kronik bir hastalıktır. Son 10 yıl içerisinde Tip 1 ve Tip 2 diyabetin patofizyolojisinde büyük ilerlemeler olmuş, buna karşılık tedavide yeni yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Ancak günümüzde diyabet için tam bir

iyileşmeden bahsedilemez. Özellikle Tip 1 DM'da immünolojide, moleküler biyolojide ve immünoterapide belirgin ilerlemeler olduğu için tamamen iyileşme geleceğe yönelik hedef olmalıdır. Tip 2 DM'lu hastalarda makrovasküler hastalık gelişme riski büyük oranda artmıştır. Tedavide sadece glisemi kontrolü yeterli değildir. Aynı zamanda obezite, glukoz intoleransı, lipid anormallikleri, hipertansiyon (HT) ve sigara gibi risk faktörlerini de düzeltmeye gayret edilmelidir (56).

2.1.7.1 DM Tedavisinde Hedef Değerler

Diyabet tedavisinde hedeflenen HbA1c, açlık plazma glukozu, postprandiyal kan glukozu ile birlikte lipid profili açısından hedef değerler ve kan basıncı değerleri birçok kılavuz tarafından belirlenmiştir. (Tablo 1.11)

Tablo 1.11: *Diyabetik hastada hedef biyokimyasal parametreler ve kan basıncı değerleri*

Parametre	Hedef Değerler
$HbA1_c$	≤%7 (≤53 mmol/mol)
APG/öğün öncesi PG	80-130 mg/dL
Öğün sonrası 2. Saat PPG	<160 mg/dL
Kan basıncı	<140/90 mm Hg
LDL	<100 mg/dL (primer KV olay geçiren diyabetlide <70 mg/dL)
TG	<150 mg/dL
HDL	erkekte >40 mg/dL, kadında >50 mg/dL
Non-HDL kolesterol	<130 mg/dL (düşük riskli hastalarda), <100 mg/dL (yüksek riskli hastalarda)

PG: plazma glukozu, PPG: postprandiyal plazma glukozu, LDL: low density lipoprotein, TG: trigliserid, HDL: high density lipoprotein, KV: kardyovasküler

2.1.7.2 Yaşam Tarzı Değişikliği ve Nonfarmakolojik Tedavi

Diyabet ömür boyu süren bir hastalıktır. Tedavisi mümkündür ama tam iyilişme söz konusu değildir. Bu nedenle tedavi ömür boyu sürer. Diyabetin tedavisinde olumlu yönde uygulanacak yaşam tarzı değişikliğinin yerini tutacak hiçbir ilaç yoktur. Yaşam tarzı değişiklikleri yalnız kan şekeri üzerine değil diğer tüm risk faktörleri üzerine de olumlu etki gösterir (57). Diyabetin önlenmesinde yaşam tarzı değişikliklerinin ve non-farmakolojik tedavinin sağladığı olumlu sonuçlar şunlardır:

- Yaşam tarzı değişikliği diyabet tedavisinin yerleşmiş temel taşlarından birisidir ve diyabet gelişme riski yüksek olan bireylerde bu yaklaşım hastalığın seyrinin erken bir noktasındaki başlangıç tedavisi olarak görülebilir.
- Her ne kadar diyabet tanısında belli glukoz değerleri tanımlanmışsa da, diyabetik komplikasyon riskinin bu değerlere ulaşmadan önceki prediyabetik evrede başladığı açıktır. Tedaviye başlamak için diyabet tanı kriterlerine uygun değerlere ulaşana kadar beklemek hastalığın doğal seyri içinde geç kalmak anlamına gelmektedir.
- Yaşam tarzı ile ilgili olarak alınacak önlemler, başlıca kilo kaybını artırarak ve insülin duyarlılığını iyileştirerek tip 2 diyabet gelişiminden sorumlu temel fizyopatolojik mekanizmaları hedef almaktadır.
- Yaşam tarzı değişiklikleri dislipidemi, artmış kan basıncı, obezite, prokoagülan ve proinflamatuar aktivite de artış gibi hem diyabetin hem de komplikasyonlarının gelişimi ile ilişkili metabolik bozukluklarda olumlu değişikliklere yol açmaktadır (58).

Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT)

Amerikan Diyetisyenler Derneği ve ADA, tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, GDM olgularının ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde bir diyetisyene sevk edilmesini önermektedir. Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) eğitimi başlangıçta 3-6 ay içinde tamamlanan, her biri 45-90 dakika süren 3-4 viziti kapsar ve yaşam tarzı değişikliklerinin desteklenmesi ve tedavinin değerlendirilmesi için yıllık en az bir görüşme ile devam eder.

TBT, dört temel uygulama basamağından oluşmaktadır:

1. Genel değerlendirme
2. Eğitim
3. Hedef saptama
4. Tedavinin değerlendirilmesi

Diyabetin önlenmesinde ve tedavisinde tıbbi beslenme tedavisinin amaçları genel olarak bireye özgü sağlıklı beslenme alışkanlıklarının oluşmasını sağlayarak ve uygulamaları destekleyerek kan glukoz düzeylerinde, KVH riskini azaltacak şekilde lipid profilinde, kan basıncı ve vücut ağırlığında bireyselleştirilmiş hedefleri sağlamak ve korumaktır. Ayrıca besin öğesi alımını yaşam tarzına uygun şekilde modifiye ederek diyabetin kronik komplikasyonlarını önlemek veya komplikasyonların gelişme oranını

azaltmak, bireyin kişisel ve kültürel tercihlerini ve değişime istekliliğini dikkate alarak beslenme gereksinimlerini belirlemek, besin seçiminde bilimsel kanıtlarla desteklenmiş sınırlamaları yaparken yemek yemenin zevkini sağlamak temel hedefler arasındadır.

Günlük karbonhidrat (KH) miktarı günlük total kalorinin % 50-60'ını teşkil eder. Karbonhidrat alımı kan şekerinin kontrolünde odak noktadır. Bireyin glukoz ihtiyaçları, ağırlık durumu, lipid profili ve yeme alışkanlıklarına göre karbonhidrat alımı bireyselleştirilmelidir. Günümüzde diyabetli hastanın beslenmesinde karbonhidrat kısıtlaması önerilmemektedir. Günlük enerji gereksinmesi, alınan karbonhidrat miktarından çok alınan enerji miktarı ile ilişkilidir. Karaciğerin protein, yağ ve karbonhidrat gibi değişik besin öğelerinden glukoz oluşturma özelliği bulunmaktadır. Diyette karbonhidrat alımı sınırlandığı zaman hastada kan lipid ve kolesterol düzeyleri artmakta ve koroner kalp hastalığına yatkınlık ortaya çıkmaktadır. Karbonhidratların kompleks karbonhidratlar olması önerilir (35, 59).

DM'lu kişilerde de protein oranı normal kişiye önerilen kadardır. Günlük total kalorinin %10-20'sini protein oluşturur ancak nefropati durumunda bu oran %10'a kadar indirilir. Gebeler ve çocuklarda protein miktarı yüksek tutulur (60).

Total yağ günlük kalori ihtiyacının %30'undan azını teşkil etmelidir. Diyabetli bireylerin aterosklerotik hastalık gelişme riskleri, genel popülasyona göre önemli derecede yüksektir. İyi kontrol edilmeyen Tip 1 DM'lu bireylerde plazma lipid ve lipoprotein konsantrasyonları yüksektir ve DM koroner arter hastalık riskini 3-4 kat daha arttırmaktadır. Diyabetli bireylerin beslenme programında yağlarla ilgili temel hedef doymuş yağ ve kolesterolü kısıtlamaktır (61).

Posa günde 40 grama kadar verilir. Glisemik regülasyona yardımcı olur, aterojenik lipidleri düşürür. Suda erimeyen posalar gastrointestinal sistemden geçiş zamanını ve fekal kitleyi etkilerken, kan glukoz ve kolesterol üzerine çok hafif etkilere sahiptir. Suda eriyen posalar ise dışkı miktarı üzerine hafif etkiye sahipken, saf halde yenildiklerinde serum glukoz ve insülin seviyelerini düşürürler. Kan basıncını düşürürler. Doygunluk hissi sağlar ve kilo verdirir. Gaz, diyare gibi yan etkileri olabilir (35, 47)

Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Diyabetik hastada egzersizin temel hedefi mevcut komplikasyonlara adapte edilerek planlanmış düzenli fizik aktivite tüm hastalara önerilmesidir. Böyle bir program genel sağlık yararları ve kilo kaybını kolaylaştırması bakımından önemlidir. Düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltır ve yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabeti önler. Egzersizin risklerini azaltmak için egzersiz öncesinden başlayarak, egzersiz sırasında ve sonrasında emniyet ilkelerine dikkat edilmelidir.

Yürüyüş, koşma, bisiklete binme gibi egzersiz tipleri maksimal oksijen tüketimini artırarak kalp atım hızını yavaşlatır ve total yağ kitlesi küçülür. Düzenli egzersiz ömrü uzatır ve komplikasyonları azaltır. Nondiyabetik gençlerde egzersiz ileride gelişebilecek

Tip 2 DM'u %35-40 azaltır. Egzersiz sırasında ihtiyaç duyulan enerji önce kas glikojeninden sonra kan glukoz ve serbest yağ asitlerinden sağlanır. Kas glukoz ihtiyacı artar ancak insülin gereksinimi artmaz. Artan kas glukoz gereksinimini karşılayabilmek için hepatik glukoz yapımı artar. Hepatik glukoz yapımı glukojenoliz ve glukoneogenez yoluyla sağlanır. Kişide enerji alımı gerçekleşmez ancak egzersiz uzar ise 2-3 saat içinde hipoglisemi gelişir. Hipoglisemi gelişimini önlemek için, kan glukozu egzersiz öncesi ve sonrası ölçülmeli, anormal bir durum varsa egzersize ara verilmeli, egzersiz öncesi insülin dozu azaltılmalı ve insülin egzersiz yapılmayacak bir bölgeye uygulanmalı, egzersizin şiddet ve süresine bağlı olarak egzersiz sonrası 24 saate kadar yiyecek alımı artırılmalıdır (62).

2.1.7.3 Farmakolojik Tedavi

Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD), tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine (TBT ve fiziksel aktivite) ilave olarak kullanılır. OAD'ler gebelikte kullanılmaz (çoğunun gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli verileri yoktur veya kontrendikedir). Metformin ve bazı sulfonilüre (SU)'lerin gebelikte kullanımlarına dair çalışmalar varsa da, FDA, Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından gebelikte kullanımı onaylanmış herhangi bir OAD bulunmamaktadır (74).

Ülkemizde başlıca,

- insülin salgılatıcı (sekretogog),
- insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer)
- insülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar,
- alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ)
- sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i; glukoretikler; gliflozinler) olarak beş grup anti-hiperglisemik ilaç bulunmaktadır.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan bir dopamin-2 agonisti olan hızlı etkili bromokriptin ile bir safra asidi sekestranı olan kolesevelam ise glukoz düşürücü olarak hafif-orta derecede etkinliği olan ilaçlar olup ülkemizde diyabet tedavisi için onaylı değildirler.

Sülfonilüreler

Bu grup bileşikler pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırarak kan şekerini düşürürler. Beta hücre membranı üzerindeki reseptöre bağlanarak, ATP'ye hassas potasyum kanalını kapatırlar. Böylece potasyumun hücre içinden çıkışını önleyerek hücre membranını depolarize ederler. Hücre membran depolarizasyonu sonucu voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını açarak ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine girmesi sağlanır. Sonuçta hücre içi kalsiyumda artma olur ve insülin sekresyonu uyarılır. Ayrıca insülinin hepatik klirensini azaltarak insülin miktarını artırırlar (75).

Sülfonilüre grubu ilaçlar birinci kuşak sülfonilüreler (tolbutamid, asetoheksamid, tolazamid, klorpropamid) ve ikinci kuşak sülfonilüreler (glibenklamid, gliburid, gliklazid, glikuodin, glimepirid) olmak üzere alt gruplara ayrılır. İkinci kuşak sülfonilüreler daha olumlu yan etki profilleri ve daha az ilaç etkileşiminden dolayı birinci kuşak sülfonilürelere göre daha fazla tercih edilmektedir. Sülfonilüreler tek başlarına veya insülin ya da diğer oral antidiyabetiklerle kombine edilebilir. Ancak insülin ile kombine edildiğinde endojen insülin üretimi olmalıdır (76).

Meglitinidler

Bu ilaçlar da sülfonilüreler gibi beta hücrelerini SUR1 (sülfonilüre reseptörü) reseptörler aracılığıyla etkilerler. Farmakolojik etki profilleri sülfonilürelere benzer ancak etki süreleri daha kısadır. Tedavide kullanılan metglinidler, repaglinid ve nateglinid olmak üzere iki türdür (59).

Repaglinid, barsaktan çok çabuk absorbe edilir, bu nedenle etkisi çabuk başlar. Karaciğerde hızlı bir şekilde inaktif metabolitlerine yıkılır. Bu nedenle böbrek işlevi azalmış hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Sülfonilüreler ile aynı hedef noktayı etkiledikleri için kombinasyonundan sinerji beklenmez (42). İnsülin salgılatıcı ilaçların(sülfonilüreler ve meglitinidler) yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar aşağıdaki tabloda verilmiştir. (Tablo 1.12)

Tablo 1.12: *İnsülin salgılatıcı ilaçların (sülfonilüreler ve meglitinidler) yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar*

Yan Etkiler	**Kontrendikasyonlar**
• Hipoglisemi • Kilo artışı • Alerji, deri döküntüleri • Alkol flushing (özellikle uzun etki süresi nedeniyle, günümüzde artık pek kullanılmayan klorpropamid ile görülmektedir) • Hepatotoksisite • Hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi)	• Tip 1 diabetes mellitus (özellikle LADA ile ayırıcı tanının iyi yapılması gerekir) • Sekonder diyabet (pankreas hastalıkları vd. nedenler) • Hiperglisemik acil durumlar (DKA, HHD) • Gebelik • Travma, stres, cerrahi müdahale Ağır enfeksiyon • Sulfonilüre alerjisi • Ağır hipoglisemiye yatkınlık • Dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliği
LADA: Latent autoimmune diabetes of adult, DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum	

Biguanidler

Biguanidlerin kullanımda olan tek örneği metformindir. Bu grup ilaçların insülin sekresyonu üzerine hiçbir etkisi yoktur, antidiyabetik etkilerini başka yollardan gösterirler. Tip 2 diyabetli hastalarda metforminin bazı çalışmalarda endojen glukoz üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Etkinin insülini potansiyalize etmeleri sonucu meydana gelmesi olasılığı vardır. Ayrıca periferik dokularda insülinin uyardığı glukoz atılımını artırırlar (65).

Metformin, hem karaciğerin hem de periferik dokuların insüline duyarlılığını arttırır. Karaciğerde hem glukoneogenezi hem de glukojenolizi baskılar. Kaslarda ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini, GLUT 4 sayısını ve glukojen sentezini arttırarak etkili olmaktadır. Daha belirgin olarak açlık, kısmen de tokluk kan şekerini düşürür. Metformin açlık plazma glukozunda yaklaşık 50 mg/dL, $HbA1_c$'de ise %1.5 azalma sağlar. En uygun doz günde 2 gramdır. İnsülin salınımını etkilemediğinden hipoglisemi nadiren görülmektedir. Diğer antidiyabetik ajanların aksine kilo alımına neden olmaz, hatta hafif düzeyde kilo kaybına neden olur veya kilonun sabit kalmasını sağlar. Metformin kullanımın en sık görülen yan etkisi gastrointestinal yakınmalar olup birçok çalışmada ve klinik izlemde çeşitli advers etkiler izlenmiştir. (Tablo 1.13)

Tablo 1.13: *Metforminin yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar*

Yan Etkileri	**Kontrendikasyonları**
• Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir) • Kramplar • Diyare • Ağızda metalik tad • B-12 vitamin eksikliği (vakaların %16'sında görülür. Periyodik olarak B-12 vitamin düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Düzeyin düşük olduğu, özellikle nöropati gelişmiş vakalarda B-12 vitamin replasmanı gerekir) • Laktik asidoz (insidans <1/100.000 hasta yılı) • Ayrıca bol miktarda iyotlu kontrast madde kullanılarak anjiyografik inceleme yapılacak diyabet hastalarında, metformin, işlemden 24 saat önce kesilmeli, hasta hidrate edilmeli ve 24 saat sonra serum kreatinin düzeyinin ölçülmesini takiben, sorun yok ise tekrar başlanmalıdır	• Renal fonksiyon bozukluğu (FDA ve EMA'ya göre eGFR <30 ml/dk ise kullanılmamalı, eGFR 45-30 ml/dk ise doz azaltılmalıdır.) • Karaciğer yetersizliği • Laktik asidoz öyküsü • Ağır hipoksi, dehidratasyon • Kronik alkolizm • KV kollaps, akut miyokard infarktüsü • Ketonemi ve ketonüri • Tedaviye dirençli (sınıf 3-4) konjestif kalp yetersizliği • Kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) • Periferik damar hastalığı • Major cerrahi girişim • Gebelik ve emzirme dönemi • İleri yaş (bazı otörlere göre >80 yaş)

Tiazolidindionlar(Glitazonlar)

PPAR-γ (Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör-γ) agonistleridir. PPAR aktivasyonu ile insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Bu gruptaki ilaçlar özellikle iskelet kasında olmak üzere periferik dokuların insülin duyarlılığını arttırarak etkili olurlar. Açlık plazma glukozunu 25-55 mg/dL, HbA1c'yi %0.5-1.4 düzeyinde düşürürler.

Tablo 1.14: *Tiazolidindionların yan etkileri ve kontrendike olduğu durumlar*

Yan Etkileri	Kontrendikasyonları
• Ödem • Anemi • Konjestif kalp yetersizliği (özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında) • Sıvı retansiyonu • Kilo artışı • LDL-kolesterol artışı (rosiglitazonda daha fazla) • Transaminazlarda yükselme • KV olay (fatal ve nonfatal miyokard infarktüsü) riskinde artış yönünden bu grup ilaçlar halen sorgulanmaktadır. Rosiglitazon'un bazı meta-analizlerde miyokard infarktüsü riskini artırdığı belirlenmiştir. • Graves oftalmopatisi olan hastalarda, TZD grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir. • Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artışa ve kemik kitlesinde azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir. • Gözlemsel çalışmalarda, Pioglitazon'un erkeklerde mesane kanseri riskinde minimal bir artışa neden olduğu ileri sürülmüş, ancak daha sonra açıklanan çalışmalar bu kaygıları azaltmıştır	• Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2.5 x normal üst sınır) olan vakalar • New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre konjestif kalp yetersizliği açısından sınıf I-IV'te olan vakalar • Kronik ağır böbrek yetersizliği • Gebelik • Tip 1 diyabetliler • Maküla ödemi riski bulunan kişiler • Adolesanlar ve çocuklar

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

İnce barsakta α-glukozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat emilimlerini geciktirirler. Akarboz, miglitol ve vogliboz bu grupta yer alan ilaçlardır. Türkiye'de yalnızca akarboz bulunmaktadır. Her ana yemeğin başında içilerek veya çiğnenerek

alınırlar. Ancak sadece tokluk kan şekerinin yüksek olduğu bilinen öğünlerde kullanılması da mümkündür. Açlık plazma glukozunda 20-30 mg/dL, HbA1c'de %0,5-0.7 azalma yaparlar. Tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidirler. %20 oranında gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkilere neden olurlar. Gaz ve diyare yan etkilerini azaltmak için tedaviye düşük dozda başlayıp yavaş doz arttırılması önerilir. İnflamatuvar barsak hastalığı, kronik ülser, malabsorbsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdırlar (77,78).

İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri; GLP-1 analogları)

Bu grup ilaçlar, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β-hücrelerinin glukoza duyarlılığını artırır, α-hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artırdıkları için bu grup ilaçlarla hipoglisemi riski düşüktür. Bu ilaçlar, diğer antidiyabetik ilaçların aksine, hipoglisemi riskinin düşük olması, sistolik KB'yi birkaç mm Hg düşürmesi ve aynı zamanda bir miktar kilo kaybı (ortalama 2-4 kg) da sağlamaları nedeniyle kullanım alanı bulmaktadır; s.c. injekte edilir. Eksenatid ve liksisenatid gibi kısa etkili olanları PPG düzeyinin aşırı miktarda yükselmesini önler. Bazı KV risk faktörleri üzerine olumlu etkileri vardır (79).

Obez hastalarda, eksenatid, liraglutid ve liksisenatidin bazal insülin ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda sonuçlar, hem daha düşük insülin dozlarında glisemik kontrol sağlandığını hem de insüline bağlı kilo artışının olmadığını ya da minimal olduğunu göstermektedir (80,81).

GLP-1 analogları:

- Eksenatid: Ülkemizde tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaktadır. Günde 2 kez injeksiyon gerektiren ve tokluk glisemisini düşürmede daha etkili olan bu ilaç, diğer anti-hiperglisemik ilaçlar ve insülinin aksine, ortalama 2-4 kg kadar kilo kaybı sağlar. Özellikle obez (BKİ ≥30 kg/m2) olan hastalarda tercih edilmektedir.
- Eksenatid LAR: Benzer etkili olan eksenatid LAR haftada bir kez s.c. injeksiyon şeklinde kullanılmaktadır.
- Liraglutid
- Liksisenatid

Bu grup ilaçlarda en önemli yan etki, çoğu kez zamanla hafifleyen bulantıdır. Bazı hastalarda kusma ve diyare de görülebilir. Bu grup ilaçlar, kalp hızında minimal artışa neden olabilir. Eksenatid ve liraglutid, piyasaya verildikten sonra, akut pankreatit riskinde artış ve pankreas neoplazi vakaları; ayrıca liraglutid ile akut komplikasyonlu safra taşı hastalığı bildirilmiştir. FDA'nın isteği ile 2008 yılında ilaç prospektüsüne bu konuda uyarı konulmuş ve bu grup ilaçları kullanan hastalarda akut pankreatit kuşkusu (şiddetli karın

ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular) varsa ilacın derhal kesilmesi önerilmiştir (80,81).

İnkretin Artırıcı İlaçlar (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri;DPP4-i)

Endojen inkretinler olan (GLP-1 ve GIP)'in yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktirir; insülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artırır, glukagon sekresyonunu azaltır. Bu grupta yer alan DPP4-i (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Ülkemizde DPP4-i grubu ilaçlar; metformin, sülfanilüre, pioglitazon veya insülin ile yeterli glisemik yanıt sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda 2. veya 3. ilaç olarak kullanılabilmektedir. Bu grup ilaçlar, genellikle günde bir kez (vildagliptin iki kez) kullanılır; kilo açısından nötr etkili olmaları (metformin ve akarboz gibi) ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır (80,81).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (Glukoretikler)

Yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i), tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorbsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artır. İnsülinden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden, diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Başlıca avantajları; bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesidir.

Bu grup ilaçların başlıca dezavantajları; genitoüriner (özellikle kadınlarda) enfeksiyonlara yol açması, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol ve serum kreatinin düzeyini bir miktar (başlangıçta geçici olarak) yükseltmesidir. Riskli vakalarda ürosepsis ve piyelonefrit bakımından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca etki mekanizması nedeniyle, SGLT2-i grubu ilaçların, eGFR <45 ml/dk/1.73 m2 olan tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Bildirilen DKA vakaları nedeniyle, sıvı kaybına bağlı olarak atipik (öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) DKA gelişebileceği yönünde uyarıda bulunulmuştur. Ek olarak, canagliflozin ve daha az sayıda olmak üzere dapagliflozin ile kırık vakaları bildirilmiştir.

SGLT-2 ihibitörleri:

- Empagliflozin
- Dapagliflozin
- Canagliflozin
- Ipragliflozin
- Luseogliflozin
- Tofogliflozin
- Ertugliflozin

- Remogliflozin
- Sotagliflozin

İnsülin Tedavisi

İnsülin doğrudan veya dolaylı olarak vücuttaki bütün dokuları etkileyen ve glukoz, aminoasitler ve lipidler gibi besin olarak alınan maddelerin çoğunun hücreler içine alınıp depo edilmesini sağlayan ve homeostazına katkıda bulunan anti-katabolik ve anabolik hormondur (82).

Tıp tarihinde yalnız birkaç olay insülinin keşfinden daha çarpıcıdır. 1869 yılında Alman bir tıp öğrencisi, Paul Langerhans, pankreasın 2 farklı tip hücre içerdiğini, bunlardan birinci grubun sindirim enzimleri salgıladığını, ikinci grup hücrelerin ise ada veya adacıklar oluşturduğunu rapor etmiştir. 1889 yılında Minkowski ve von Mering pankreası çıkarılan köpeklerin diyabet benzeri bir sendrom sergilediklerini göstermiştir. Daha sonraki yıllarda diyabet tedavisinde pankreas ekstreleri kullanılmış ancak hiçbir çalışma tam olarak olumlu sonuçlanmamış ancak yapılan çalışmalar yıllar sonra takdir edilmiştir (84). İnsülinin keşfinden sonra ortopedi cerrahı Frederck Banting ve tıp öğrencisi Charles Best köpek pankreasından küçük ölçekte insülin üretmeye başladılar, ancak tedavide kullanılmak üzere büyük ölçekte ticari insülin üretiminde büyük sorunlar yaşadılar. Sonraları yapılan çalışmalarla insanların ihtiyaçlarını karşılayacak miktarlarda insülin üretimi mümkün oldu ve 1922 yılında insülin ilaç olarak tedaviye girdi. Keşfinden bu yana klinisyenler, araştırmacılar ve ilaç şirketleri arasındaki yakın işbirliği ile insülin ve insülin enjeksiyonu cihazlarına pek çok yenilik getirildi (83).

İnsülin polipeptid yapılı ve yaklaşık 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekül iki amino asit zincirinden oluşur. Kısa olan α zincirinde 21 amino asit, daha uzun olan β zincirinde 30 amino asit bulunur. Zircirler birbirine iki disülfür (S-S) köprüsü ile bağlanır. İnsan insülini yapıca domuz insülinine çok benzer; aralarındaki tek fark domuz insülininin β zincirinin karboksi ucunda, 30. pozisyonun treonin yerine alanin rezidüsü içermesidir. Sığır insülini ise bir amino asit rezidüsü bakımından değil, üç amino asit rezidüsü bakımından insan insülininden farklıdır ve bu nedenle insanda, domuz insülininden daha fazla alerjeniktir (82).

1980'li yıllarda sentetik insan insulinin üretimine dek, tedavide kullanılan insulinin ana kaynağı domuz ve sığır olmuştur. 1982 yılında rekombinant DNA (rDNA) teknolojisi ile saf insan insülini sentezlenmesi insülin tedavisinde önemli bir gelişme sağlanmıştır (85).

Halen kullanılmakta olan insülin preparatları:

1. Prandiyal (bolus) insülinler

<u>Kısa etkili (Human regüler)</u>

- Kristalize insan insülini

Hızlı etkili (Prandiyal analog)

- Glulisin insülin
- Lispro insülin
- Aspart insülin

2. Bazal insülinler

Orta etkili (Bazal human NPH)

- NPH insan insülin

Uzun etkili (Bazal analog)

- Detemir insülin
- iGlargin 100 U/ml insülin
- Glargin biyobenzer insülin
- Glargin 300 U/ml insülin

3. Hazır karışım (bifazik) insülinler

Hazır karışım human (Regüler + NPH)

- %30 kristalize + %70 NPH insan insülin

Hazır karışım analog (Lispro + NPL)

- %25 lispro + %75 insülin lispro protamin
- %50 lispro + %50 insülin lispro protamin

Hazır karışım analog (Aspart + NPA)

- %30 aspart + %70 aspart protamin
- %50 aspart + %50 aspart protamin
- %70 aspart + %30 aspart protamin

Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)

- %30 aspart + %70 degludec

Tip 2 DM tedavisinde insülin kullanım endikasyonları tanımlandığı gibidir:

1. OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması
2. Aşırı kilo kaybı
3. Ağır hiperglisemik semptomlar

4. Akut miyokard infarktüsü A
5. Akut ateşli, sistemik hastalıklar
6. Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) veya ketotik koma (DKA)
7. Majör cerrahi operasyon
8. Gebelik ve laktasyon
9. Böbrek veya karaciğer yetersizliği
10. OAD'lere alerji veya ağır yan etkiler
11. Ağır klinik insülin rezistans

İnsülin tedavisine bağlı komplikasyonlar iki grupta incelenir; birincisi insülinin farmakolojik etkisine bağlı komplikasyonlar; ikincisi ise insülinin antijenik veya immunojenik özelliğine bağlı komplikasyonlardır. Farmakolojik komplikasyonlar: hipoglisemi, hipertrofik lipodistrofi, insülin ödemi, obezite ve kilo alma iken; immunojenik komplikasyonlar: insülin lipoatrofisi, insülin alerjisi, artralji-artritis-myalji sendromu ve nokturnal hipoglisemidir (47).

2.2 SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ

2.2.1 Kan Şekeri Regülasyonunda Böbreklerin Yeri

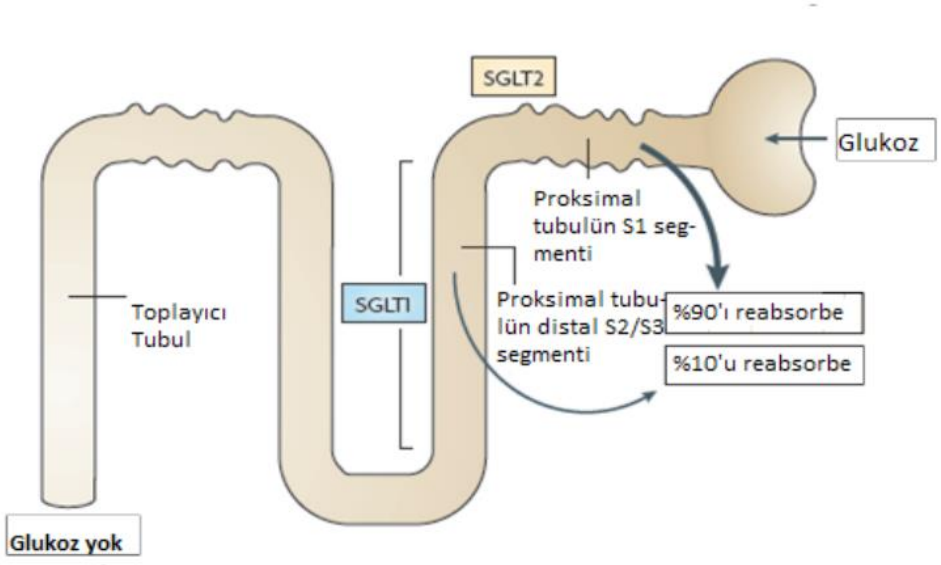
Milattan sonra 2 y.y.'da yaşamış ünlü Yunan hekimi Aretaeus of Cappadocia diyabetin böbreklerde bozulmaya bağlı gelişen bir hastalık ve poliürinin de bunu dengelemek için gelişmiş kompansatuvar bir mekanizma olduğunu iddia etse de, böbreklerin glukoz hemostazındaki rolü ancak geçen yüzyıl anlaşılabilmiştir (86).

Böbrekler glukoz hemostazında başlıca 2 şekilde rol alırlar:

1. Glukoneogenez
2. Glukozun glomerüler filtrasyonu ve reabsorbsiyonu

Glukoneogenez için major 2 organ karaciğer ve böbreklerdir. Glukoneogenezde anahtar rol oynayan birçok enzimin böbreklerde proksimal tubullerde var olduğu hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (87,88). Normal sağlıklı bireylerde gecelik açlık sonrası glukoz üretiminin %50-60'ı glukoneogenez ile sağlanır (89). Böbrekler- yeterince glikojen deposu olmadığı için- postabsorbtif, yani açlık durumunda, değişik substratları kullanarak glukoneogenez ile kan glukoz düzeylerinin idamesinde rol oynar. Glukoneogenezde esas organ karaciğer olmakla beraber, böbreğin rolünün %40 civarında olduğu tahmin edilmekte, bu da postabsorbtif dönemde vücut glukoz üretiminin yaklaşık %20'sine karşılık gelmektedir (90). Böbreklerde glukoneogenez dinamik bir süreç olup, sağlıklı insanlarda fizyolojik normal insülin konsantrasyonlarında renal glukoneogenez %40-50 oranında azalabilirken (90), tip 2 diyabet gibi insülin direnci ve/veya salınım kusuru olan durumlarda ise bu süreç %300'lere kadar artabilmektedir (91). Bunun sonucu olarak diyabetik hastalarda kan şekeri yükselmesinde böbreklerin de sorumlu olduğu

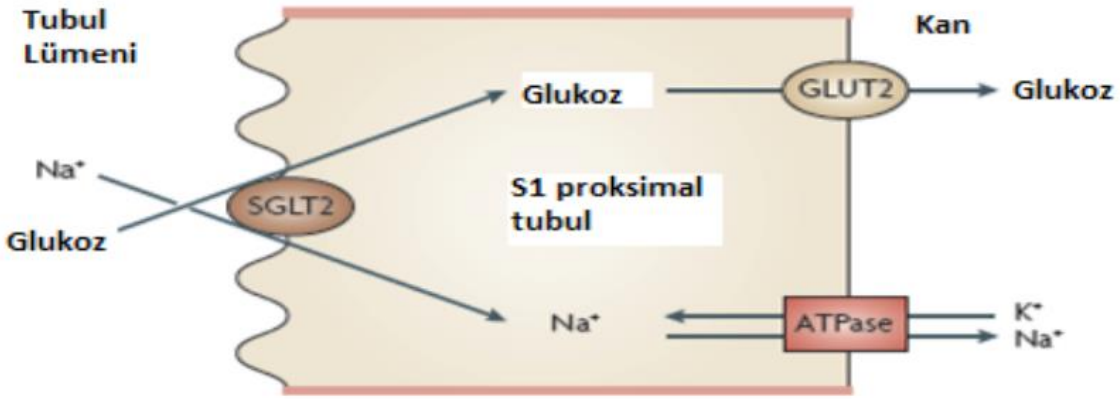
aşikardır. Böbreklerin glukoz hemostazındaki diğer bir rolü glukozun tubuler reabsorbsiyonudur. Normal sağlıklı bireylerde, plazma kan şekeri 90 mg/dL civarında iken, hergün 180 gr glukoz serbest olarak glomeruler filtrata geçer ve bunun tamamına yakını proksimal tubulden reabsorbe edilmektedir (92). Lipid içerikli hücre membranı glukoza geçirgen değildir. Glukozun polar yapılı hücre membranından geçebilmesi için değişik taşıyıcılara ihtiyaç vardır. Bu nedenle glukoz tubul epitel hücresine protein yapısındaki değişik taşıyıcılar ile girer ve çıkar. Bu taşıyıcı proteinler sodium-glucose co-transporter (SGLT) ve glucose transporters (GLUT) olarak adlandırılır (93). (Şekil 2.1) Vücutta dağılımı ve özellikleri farklı değişik SGLT'ler bulunur (94). Proksimal tubul lümenindeki glukozun apikal (brush) membrandan tubul epiteline girişi SGLT'ler ile gerçekleşir (95,96) (Şekil 2.1 ve 2.2).



Şekil 2.1: *Diyabetik olmayan sağlıklı bireylerde böbrekten glukoz yeniden tutulumu. Glomeruler filtrata geçen glukozun tamamı böbreklerden SGLT1 ve SGLT2 vasıtasıyla geri emilir. (Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition-a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discov 2010;9(7):551-9. alıntılanmıştır.)*

Bazoletaral membranda bulunan Na/K ATPase tubul epitel hücresi içindeki sodyum düzeylerini düşük tutarak, tubul lümeni ile tubul epiteli arasında sodyum gradienti oluşturmakta, böylece lumenden tubul epiteli içine doğru apikal membranda bulunan SGLT vasıtasıyla sodyum ve beraberinde glukoz geçişi sağlanmakta, sonuç olarak glomeruler filtrata geçen glukozun hemen hemen tamamı reabsorbe edilmektedir (97). (Şekil 2.2) Hücre içine giren glukoz ise GLUT sayesinde tubul epitelinden sistemik dolaşıma girmektedir. Hem GLUT1 hem de GLUT2 böbreklerde bulunur. GLUT1 daha çok proksimal tubulün distal kısımlarında bulunurken, GLUT2 proksimal tubulün proksimal kesimlerinde baskın olarak bulunmaktadır (98-100). Günümüzde bilinen değişik SGLT'ler vardır (94). (Tablo 2.1) Özellikleri en çok bilinen SGLT'ler SGLT1 ve SGLT2'dir (101). (Tablo 2.2). SGLT1 glukoza karşı yüksek afinitesi olmasına rağmen

glukoz taşıma kapasitesi düşüktür. Başlıca ince barsakta bulunan SGLT1, böbreklerde proksimal tubulün distal kısmında (S3 segmentinde) da bulunur (94,95,98,100). SGLT2 ise glukoza karşı düşük afinitesi olmasına karşın taşıma kapasitesi oldukça yüksektir ve vücutta başlıca böbreklerde proksimal tubulün proksimal kesimlerinde (S1-2 segmentinde) bulunur (94,95,98,100). Proksimal tubullerin proksimal kısmında daha fazla taşıma kapasitesi olan SGLT2 ve GLUT2'nin yoğun olması glomeruler filtrata geçen glukozun büyük kısmının (yaklaşık %90'ı) buradan emilmesini sağlamaktadır. Geri kalan az miktardaki glukoz ise proksimal tubullerin distal kısımında yoğun olarak bulunan ve glukoza yüksek afiniteli, düşük taşıma kapasiteli SGLT1 tarafından reaborbe edilir ve böylece sağlıklı insanlarda proksimal tubul içerisine geçen glukozun neredeyse tamamı reabsorbe edilmiş olur. Sağlıklı bireylerde böbrekler dakikada 350 mg kadar glukozu reabsorbe edebilir. Plasma glukozunun yaklaşık 200 mg/dL'yi geçtiği durumlar böbreklerin reabsorbsiyon kapasitesini aşar ve bol miktarda glukoz idrara geçer (92,102). Aynı zamanda, diyabetik hastalarda proksimal tubuldeki SGLT2 ve GLUT2 düzeylerinin upregule olarak daha fazla glukoz reabsorbsiyonu yapmakta (103) ve hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır. Familyal renal glukozüri; SGLT2'yi kodlayan gende otozomal genetik mutasyona bağlı gelişen, renal glukoz atılımıyla seyreden bir hastalıktır. Bu hastalıkta günlük 170 gr glukoz idrarla atılsa da, hastalar asemtomatik olup, glukoz ve böbrek fonksiyonlarında bir bozulma saptanmamış, diyabet, kronik böbrek yetersizliği ve idrar yolu enfeksiyonu gelişimi sıklığında bir artış bildirilmemiştir (104). Bu hastalık; SGLT2 inhibisyonuna model oluştursa da, familyal renal glukozürili hastalarda idrar yolu enfeksiyonu sıklığında artış bildirilmemiştir. Bu nedenle SGLT2'ye bağlı idrar yolu enfeksiyonu sıklığındaki artış diyabetik hastalarda var olan immun sistem bozukluğuna bağlanmaktadır.



Şekil 2.2: *Böbreklerde SGLT2 aracılıklı glukoz geri emilimi. Sodium Glucose Co-transporter -2, Na ile beraber glukozu konsantrasyon gradientine karşı aktif transport ile luminal membrandan lumen epitel hücresine sokar. Epitel hücre için Na gradienti bazolateral membranda bulunan NaK ATPase tarafından sağlanır. Epitel hücresi içindeki glukoz,*

bazolateral membranda bulunan glukoz transporter tip 2 (GLUT 2) ve tip 1 (GLUT 1) aracılığıyla pasif difüzyonla intersellüler aralığa geçer. (Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition-a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discov 2010;9(7):551-9. alıntılanmıştır.)

Tablo 2.1: *Sodium Glucose Co-transporter ailesi*

Co-transporter	**Gen**	**Substrat**	**Doku dağılımı**
SGLT1	SLC5A1	Glukoz, galaktoz	İnce barsak, trakea, böbrek, kalp, beyin, testis
SGLT2	SLC5A2	Glukoz	Böbrek, beyin, karaciğer, tiroid, kas, kalp
SGLT4	SLC5A9	Glukoz, mannoz	Böbrek, karaciğer, beyin, akciğer, trakea, uterus, pankreas
SGLT5	SLCC5A10	Bilinmiyor	Böbrek
SGLT6	SMIT2/ SLC5A11	Glukoz, myo-inositol	Beyin, böbrek, ince barsak
SMIT1	SLC5A3	Glukoz, myo-inositol	Beyin, kalp, böbrek, akciğer
SGLT: Sodium Glucose Co-transporter, SMIT: Sodium/myo-inositol transporter, SLC: Solute carrier			

Tablo 2.2: *SGLT1 ve SGLT2 nin karşılaştırılması*

	SGLT-1	**SGLT-2**
Başlıca yerleşim yeri	İnce barsak ve böbrek	Böbrek
Böbrekte dağılım yeri	Proksimal tubul distal kısmı (S3 segmenti)	Proksimal tubul proksimal kısmı (S1 ve 2 segmenti)
Substrat	Glukoz, galaktoz	Glukoz
Glukoza affinitesi	Yüksek (Km=0.4 mM)	Düşük (Km=2 mM)
Glukoz taşıma kapasitesi	Düşük	Yüksek
Fonksiyonu	İnce barsaktan glukoz ve galaktoz emilimi, böbreklerden glukoz reabsorbsiyonu	Böbreklerden glukoz reabsorbsiyonu
Böbrekte glukoz re-absorbsiyonuna katkısı %	10	90

2.2.2 SGLT-2 İnhibitörleri ve Tarihçe

1835 yılında Fransız kimyacılar elma ağacı kabuğundan *'Phlorizin'* diye adlandırılan maddeyi keşfetmişlerdir. Başlangıçta bu madde ateş düşürücü amaçlı, infeksiyoz hastalıklarda kullanılmasına rağmen keşfinden yıllar sonra glukozüri yaptığı saptanmıştır (105). Takip eden yıllarda Phlorizin'in renal glukoz transport sistemini inhibe ettiği saptanmış, 1980-1990 arasında SGLT'lerin keşfiyle bu ajanların diyabet tedavisinde kullanılabileceği gündeme gelmiştir (106). SGLT inhibitörleri ile yapılan ilk çalışmalar nonselektif, baskın olarak SGLT1'i inhibe eden Phlorizin ile yapılmış olup, Phlorizin uygulaması idrarla glukoz atılımı artırarak plazma glukoz düzeylerinin normale gelmesini sağlamıştır. Fakat Phlorizin'in zayıf absorbe olması ve baskın olarak barsaklarda daha çok bulunan SGLT1'i inhibe etmesi ve buna bağlı diyare meydana getirmesi yaygın kullanımını kısıtlamıştır (107).

SGLT1 inhibisyonu her nekadar yan etki sıklığını ve ilaç kullanımını kısıtlasa da, yeni molekül olan hem SGLT1 hem de SGLT2 inhitörü LX4211, SGLT2 inhibisyonuna bağlı glukoz düşürücü etkisi yanında, SGLT1 inhibisyonuna bağlı barsaktan glukoz emilimini bozarak distal barsağa geçen glukoz miktarında artışa, distal ince barsaktaki L hücrelerinin uyarılmasına bağlı olarak da glukagon benzeri peptid-1(GLP-1) ve peptid YY düzeylerinde artışa yol açar (108). Öte yandan canagliflozin hernekadar SGLT2 spesifik olsa da, oral alım sonrası barsaklarda yüksek dozda bulunması sebebi ile SGLT1 inhibisyonuna sebep olduğu, bunun da hem glukoz absobsiyonunu azaltarak, hem de GLP-1 düzeyini arttırarak tokluk kan şekerinde de düşüş sağladığı gösterilmiştir (109). Günümüzde barsaklardan oldukça iyi absorbe edilen birçok selektif SGLT2 inhibitörü geliştirilmiş olup, bazılarının faz II ve II klinik çalışmaları devam etmektedir. Sergliflozin ve remogliflozinin çalışmaları faz I aşamasında sonlandırılmış olup, sergliflozinin obesite tedavi ajanı olarak çalışmalarına ise devam edilmektedir (105). Bu grup ilaçlardan daha birçok molekül geliştirilmekte olup değişik fazlardaki klinik çalışmaları devam etmektedir.

Dapaglifozin

Dapaglifozin, SGLT2'nin kompetetif, reversible ve oldukça selektif inhibitörüdür (110). Phlorizine göre kıyaslandığında SGLT2'yi SGLT1'e oranla 1200 kat daha fazla inhibe eder. Oral alım sonrası maksimum plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır ve yarı ömrü 17 saattir (111). Preklinik çalışmalarda dapaglifozin oral absorbsiyonun iyi olduğu, gıdalarla beraber alınmasının biyoyararlanımını çok etkilemediği, 2.5 mg dan 500 mg a kadar uygulanan dozlarda böbrekten yeterince atıldığı ve geride metabolik aktif metabolit kalmadığı, günlük tek doz uygulamasının tedavide yeterli olduğu gösterilmiştir (112). Dapaglifozinin sitokrom p450 sistemine etkisi olmadığı ve başlıca glukorinidasyon, hidroksilasyon ve O-deetilasyon ile atıldığı bildirilmiştir (112).

Dapaglifozinin; sulfonilüre, metformin, insülin, insülin duyarlaştıcı ve DPP-4 inhibitörü alan hastalarda, bu ilaçlarla kombinasyonun açlık ve tokluk kan şekeri

üzerine düşürücü etkisi olduğu gösterilmiştir (113-119). Diyabet süresi ortalama 0.99 yıl olan erken diyabetik hastalar ile 11.1 yıl olan uzun süreli diyabetik hastalara mevcut tedaviye dapagliflozin 5-10 mg eklenmesiyle, diyabet yaşı uzun olanlar daha fazla kilo vermekle beraber, $HbA1_c$'de ve açlık kan şekerinde benzer oranda düşüş bildirilmiştir (113). Diyet ve egzersiz ile glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara 24 hafta süreyle 2.5-5 ve 10 mg dozlarda dapagliflozin eklendiğinde, plaseboya göre $HbA1_c$ de sırasıyla %-0.58, %-0.77 ve %-0.89, vücut ağırlığında -2.8 kg, -3.3 kg ve -3.2 kg, açlık kan şekerinde sırasıyla -15, -24 ve -28 mg/dL, sistolik kan basıncında maksimum -4.6 mmHg, diyastolik kan basıncında maksimum -2.6 mmHg düşüş yaptığı gösterilmiştir (114). Metforminle yeterince glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara, metformin tedavisine 24 hafta süreyle plasebo veya 2.5, 5 ve 10 mg dapagliflozin eklenmesiyle, tedavi sonrasında $HbA1_c$ de sırasıyla %-0.16, %-0.67, %-0.70 ve %-0.84 düşüş olduğu, yine benzer şekilde -2.2 kg ile -3 kg arasında anlamlı düzeyde kilo kaybı sağladığı, başlangıca göre sistolik kan basıncında -5.1 mmHg, diyastolik kan basıncında -2.5 mmHg düşüş sağladığı gösterilmiştir (115).

Hipoglisemi sıklığı plasebodan farklı olmamakla beraber, dapagliflozin alan grupta daha sık üro-genital sistem enfeksiyonu bildirilmiştir (115). Metforminle glisemik regülasyon sağlanamayan hastalara 52 hafta süreyle dapagliflozin veya glipizid eklenmesiyle, heriki ilacında tedavi sonrasında $HbA1_c$'de %-0.52'lik oranda benzer düşüş yaptığı, dapagliflozin ile -3,2 kg kaybı olurken glipizid eklenmesiyle 1.2 kg artış olduğu, ve dapagliflozinin daha az hipoglisemi meydana getirdiği, ancak daha fazla genital ve alt üriner sistem enfeksiyonu meydana getirdiği bildirilmiştir (116). Glimeprid ile glisemik regülasyonu sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara 24 hafta süreyle plasebo veya dapagliflozin 2.5, 5 ve 10 mg eklenmesiyle $HbA1_c$ de sırasıyla %-0.13, %-0.58, %-0.63 ve %-0.82 vücut ağırlığında ise sırasıyla -0.72 kg, -1.18 kg, -1.56 kg ve -2.26 kg düşüş saptanmış, ancak genital enfeksiyon sıklığı dapagliflozin alanlarda daha yüksek saptanmıştır (117). Tip 2 diyabetik hastalarda pioglitazon tedavisine 48 hafta süreyle plasebo, dapagliflozin 5 ve 10 mg eklenmesiyle $HbA1_c$ de sırasıyla %-0.42, %-0.82 ve %-0.97 düşüş saptanmış (118). Bu çalışmada pioglitazonla beraber dapagliflozin alanların plasebo alanlara göre daha az kilo aldıkları ve buna rağmen daha az hipoglisemik atak geçirdikleri saptanmıştır (plasebo, dapagliflozin 5 ve 10 mg alanlarda sırasıyla; 3 kg, 1.4 kg ve 0.7 kg kilo artışı saptanmıştır) (118). Dapagliflozinin diyabet tedavisinde sıklıkla kullanılan metformin, pioglitazon, glimeprid ve sitagliptin ile tek tek kombinasyonunda dapagliflozinin kombine edildiği ilaç plazma konsantrasyonları üzerine etkisinin olmadığı, yine benzer şekilde metformin, pioglitazon, glimeprid ve sitagliptin tedavilerinin de dapagliflozin plazma konsantrasyonları üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (120).

Insülin tedavisi ile beraber metformin ve/veya glitazon alan hastalara dapagliflozin 10 ve 20 mg eklenmesiyle yapılan 12 haftalık çalışmada, 12 haftanın sonunda $HbA1_c$ de plaseboya göre dapagliflozin 10 mg alan grupta %-0.7, dapagliflozin 20 mg alan grupta %-0.78 düşüş saptanmış, kilo değişimine bakıldığında

ise plasebo alan grupta -1.9 kg kilo kaybı olurken, dapagliflozin 10 ve 20 mg alan gruplarda sırasıyla -4.5 kg ve -4.3 kg kaybı bildirilmiştir (119). Bu çalışmada dapagliflozin 10 mg alan grupta bir hastada böbrek yetersizliği bildirilmiştir.

Canagliflozin

Canagliflozin SGLT2 nin kompetetif, revesible, selektif inhibitörü olup, oral alım sonucu hızla emilir, yarı ömrü 15-16 saattir ve günde tek doz kullanılmaya müsaaittir (121, 122). Bu grupta FDA onayı alan ilk ilaçtır. Canagliflozin genel olarak iyi tolere edilip, tedavi alan hastaların bir kısmında postural başdönmesi olmaktadır. Sağlıklı 63 erkeğe günde tek doz 10,30,100, 200, 400, 600 ve 800 mg veya günde 2 defa 400 mg Canagliflozin verilmesiyle yapılan faz 1 çalışmasında; canagliflozinin renal glukoz atılımını arttırdığı ve 200 mg ın üzerindeki dozlarda postprandiyal kan şekeri ve insülin salınımını azalttığı ve genel olarak iyi tolere edildiği gösterilmiştir (123). Diyet ve egzersizle glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara Canagliflozin 100 veya 300 mg verilmesiyle yapılan faz III çalışmasında, 26 hafta sonunda plaseboya göre $HbA1_c$ de sırasıyla %-0.77, %-1.03 ve %-0.14 düşüş saptanmış, ayrıca heriki tedavi kolunda da plaseboya göre tokluk kan şekerinde, vücut ağırlığında ve sistolik kan basıncında düşüş ve HDL kolesterol düzeyinde artış bildirilmiştir. Tedavi gruplarında genital mantar ve üriner sistem enfeksiyonlarıdna artış saptanmıştır. Hipoglisemi sıklığı düşük bildirilmiştir (124). Benzer sonuçlar diyet ve egzersiz ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan Japon hastalarda da bildirilmiştir (125).

İnsülin veya bir antihiperglisemik ilaçla glisemik kontrol sağlanamayan 29 tip 2 DM'li hastaya 28 gün süreyle günde 1 defa 100 mg veya gün 2 defa 300 mg canagliflozin uygulaması ile plaseboya göre, renal glukoz atılım eşiğinin düştüğü, idrarla glukoz atılımının arttığı, $HbA1_c$'de başlangıca göre sırasıyla %-0,73, %-0.92 ve %-0,19 düşüş meydana gelirken, vücut ağırlığında sırasıyla -0.73 ve -1.19 düşüş gelişirken, plasebo grubunda ise 0.03 kg artış saptanmış, canagliflozinin genelde iyi tolere edildiği ve ciddi bir yan etki gelişmediği bildirilmiştir (121). Canagliflozinin, metforminle glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalarda günde tek sefer 50, 100, 200 ve 300 mg veya günde 2 doz 300 mg veya günde tek doz 100 mg sitagliptin veya plasebo ile karşılaştırılmasında $HbA1_c$ de başlangıca göre sırasıyla %-0.79, %-0.76, %-0.70, %-0.92, %0.95 ve %-0.22 düşüş, açlık kan şekerinde canagliflozinin değişik dozları ile 16.2 ile 327 mg/dL arasında, plaseboda ise 3.6 mg/dL, sitagliptin ile 12.6 mg/dL düşüş saptanmış, 12 haftanın sonunda canagliflozin farklı dozları ile 2-2.9 kg arasında kilo kaybı olurken, plaseboda 0.8, sitagliptinde ise 0.4 kg kilo kaybı bildirilmiştir. Genital kandidiyazis sıklığı plaseboya göre daha fazla, üriner sistem enfeksiyonu sıklığı plasebo ile aynı düzeyde bildirilmiş olup, kemik yıkım belirteci olan tip 1 kollajen β-karboksi terminal telopeptid düzeyinde hafif artış dışında kemik yapım ve yıkım markerleri üzerine olumsuz etki saptanmamıştır (126). Metformin ve sülfonilüre ile yeterince glisemik kontrol sağlanamayan 755 hastaya günde 300 mg canagliflozin ile 100 mg sitagliptin verilerek yapılan 52 haftalık faz III

çalışmada glisemik kontrol açısından heriki ilacın benzer olduğu, subgrup analizinde canagliflozinin daha iyi glisemik kontrol sağladığı ($HbA1_c$'de değişim sırasıyla; %-1.03 ve %-0.66), canagliflozin ile daha fazla açlık kan kan şekerinde düşüş, daha fazla kilo kaybı ve sistolik kan basıncında düşüş olduğu, benzer hipoglisemi sıklığı olduğu ancak daha fazla genital mantar ve osmotik diüreze bağlı yan etkilerin oluştuğu bildirilmiştir (127).

Metforminle yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara canagliflozinin günlük 100 ve 300 mg dozları ile glimepridin günlük 6-8 mg arasında dozlarının karşılaştırıldığı, 52 haftalık faz III çalışmasında, canagliflozinin günlük 100 mg dozunun $HbA1_c$'de glimepridle benzer düşüş sağladığı, günlük 300 mg'lık dozunun ise glimepridden daha fazla düşüş sağladığı, heriki dozdaki canagliflozinin daha fazla genital mantar ve üriner enfesiyona neden olduğu gösterilmiştir (128). Canagliflozinin evre 3 böbrek yetersizliği olan (eGFR ≥30 ve ≤50 ml/dk/1.73 m^2) olan hastalarda etkinliği ve güvenliği ile ilgili yapılan 26 haftalık faz III çalışmada; canagliflozin günde 100 veya 300 mg verildiğinde, plaseboya göre, $HbA1_c$'de sırasıyla %-0.33, %-0.44 ve %-0.03 düşüş saptanmış, canagliflozin alan gruplarda daha çok hastanın hedef glisemik değere ulaştığı, canagliflozin 300 mg alan grupta 100 mg alan gruba ve plaseboya göre üriner sistem enfeksiyonu sıklığında hafif artış ve intravasküler volümde daha fazla düşüş olduğu ve böbrek fonksiyonlarında geçici değişiklikler olduğu bildirilmiştir (129). Canagliflozinin 55-80 yaş arasındaki popülasyona etkinlik ve güvenilirliliğini inceleyen faz III çalışmasında; günlük 100 ve 300 mg dozlarda canagliflozinin plaseboya göre $HbA1_c$ de sırasıyla %-0.6, %-73 ve %-0.03 düşüş sağladığı, heriki canagliflozin dozunun da vücut ağırlığını, sistolik kan basıncını ve açlık kan şekerini plaseboya göre düşürdüğü, HDL ve LDL kolesterol düzeylerini ise yükselttiği, genital mantar ve üriner enfeksiyon sıklığını arttırdığı, hipoglisemi sıklığının plaseboya göre hafifce yüksek olduğu ve genel olarak yaşlı popülasyonda iyi tolere edildiği bildirilmiştir (130).

Ipragliflozin

Ipragliflozin; oral alım sonrası 1-1.3 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmakta ve yarım ömrü 12 saattir (131,132). Doz bağımlı olarak idrar glukoz atılımını arttırmakta olup, genel olarak iyi tolere edilmektedir. Sağlıklı kişilerde ve diyabetiklerde glimeprid, sitagliptin, pioglitazon ve metforminle ile etkileşime girmemektedir (133,134). Metforminle yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalara ipragliflozinin günde tek doz 12.5, 50, 150 ve 300 mg dozlarında 12 hafta uygulanması ile, plaseboya göre sırasıyla $HbA1_c$ de %-0.22, %-0,34, %-0,40 ve %-0.48 düşüş meydana gelmiş, ipragliflozin alan tüm gruplarda kilo ve kan basıncında düşüş saptanmış ve üriner ve genital infeksiyon ve hipoglisemi sıklığı plaseboya benzer bulunmuştur (135). Ipragliflozinin 12,5, 50, 150 ve 300 mg dozlarının plasebo ve metforminle karşılaştırlıdığı 12 haftalık çaşılmada, plaseboya göre ipragliflozin değişik dozlarında $HbA1_c$ de %-0,49 ile -0.81 arasında düşüş saptanırken, bu düşüş

metforminle %-0.72 olarak saptanmış ve yan etki sıklığı benzer bulunmuştur (136). İpragliflozin alan grupta doza bağımlı olarak 1.7 kg'ya kadar kilo kaybı olduğu ve günlük 50 mg ve üzerindeki dozlarda metforminle benzer glisemik etkisi olduğu bildirilmiştir (136).

Sağlıklı bireylerde ve değişik derecelerde renal yetersizliği olan tip 2 diyabetik hastalarda ipragliflozinin GFR düzeyi ve hiperglisemi düzeyiyle doğru orantılı olarak idrar glukoz atılımın arttırdığı gösterilmiştir (137). Ipragliflozin her nekadar safra ile atılsa da orta düzeyde karaciğer yetersizliğinde kendisinin veya metabolitlerinin farmakokinetiğinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (138).

2.2.3. Yan etkiler/diğer etkileri

Oral antihiperglisemik ilaçların en önemli yan etkilerinden birisi hipoglisemidir. SGLT2 inhibitörleri insülin salınımı etkilemedikleri için major hipoglisemik olay pek gözlenmemektedir (114,115). Öte yanda insulin kullanan tip 2 diyabetik hastalara mevcut insülin dozuna ilaveten canagliflozin günlük 100 mg dozunun plaseboya göre daha fazla hipoglisemik epizod oluşturduğu bildirilmiştir (138).

SGLT2 inhibitörleri ile ilgili diğer bir konu ise idrarda glukoz atılımına bağlı artmış üriner sistem ve genital yol infeksiyonlarıdır (115-117,119,139). Uriner sistem enfeksiyonlarında dapagliflozin için 5 mg ve üzerindeki dozlarda risk artışı olduğu, infeksiyonun genelde orta-hafif şiddette olduğu ve ilk antibiyoterapiye olumlu yanıt verdiği, nadiren dapagliflozin tedavisini kesmeyi gerektirdiği bildirilmiştir (140). Öte yandan canagliflozin alanlarda üriner sistem enfeksiyonu sıklığının plaseboya benzer olmasına rağmen, özellikle kandidaya bağlı genital enfeksiyonların canagliflozin alanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir. Metformin ile glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalara değişik dozlarda (günde tek doz 50, 100, 200 ve 300 mg veya günde 2 doz 300 mg) canagliflozin ve 100 mg sitagliptin eklenmesiye 12 hafta sonunda; canagliflozin alanların %31 inde, sitagliptin alanların ise %14 ünde başlangıçta negatif olan candida kültürünün pozitifleştiği ve vulvovaginal semptom ve yan etkilerde artış olduğu ancak hiçbirinde tedavi kesilmesini gerektiren durum olmadığı bildirilmiştir (142).

Bu ilaçlarla tedavi edilenlerde günlük diürez miktarında artış ve buna bağlı olarakta dehidratayon ve sonuçta da üre ve hematokrit düzeylerinde artış meydana gelmektedir (143). Buna bağlı akut böbrek yetersizliği de bildirilmiştir. Dapagliflozin alanlarda başlangıçta glomeruler filtrasyon hızında azalma olduğu ancak bir süre sonra normale geldiği, ayrıca başlangıçta glomeruler filtrasyon hızı 30 ile 60 ml/dk/1.73 m^2 arasında olan hastaların renal bozukluk için en riskli hasta grubu olduğu bildirilmiştir (144). Canagliflozin tedasi ile de kreatinin düzeylerinde hafif bir yükseliş olduğu ve tedavinin kesilmesi ile bazal değerlere dönüldüğü bildirilmiştir (139). Canagliflozinin ileri düzeyde veya son dönem böbrek yetersizliği olanlarda kullanılmaması, orta düzeyde böbrek yetersizliği olanlarda ise doz azaltılması önerilmektedir (145). Bununla

beraber diürezdeki artışa bağlı kan basıncında hafif düşüş ve ürik asit düzeylerindeki düşüş tedavinin olumlu yanlarıdır (125,145).

Dapagliflozin ve canagliflozin tedavisine bağlı hepatotoksisite gelişimi bildirilmişken, orta düzeyde karaciğer yetersizliği olanlarda ipragliflozinin farmakokinetiğinin değişmediği, yine değişik düzeylerde karaciğer yetersizliği olanlarda empagliflozin doz ayarlaması yapılmadan güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir (143,144,146).

Canagliflozin tedavisi ile LDL-kolesterol (144), ve HDL kolesterol düzeylerinde artış bildirilmiştir (124,128). Dapagliflozin tedavisi ilede trigliserid düzeylerinde benzer düşüşler saptanmıştır (115). Genel kanı lipid profilindeki olumlu düzelmenin kilo kaybından bağımsız olduğu şeklindedir.

Bu grup ilaçların neden olduğu glukozüriye bağlı kalori kaybı ve sıvı kaybı kilo kaybının başlıca sebebidir. Yine sıvı kaybına bağlı özellikle sistolik kan basıncında düşüş bildirilmektedir (114,115,124,127,135).

Böbrek tubullerinin kemik metabolizmasında rol alan kalsiyum, fosfor, magnezyum gibi birçok mineral üzerine etkisi, bu grup ilaçların kemik metabolizması üzerine olan etkilerini gündeme getirmişitir. Dapagliflozinin 50 haftalık tedavi süresinde erkek ve postmenopozal kadınlarda kemik formasyon ve rezorbsiyon belirteçleri ve kemik mineral dansitometresi üzerine olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir (147). Canagliflozinin tip 1 kollajen β-karboksi terminal telopeptid düzeyinde hafif artış dışında kemik yapım ve yıkım markerleri üzerine olumsuz etkisi saptanmamıştır, ancak canagliflozinle yapılan faz III çalışmaların analizinde, kadınlarda düşük travma ile gelişen fraktür ve üst ekstremite fraktürü riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (144).

Dapagliflozinle tedavi edilenlerde mesana ve meme kanseri daha sık görülmesi bu ilaçların kanser gelişimine katkısı olabileceği yönünde kuşkulara neden olmuştur (143). Dapagliflozin alan 5478 hastanın 9'unda mesane kanseri saptanırken, kontrol grubunda 3136 olgudan birinde saptanmış, benzer şekilde 2223 hastanın 9'unda meme kanseri saptanırken, 1053 kontrol olgusundan birinde meme kanseri saptanış, kanser gelişimi üzerine yeni çalışmalarla böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Canagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin ve bu gruptan çalışmaları devam eden diğer ilaçlarla kanser gelişim riskinde artış bildirilmemiştir.

Sonuç olarak renal glukoz reabsorbsiyonunda inhibisyon yapan SGLT2 inhibitörleri; hem kan şekeri kontrolü, hem de kilo kilo kaybı sağlayarak tip 2 diyabetik hastalarda en önemli problem olan glisemik kontrol sağlanmasında ve tedaviye bağlı kilo ile mücadelede önemli başarılar vaadetmektedir. Bu grup ilaçlara bağlı kan basıncında ve ürik asit düzeylerindeki düşüş de diğer önemli ve olumlu etkileridir. İlerleyen yıllarda bu grup ilaçlar obezite tedavisinde de yer bulabilecektir. Ancak

idrarla glukoz atılımının meydana getirmiş olduğu osmotik diürez ve genitoüriner sistem enfeksiyon sıklığındaki artış, kanser ve karaciğer toksisitesi riski bu ilaçların olumsuz yönleridir. Bu grup ilaçların etkinliği ve güvenliği ile ilgili bir çok çalışma yapılmakta olmasına rağmen uzun vadede güvenliği için daha geniş hasta popülasyonu içeren daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmada 2017 yılında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Diyabet Polikliniğine başvuran ve ayaktan takip edilen ve yüksek doz (>0.5Ü/kg) insülin tedavisi almakta olan 41 hastanın başvuru anında ve mevcut tedavilerine dapagliflozin eklendikten 3 ay sonraki insülin ihtiyaçları, kan ve idrar biyokimya parametreleri ve kan basınçları karşılaştırılmış, bu parametrelerin birbirleri ve tedaviye eklenen dapagliflozin ile ilişkileri araştırılmıştır. Hastaların ilk başvuru anındaki günlük insülin ihtiyaçları ve sistolik/diastolik kan basıncı ölçümleri belirlendi ve kalori alımları en az 8 saat kısıtlanmış durumda iken açlık kan şekeri, $HbA1_c$, LDL, TG ve HDL olmak üzere kan lipid profiline ek olarak, BUN, kreatinin, NA, K, Cl ve GFR değerleri bakıldı. Ayrıca hastaların Ca, P, Mg ve PTH düzeyleri, hemogram ve hematokrit düzeyleri ile serum ürik asit düzeyleri bakıldı. Ek olarak hastalardan venöz kan gazı alınarak pH, bikarbonat düzeyleri ölçüldü ve anyon gap hesaplandı. Son olarak hastalardan spot idrarda albumin ve kreatinin istendi ve albumin/kreatinin oranı hesaplanarak tahmini mikroalbüminüri düzeyleri hesaplandı. Hastaların kullanmakta olduğu mevcut OAD tedavisi veya insülin dozları değiştirilmeden tedavilerine dapagliflozin 10 mg/gün eklendi ve 3 ay boyunca izlendi. 3 ayın sonunda hastalarda ilk başvuru anında bakılan tüm parametreler tekrar istendi. Tedavi başlangıcında ve 3. ayında tüm bu parametrelerdeki değişim, dapagliflozinin bu parametreler üzerine etkisi ile parametrelerdeki değişimin birbiri ile ilişkisi incelendi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Tip 2 DM tanısı ile poliklinikte takip edilmekte olan 18-75 yaş arası hastalar
2. $HbA1_c$ %7.5-12 olanlar
3. Son 3 aydır sabit dozda metformin ≥1,500 mg ve/veya sulfanilüre ve/veya DPP-4 inhibitörü ve/veya pioglitazon ve/veya akarbozla beraber en az 3 aydır insülin kullanan hastalar (insülin dozu>0,5 Ü/kg/gün kullanan ve son 4 haftadır insülin dozu değişmeyen)

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. GFR < 60 ml/dk/1.73 m^2
2. Hiperosmolar koma ve diyabetik ketoasidoz öyküsü
3. Gebelik veya emzirme
4. Tip 1 Diyabet

5. GLP-1 analoğu kullanan hastalar

6. Ek olarak dahil edilme kriterlerini karşılamamak

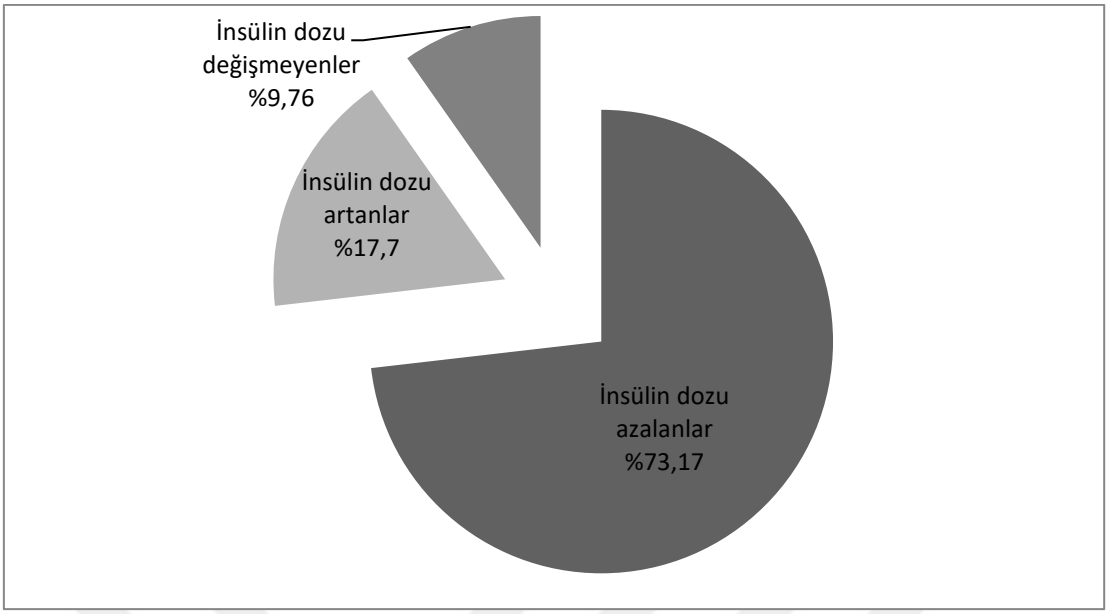
İstatiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statictical System) 2007 ve PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minumum, maksimum) yanısıra, niceliksel veriler karşılaştırılırken normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırılmasında Student T Test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis Testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U Test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin takiplerindeki karşılaştırmalarda Repeated Measures Testi (Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi) ve ikili karşılaştırmaların ilişkilerinin değerlendirilmesinde Bonferroni Testi kullanıldı. Sınıflandırılmış değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanılırken, parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon Analizi ve Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 2017 yılında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Diyabet Polikliniğine başvuran ve ayaktan takip edilen ve yüksek doz (>0.5Ü/kg) insülin tedavisi almakta olan 41 hastanın başvuru anında ve mevcut tedavilerine dapagliflozin eklendikten 3 ay sonraki insülin ihtiyaçları, kan ve idrar biyokimya parametreleri ve kan basınçları karşılaştırılmış, bu parametrelerin birbirleri ve tedaviye eklenen dapagliflozin ile ilişkileri araştırılmıştır. Hastaların ilk başvuru anındaki günlük insülin ihtiyaçları ve sistolik/diastolik kan basıncı ölçümleri belirlendi ve kalori alımları en az 8 saat kısıtlanmış durumda iken açlık kan şekeri, $HbA1_c$, LDL, TG ve HDL olmak üzere kan lipid profiline ek olarak, BUN, kreatinin, NA, K, Cl ve GFR değerleri bakıldı. Ayrıca hastaların Ca, P, Mg ve PTH düzeyleri, hemogram ve hematokrit düzeyleri ile serum ürik asit düzeyleri bakıldı. Ek olarak hastalardan venöz kan gazı alınarak pH, bikarbonat düzeyleri ölçüldü ve anyon gap hesaplandı. Son olarak hastalardan spot idrarda albumin ve kreatinin istendi ve albumin/kreatinin oranı hesaplanarak tahmini mikroalbüminüri düzeyleri hesaplandı. Hastaların kullanmakta olduğu mevcut OAD tedavisi veya insülin dozları değiştirilmeden tedavilerine dapagliflozin 10 mg/gün eklendi ve 3 ay boyunca izlendi. 3 ayın sonunda hastalarda ilk başvuru anında bakılan tüm parametreler tekrar istendi. Tedavi başlangıcında ve 3. ayında tüm bu parametrelerdeki değişim, dapagliflozinin bu parametreler üzerine etkisi ile parametrelerdeki değişimin birbiri ile ilişkisi incelendi.

Çalışmaya $HbA1_c$ değeri hedef değerlerin üzerinde olan ve bu nedenle mevcut antidiyabetik tedavisine SGLT-2 inhibitörü eklenen toplam 41 olgu alındı. Olguların 19'u erkek, 22'si kadın ve ortalama yaşı 57,37±6,16 ve ortalama diyabet yaşı 11,15±6,35 yıl idi.

3 aylık tedavi sonrası 30 olguda (%73,17) insülin ihtiyacının azaldığı, 7 olguda (%17,07) insülin ihtiyacının arttığı ve 4 olguda (%9,76) ise insülin ihtiyacında değişme olmadığı saptandı. (Şekil 4.1) 7 olguda günlük insülin dozunda ortalama 8,86±1,95Ü (72,29±8,67Ü'den 81,14±9,58Ü'ye) artış saptandı ($p<0.001$). 30 olguda günlük insülin dozunda ortalama 18,40±14,98Ü (76,00±23,15Ü'den 57,60±17,61Ü'ye) düşüş saptandı ($p<0,001$). İnsülin ihtiyacı azalan ve artan/değişmeyen grupların başlangıç ve 3 aylık tedavi sonrasındaki $HbA1_c$ değerlerinde farklılık olup olmadığı değerlendirildi. İnsülin ihtiyacında azalma saptanan 30 olgunun ortalama bazal $HbA1_c$ değeri (9,59±1,46) ile insülin dozu arttırılan veya değişmeyen 11 olgunun bazal ortalama $HbA1_c$ (9,67±1,44) değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,872$), 3 aylık tedavi dönemi sonrası insülin dozu azaltılmış olan 30 olgunun HbA1c (8,07±1,15) ile insülin dozu arttırılan veya değişmeyen 11 olgunun $HbA1_c$ değeri (8,65±1,18) arasında da anlamlı fark yoktu ($p=0,180$). (Tablo 4.1)



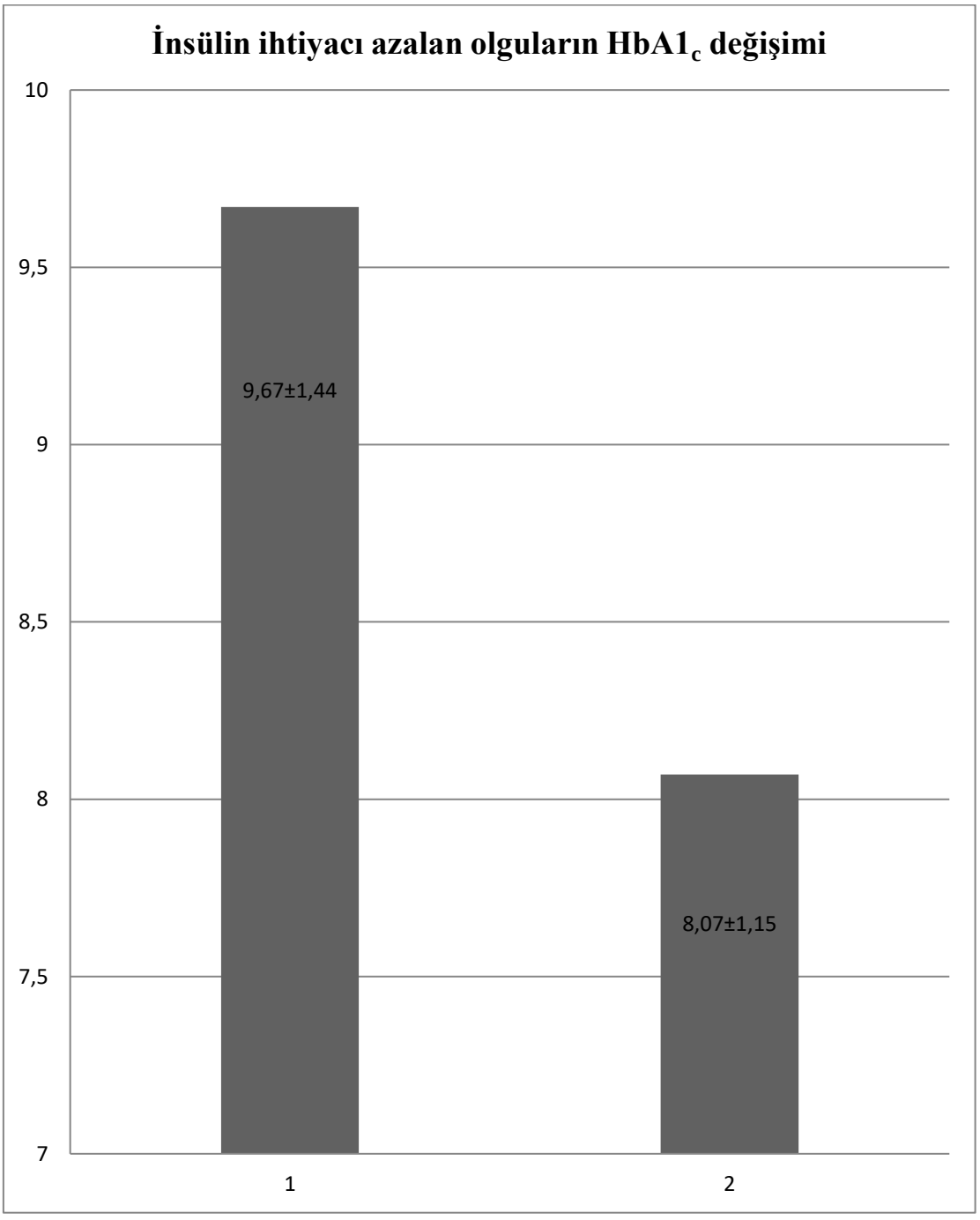
Şekil 4.1: *3 aylık dapagliflozin tedavisi sonrası hastalarda insülin ihtiyacı değişimi.*

Tablo 4.1: *Tedavi sonrası insülin ihtiyacı azalan ve artan/değişmeyen hastalarda başlangıç ve kontrol $HbA1_c$ değerlerinin karşılaştırılması.*

	Hasta sayısı	***Bazal $HbA1_c$***	***Kontrol $HbA1_c$***	***p***
İnsülin ihtiyacı azalan	30 (%73,17)	9,59±1,46	9,67±1,44	**0,872**
İnsülin ihtiyacı artan/değişmeyen	11 (%26,83)	8,07±1,15	8,65±1,18	**0,180**

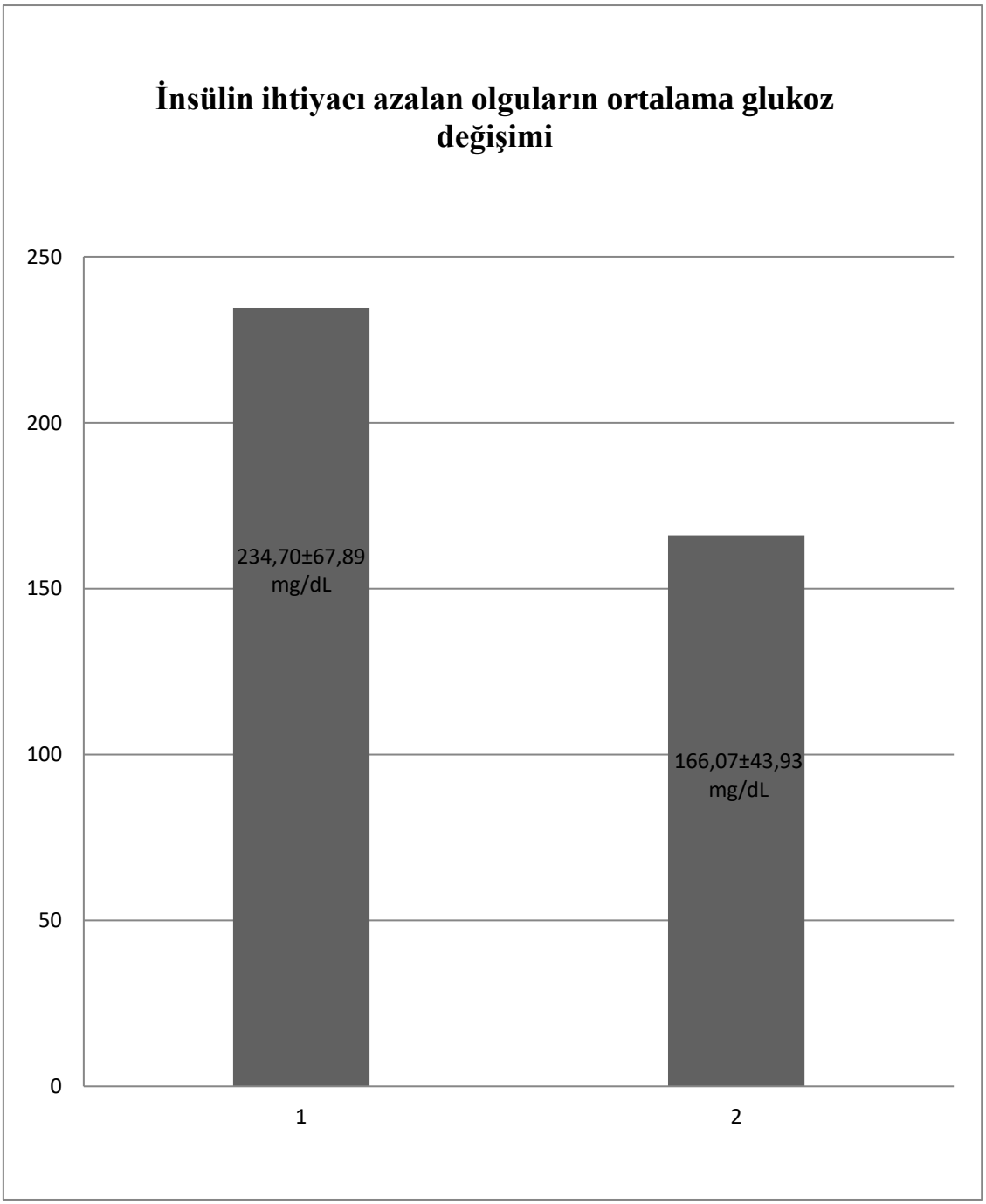
Dapagliflozinin bakılan parametrelerde ve kan şekeri regülasyonu üzerindeki etkisi daha net anlayabilmek açısından daha sonraki istatiksel analizler insülin ihtiyacı azalan grupta gerçekleştirildi. Hastalarda mevcut biyokimyasal değişikliklerin ve $HbA1_c$ ve kan şekeri düşüşünün dapagliflozine mi yoksa arttırılan insüline mi bağlı olduğu net ayırt edilemeyeceğinden ileriki istatiksel analizlerin bu grupta yapılmasına karar verildi. Bundan sonraki tüm istatiksel analizler insülin ihtiyacı azalan 30 kişilik hasta grubu üzerinde yapılmıştır.

İnsülin ihtiyacında azalma saptanan 30 olguda ortalama $HbA1_c$ düzeyi, % 9,67±1,44'ten %8.07±1,15'e düştü ($p<0,001$) (Şekil 4.2) Elde edilen düşüş istatiksel olarak anlamlıydı.



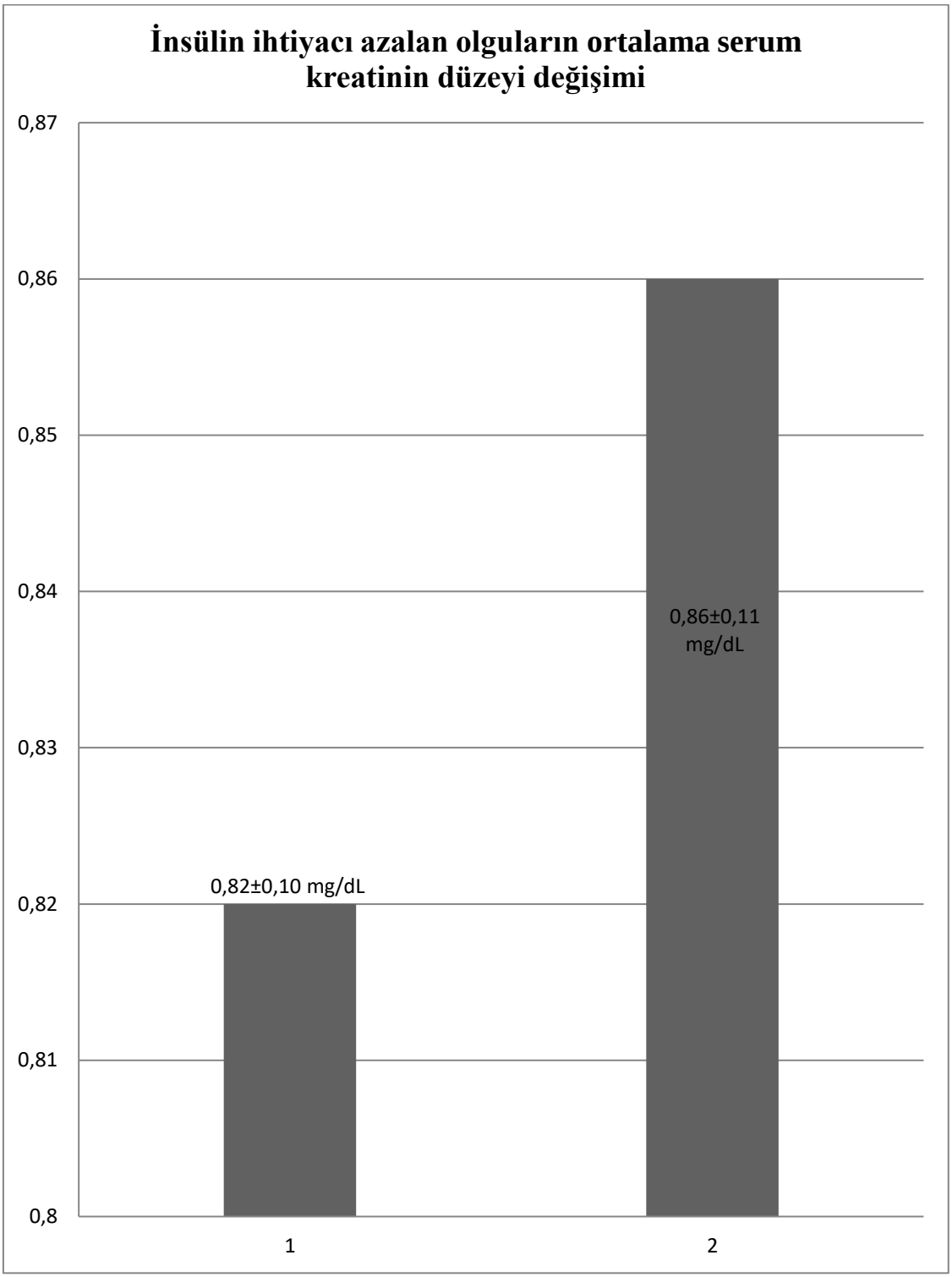
Şekil 4.2: *Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda $HbA1_c$ değişimi.*

Yine aynı grupta bakılan kontrol açlık kan glukozu değerlerinde istatiksel olarak anlamlı düşüş elde edildi. Ortalama glukoz düzeyi 234,70±67,89 mg/dL'den 166,07±43,93 mg/dL'ye düştü (p<0,001). (Şekil 4.3)



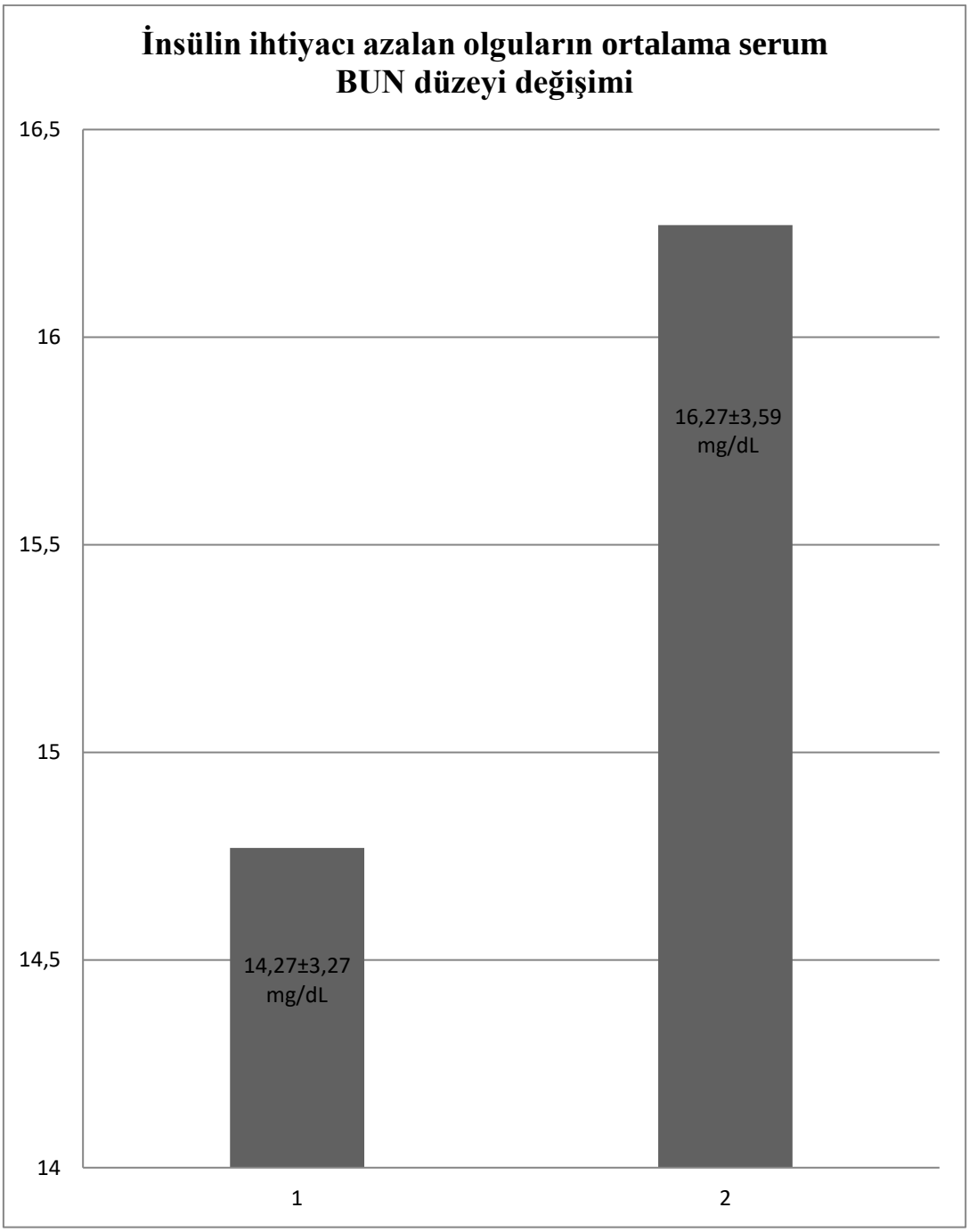
Şekil 4.3: *Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda ortalama açlık kan glukozu değişimi.*

Hastalarda tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra bakılan kreatinin düzeyleri 0,82±0,10 mg/dL'den 0,86±0,11 mg/dL'ye yükseldi (p=0,016). Başlangıç ve kontrol değerleri karşılaştırıldığında saptanan bu yükselme istatiksel olarak anlamlıydı. (Şekil 4.4)



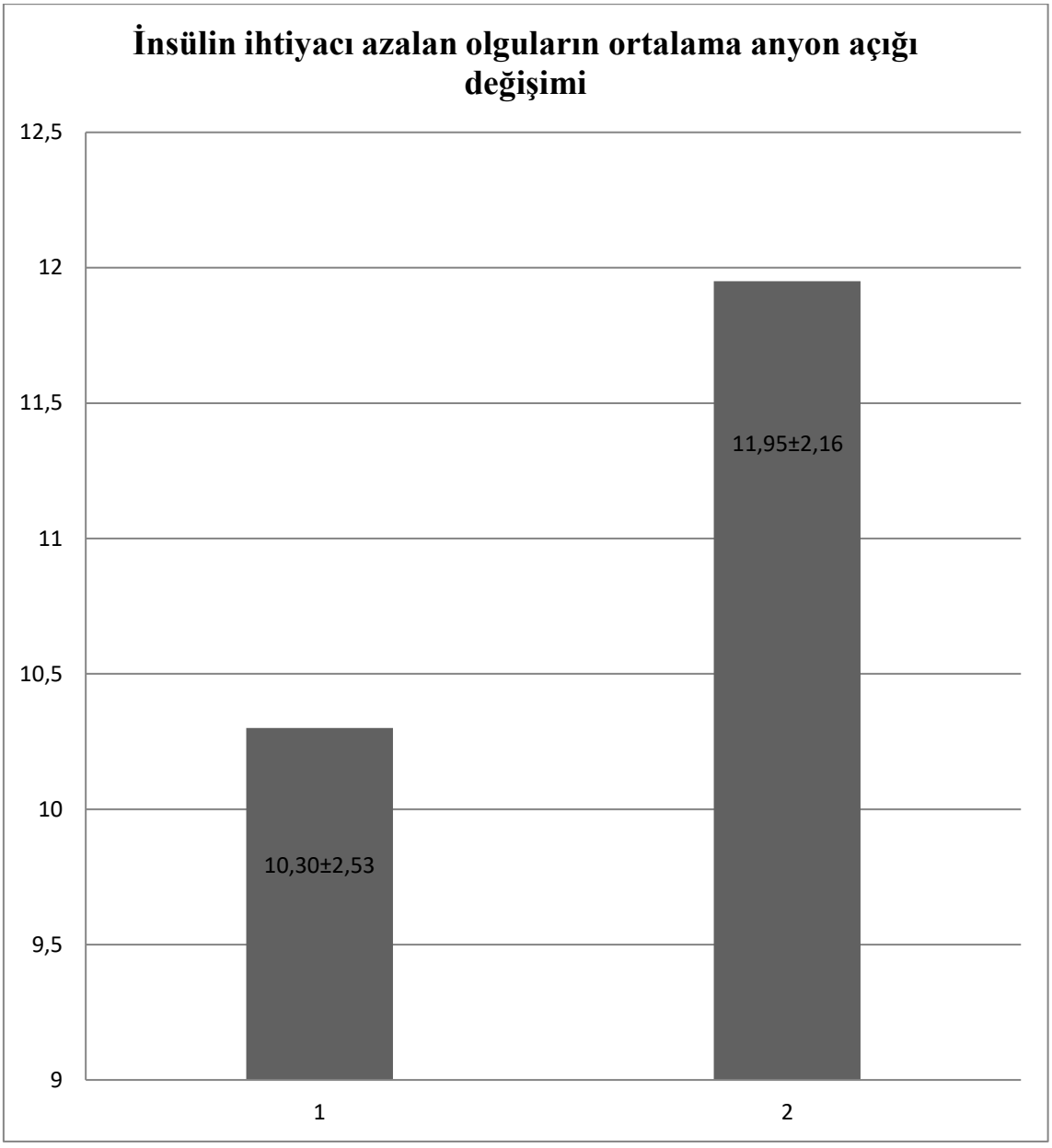
Şekil 4.4: *Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda ortalama serum kreatinin değerlerindeki değişim.*

Olgularda istatiksel olarak anlamlı kreatinin yüksekliğine BUN artışının eşlik edip etmediği değerlendirildi. Hastaların bazal ve kontrol serum BUN değerleri karşılaştırıldığında istatistiki anlamlılığa ulaşmayan bir artış saptandı (14,77±3,27 mg/dL'den 16,27±3,59 mg/dL'ye (p=0.074) (Şekil 4.5)

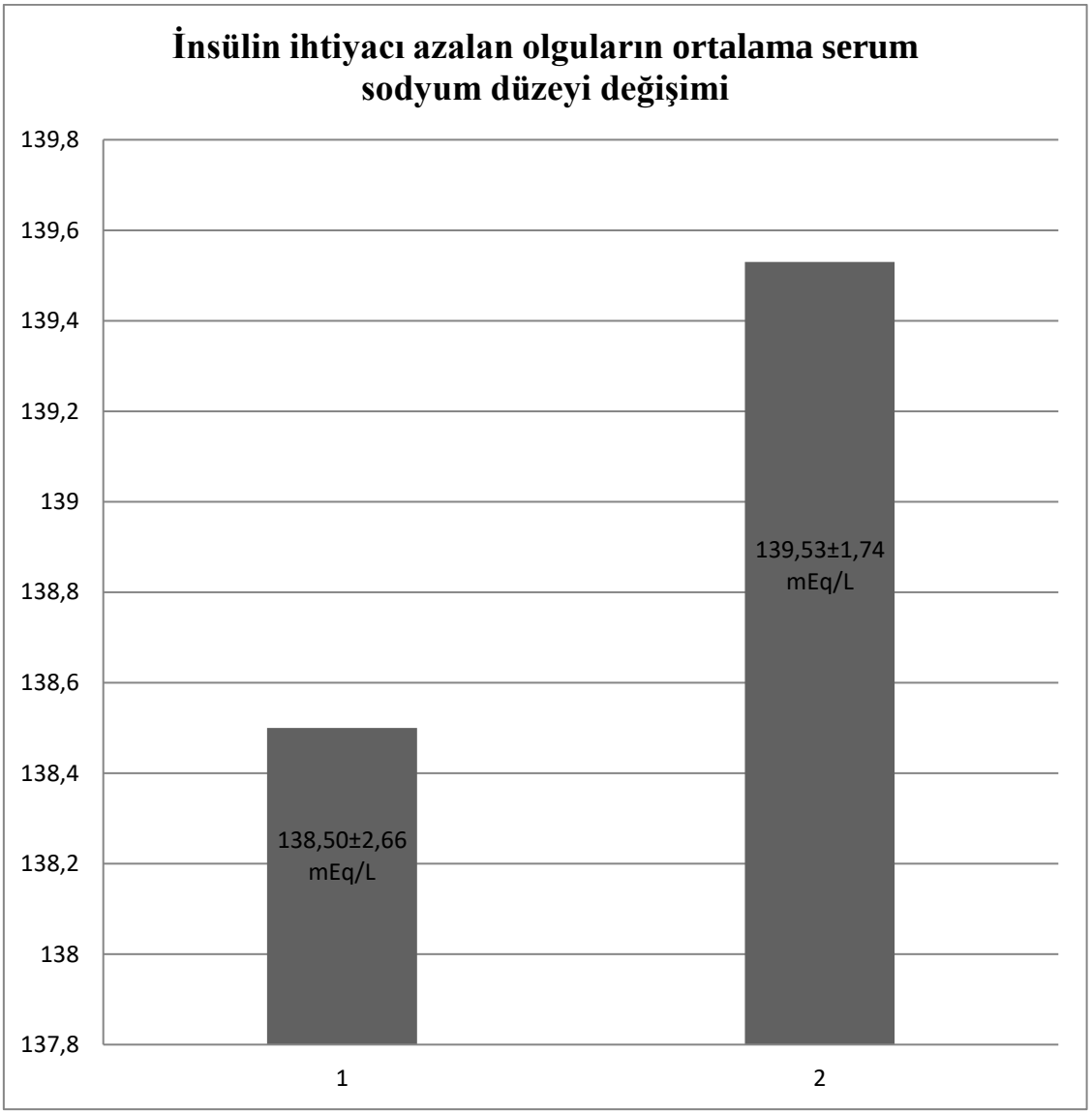


Şekil 4.5: *Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda ortalama serum BUN değerlerindeki değişim.*

Yine yapılan istatiksel analizlerde ***(Na^+) – [(Cl^-) + ($HCO3^-$)]*** formülü ile hesaplanan anyon gap değerlerinde istatiksel olarak anlamlılık gösteren artış olduğu saptandı. Anyon gap 10,30±2,53'ten 11,95±2,16'ya yükseldi (p=0,004) (Şekil 4.6) Ancak bu artışa venöz kan gazında bakılan pH değerinde ve $HCO3^-$ istatiksel olarak anlam gösterem değişiklik eşlik etmemekteydi. (Tablo 4.2) Bununla birlikte olgularda bakılan serum Na^+ değerleri 138,50±2,66 mEq/L'den 139,53±1,74 mEq/L'ye yükseldi. (p=0,018) Görülen yükselme yapılan analizlerde istatiksel olarak anlamlıydı. (Şekil 4.7) ve hastalarda mevcut anyon gap artışının bununla ilişkili olabileceği düşünüldü.



Şekil 4.6: *Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda anyon gap değerlerindeki değişim.*



Şekil 4.7: *Tedaviye dapagliflozin eklendikten 3 ay sonra insülin ihtiyacı azalan olgularda ortalama serum sodyum değerlerindeki değişim.*

Olgularda başlangıç ve kontrol değerleri karşılaştırıldığında bakılan ortalama serum K^+, Cl^-, Ca^{+2}, P, Mg^{+2} ve PTH değerlerindeki değişim anlamlı değildi. Bununla birlikte venöz kan gazında bakılan $HCO3^-$ ve pH değerlerinde ve hesaplanan GFR'de istatiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı. Yine hastaların ilk başvurusunda ve 3 ay sonraki kontrol muayenesinde ölçülen ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları karşılaştırıldığında anlamlı düşüş izlenmedi. Hastalarda karşılaştırılan bazal ve kontrol hemoglobin ve hematokrit değerleriyle birlikte LDL, Trigliserid, HDL olmak üzere kan lipid profilindeki değişiklik istatiksel analizlerde anlamlılık teşkil etmemekteydi. Son olarak hastaların serum ürik asit ve spot idrarda albümin/kreatinin formülü ile hesaplanan mikroalbüminüri düzeyinde istatiksel olarak anlamlılık gösteren değişiklik saptanmadı. Tüm bu parametrelerin bazal ve kontrol değerleri ve istatiksel analiz sonuçları aşağıdaki tabloda belirtildiği gibidir.

Tablo 4.2: *Olgularda başlangıç ve kontrol biyokimyasal sonuçlarda ve fizik muayene bulgularında gözlenen ancak istatiksel olarak anlamlı saptanmayan değişimler.*

Parametre	**Tedavi öncesi**	**Tedavi sonrası**	**p**
pH	7,38±0,03	7,39±0,02	0,188*
$HCO3^-$	25,50±1,98	25,45±1,76	0,895*
Potasyum (mEq/L)	4,70±0,53	4,71±0,37	0,881*
Klorür (mEq/L)	102,70±2,72	102,13±2,27	0,283*
Kalsiyum (mg/dL)	9,53±0,57	9,62±0,40	0,441*
Fosfor (mg/dL)	3,89±0,76	4,02±0,63	0,479*
Magnezyum (mg/dL)	1,74±0,27	1,81±0,25	0,203*
PTH (pg/mL)	26,53±13,91	26,41±11,25	0,964*
GFR (mL/min/1.73 m^2)	84,00±12,68	81,87±11,27	0,174*
Hemoglobin (g/dL)	13,64±1,39	13,58±1,26	0,700*
Hematokrit (%)	41,23±4,28	41,59±4,53	0,467*
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	134,17±12,74	134,83±10,95	0,684*
Diyastolik kan basıncı (mm Hg)	69,50±13,22	68,33±10,61	0,440*
Ürik asit (mg/dL)	5,15 ±1,41	4,86±1,46	0,231*
Mikroalbüminüri (mg/gün)	186,62±166,09	165,00±127,47	0,084**
LDL (mg/dL)	122,13±36,10	120,77±30,67	0,762*
HDL (mg/dL)	38,70±8,48	37,82±7,37	0,395*
Trigliserid (mg/dL)	218,97±215,33	164,20±72,72	0,054**

**Paired-samples T test, ** Wilcoxon signed ranks test*

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM hem ulusal hem de global düzeyde ciddi bir mortalite ve morbidite kaynağı olmakla birlikte tedavisi oldukça kapsamlı, multidisipliner çalışma gerektiren ve ekonomik maliyeti yüksek, kronik bir hastalıktır. Patogenezinde rol oynayan birçok faktöre yönelik medikal tedavi yaklaşımları halihazırda kullanılmakla birlikte böbreklerin diyabet gelişimindeki yeri ve buna yönelik tedavi modaliteleri son dönemde anlaşılmış ve önem kazanmıştır. Bu açıdan kullanılan en önemli OAD grubu SGLT-2 inhibitörleridir. Özellikle son 5 yıl içerisinde SGLT-2 inhibitörlerinin etkililiği ve günenliliği ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup biz de kendi hasta populasyonumuz üzerinde dapagliflozinin kan şekeri regülasyonu ve biyokimyasal parametreler ve kan basıncı üzerindeki etkilerininin yanında olası advers etkilerini saptamak amaçlı bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızda yüksek doz insülin ve/veya oral antidiyabetik kullanmakta olan ve hedef $HbA1_c$ değerlerine ulaşılamayan hastalarda tedaviye günde tek doz 10 mg dapagliflozin eklenmesinin 3 ayın sonunda olguların %73,17'sinde istatiksel olarak anlamlı insülin ihtiyacında azalma sağladığı ve yine olgularda istatiksel olarak anlam ifade eden ortalama açlık kan glukozunda düşüşe sebep olduğu saptandı. Literatür tarandığında Wilding ve arkadaşlarının (119) günde 30Ü ve üzerinde insülin (monoterapi olarak veya OAD ile birlikte) kullanımı bulunan 808 hastayı kapsayan çalışmasında, hastalar 4 alt gruba ayrılarak mevcut tedavilerine 24 hafta boyunca plasebo ve sırasıyla 2,5/5 ve 10 mg dapagliflozin eklenmiş ve insülin ihtiyacındaki azalma değerlendirilmiş. Bu çalışmanın sonunda tedaviye 5mg ve 10mg dapagliflozin eklenenlerde, plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama günlük insülin ihtiyacında bazal değelere göre sırasıyla -16,8Ü (%95 CI -20,5, -8,0;p <0,0001) ve -19,2Ü (%95 CI -25,5, -12,9;p <0,0001) düşüş saptanmış olup, bizim çalışmamızda da ortalama 18,40±14,98Ü (76,00±23,15 Ü'den 57,60±17,61 Ü'ye) düşüş gözlenerek istatiksel olarak benzer sonuçlar elde edildi. Aynı çalışmada dapagliflozin 10 mg alan grupla plasebo alan grup karşılaştırıldığında ortalama $HbA1_c$ değerlerinde bazale göre değişimin, insülin ile birlikte bir veya daha fazla OAD alan grupta -0,4 % (%95 CI -0,7, -12,9;p = 0, 0050) ve sadece insülin kullanan grupta -0,3% (%95 CI -0,6, -0,01;p = 0, 00563) olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda olgularda ortalama HbA1c düzeyi, % 9,67±1,44'ten %8.07±1,15'e düştü (p<0,001) ve elde edilen düşüş açısından istatiksel anlamlılık bahsi geçen çalışmaya göre daha belirgindi.

Yine literatürde Ferrannini ve arkadaşlarının (137) yaptığı bir çalışmada, diyet ve egzersiz ile glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetik hastalarda tedaviye 24 hafta süreyle 2.5-5 ve 10 mg dozlarda dapagliflozin eklendiğinde, plaseboya göre açlık kan şekerinde sırasıyla -15, -24 ve -28 mg/dL düşüş yaptığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen 234,70±67,89 mg/dL'den 166,07±43,93 mg/dL'ye düşüş ile benzer olup aynı şekilde istatiksel anlamlılık göstermektedir.

Literatüre bakıldığında Fioretto ve arkadaşları (148) tarafında yapılan dapagliflozin tedavisinin etkiliği ve güvenliliği ile ilgili derlemede ve yine Ptaszynska ve arkadaşları (145) tarafından yapılan dapagliflozin günenlilik profili ile ilgili havuzlama çalışmasında volüm ilişkili advers olayların (dehidratasyon, hipotansiyon, hipovolemi, renal yetmezlik) nadir görülmekle birlikte (%0,8) plasebo grubuna göre (%0,4) daha sık gözlendiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da olgularda kreatinin düzeyleri 0,82±0,10 mg/dL'den 0,86±0,11 mg/dL'ye yükseldiği ve istatiksel olarak anlamlı olduğu ancak bu yüksekliğe istatiksel olarak anlamlı BUN yüksekliği ve GFR'de düşüş eşlik etmediği saptandı. Ayrıca Wilding ve arkadaşlarının (119) yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde GFR düşüşünün eşlik etmediği istatiksel olarak anlamlı minimal kreatinin yüksekliği saptanmış olduğu görüldü. Ek olarak yine çalışmamızda değerlendirilen olgularda bakılan serum Na^+ değerleri 138,50±2,66 mEq/L'den 139,53±1,74 mEq/L'ye yükseldiği (p=0,018) görüldü ve bu yükselme yapılan analizlerde istatiksel olarak anlamlıydı. Yine çalışmamızda hipovolemi ve dehidratasyonun belirtisi olabilecek istatiksel anlam ifade eden hemoglobin ve hematokrit artışı saptanmadı. Özellikle çalışmamızda saptanan istatiksel olarak anlamlı Na^+ ve kreatinin artışına ek olarak literatürde bahsedilen volüm deplesyonuna sekonder advers olaylarda plaseboya göre artış göz önünde bulundurulduğunda dehidratasyon açısından riskli hasta grubunda, tedaviye dapagliflozin eklenirken dikkatli olunması gerektiği ve bu hasta grubunda klinik izlemin daha yakından yapılması gerekebileceği düşünüldü.

Ferrannini ve arkadaşlarının (114) yaptığı başka bir çalışmada diyet ve hayat tarzı değişikliği ile kontrol sağlanamayan hastalarda monoterapi olarak dapagliflozin kullanılmasının etkinliği değerlendirilmiş, anti glisemik etkilerinin yanı sıra sistolik kan basıncında maksimum -4.6 mmHg, diyastolik kan basıncında maksimum -2.6 mmHg düşüş yaptığı gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda başvuru anında ve 3 ayın sonunda ölçülen kan basınçları arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Dapagliflozin ve diğer SGLT-2 inhibitörlerinin lipid profili üzerine etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Literatüre bakıldığında Nauck ve arkadaşlarının (113) metformin monoterapisi ile regüle olmayan diyabetiklerde tedaviye eklenen glimeprid ve dapagliflozinin karşılaştırıldığı 52 haftalık non-inferiorite çalışmasında olgularda trigliserid düzeylerinde analmı düşüş saptanmış. Ek olarak yine Wilding ve arkadaşlarının (119) yaptığı çalışmada olgularda HDL düzeylerinde hafif yükselme izlenirken LDL yüksekliği saptanmamış. Bizim çalışmamızda da bazal ve kontrol değerler karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı değişim görülmedi. Ancak trigliserid değerlerinde saptanan 218,97±215,33'den 164,20±72,72'ye (p=0,054) düşüşün örneklem grubu genişletildiği takdirde istatiksel olarak anlamlı olacağı kanısına varıldı.

Heerspink ve arkadaşlarının (150) yaptığı çalışmada ACE-i/ARB kullanmakta olan diyabetik hastaların tedavisine dapagliflozin ve plasebo eklenmiş, 12 haftalık periyot sonrası albüminüri düzeylerindeki değişiklik karşılaştırılmış. Dapagliflozin alan kolda plaseboya oranla -33,3% (%95 CI -45,4, -18,2) daha fazla düşüş saptanmış. Ancak bizim

çalışmamızda istatiksel analizlerde anlamlı kabul edilebilecek düzeyde albüminüri düşüşü izlenmemiş olup, günlük albüminürinin 186,62±166,09'den 164,20±72,72'ye düştüğü (p=0,084) görüldü ve yine örneklem grubunun yeterli sayıya ulaşması durumunda istatiksel olarak anlamlılık elde edilebileceği düşünüldü.

Son olarak SGLT-2 inhibitörlerinin korkulan olası yan etkilerinde birinin öglisemik ketoasidoz olduğunu bildirir çalışmalar mevcut olduğundan biz de çalışmamızda bu açıdan venöz kan gazında pH, $HCO3^-$ ölçümü yaptık ile olguların bazal ve kontrol anyon açıklarını karşılaştırdık. FDA'in (US Food and Drug Administiration) Advers Event Reporting System (FAERS) üzerinden Mart 2015 ve Mayıs 2015'te yayınladığı raporlarda öglisemik ketoasidoz vakaları ile karşılaşıldığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda VKG'de bakılan pH ve $HCO3^-$ değerlerinde istatiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Ancak bununla birlikte olguların bazal ve kontrol anyon açığı değerleri karşılaştırıldığında 10,30±2,53'ten 11,95±2,16'ya yükseldiği (p=0,004) ve bu yükselmenin anlamlı olduğu görüldü. Ancak olgularda pH ve $HCO3^-$ normal saptanması nedeniyle anyon açığındaki bu artışın saptanan istatiksel olarak anlamlı Na^+ artışına bağlı olduğu tarafımızca düşünüldü.

Çalışmamızda kan şeker regülasyonu açısından bakılan parametrelerdeki değişim genel olarak literatürle örtüşmekle birlikte, diğer geniş kapsamlı çalışmalarda saptanan kan basıncı düşüşü, lipid profilindeki değişim ve albüminüri üzerindeki olumlu olası etkiler istatiksel olarak anlamlı şekilde ortaya konulamadı. Bununla birlikte özellikle trigliserid düşüşü başta olmak üzere diğer bazı parametreler üzerindeki etkilerinin olgu sayısı arttırıldığında istatiksel olarak anlamlı hale gelebileceği kanısına varıldı.

6. SONUÇ

Diyabet her geçen gün önemi ve global düzeyde etkileri artan bir problemdir. Diyabet tedavisi etyopatogenezinde birçok faktörün etkin olması nedeniyle çok yönlüdür. Son dönemde böbreklerin Tip 2 DM patogenezi üzerindeki etkilerinin daha iyi tanımlanması ile birlikte SGLT-2 inhibitörleri önem kazanmış ve artan sıklıkla diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. SGLT-2 inhibitörleri, insülinden bağımsız etkileri nedeniyle diyabette erken ve geç dönemde kullanılabilmektedir. Düşük yan etki profili ve kanıtlanmış etkililiğinin yanısıra birçok geniş kapsamlı çalışmada tanımlanmış kilo kaybı, kan basıncı, lipid profili ve renal fonksiyonların korunması açısından olumlu etkileri mevcuttur. Ayrıca son dönemde kardiyak nedenlere bağlı ölümlerde ve kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon oranında azalma sağladığını destekler çalışmalar nedeniyle özellikle kardiyak komorbidite oranı çok yüksek olan diyabetik hasta populasyonunun tedavisinde önemli bir silah haline gelmiştir.

Diyabet tedavisinde kullanılan yüksek doz insülinin anabolik ve mitojenik etkilerinden dolayı uzun süreli kullanımda olası istenmeyen etkileri endişe uyandırmaktadır. Bu nedenle özellikle yüksek doz insülin kullanan diyabetik hastalarda, insülin ihtiyacını azaltmak adına ek tedavi modalitelerine ihtiyaç vardır. Biz de çalışmamızı yüksek doz insülin kullanan tip 2 DM'li hastalarda tedaviye dapagliflozin eklenmesinin hem etkililiği hem de güvenliliği açısından değerlendirilmesi amacıyla planladık. Çalışma sonucunda tedaviye eklenen dapagliflozinin ortalama açlık plazma glukozu, $HbA1_c$ değerleri ve günlük ortalama insülin ihtiyacında anlamlı düşüş sağladığını gösterilmiştir.

SGLT-2 inhibitörlerinin olası istenmeyen etkilerinden olan volüm deplesyonu gösterir bulgular çalışmamızda saptanmadı. Ek olarak öglisemik ketoasidoz açısından yapılan değerlendirmede istatiksel anlamlı bulgular elde edilmemiştir.

Bununla birlikte literatürde tanımlanan kan basıncıda düşüş, lipid profili ve albüminüri üzerine olası olumlu etkiler, serum ürik asit düzeyinde azalmayı gösterir sonuçlar elde etmedik. Bu durumda olgu sayısının yeterli olmamasının etkili olabileceğini düşünülmüştür.. Tüm bu bilgiler ışığında dapagliflozinin yukarıda tanımlanan etkilerini değerlendirmek açısından daha geniş hasta populasyonu ile daha uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, Eighth edition, 2017
2. WHO Mortality Database [online database]. Geneva: World Health Organization; (http://apps.who.int/ healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath_query/, accessed 12 January 2016).
3. Global report on Diabetes, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, World Health Organization 2016
4. The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 DiabetesWhalen, Karen et al.Clinical Therapeutics , Volume 37 , Issue 6 , 1150 – 1166
5. Reed JW. Impact of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Vascular Health and Risk Management*. 2016;12:393-405. doi:10.2147/VHRM.S111991.
6. Chen J, Fan F, Wang JY, et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7:44128. doi:10.1038/srep44128.
7. Yang, Yingying et al. "Safety and Efficiency of SGLT2 Inhibitor Combining with Insulin in Subjects with Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." Ed. Sanket Patel. *Medicine* 96.21 (2017): e6944. *PMC*.
8. Abdul-Ghani, Muhammad et al. "SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study." *Diabetes Care* 39.5 (2016): 717–725.
9. Neal, Bruce et al. "Optimizing the Analysis Strategy for the CANVAS Program: A Prespecified Plan for the Integrated Analyses of the CANVAS and CANVAS-R Trials." *Diabetes, Obesity & Metabolism* 19.7 (2017): 926–935. *PMC*.
10. Chao, Edward C. "SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control." *Clinical Diabetes : A Publication of the American Diabetes Association* 32.1 (2014): 4–11. *
11. Peters, Anne L. et al. "Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition." *Diabetes Care* 38.9 (2015): 1687–1693. *PMC*.
12. Garber A.J. Diabetes Mellitus. ' Internal Medicine. Editor: Stein J. H., Mosby Year Book, St.Louis, p: 1391 - 1392 , 1994.
13. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2017, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2017
14. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039–57.
15. World Health Organization. WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Rep Ser l985;727:l- 113.
16. The expert commitee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus: Report of the expert commitee on the diagnosis and clasification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20 (suppl 1):1183-97.

17. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, S: 9-18, 18-19 Aralık 1997, İstanbul
18. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Yenigün M. (Edt) Nobel Tıp Kitap. Ltd, İstanbul, 2001; 3-315.
19. Özata M, Yönem A. Endokrinoloji Metabolizma Ve Diabet, (1. Baskı), İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2006; 275-426.
20. Jameson Jl, Harrison Endokrinoloji, Abdullah Bereket (Çev. Ed.), Nobel Tıp, İstanbul, 2009: 284-285
21. Warron Jh, Rich Ss., Krolewski As. Epidemiology And Genetics Of Diabetes Mellitus İn Diabetes Mellitus, Kahn Cr, Weir Gc (Edt) Lea Febiger, Phyledelphia,1994; 201-205.
22. Powers Ac. Diabetes Mellitus, In: Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Cilt 2, Araz M, Nobel Tıp Kitabevleri, Mcgraw-Hill Comp. Inc. İstanbul, 2004; 2109-2137.
23. Satman I, Yilmaz T, Sengül A Et Al: Population-Based Study Of Diabetes And Risk Characteristics İn Turkey: Results Of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (Turdep) Diabetes Care. 2002; 25: 1551-1556.
24. Satman, Ilhan et al. "Twelve-Year Trends in the Prevalence and Risk Factors of Diabetes and Prediabetes in Turkish Adults." *European Journal of Epidemiology* 28.2 (2013): 169–180.
25. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018,* American Diabetes Association, Diabetes Care Jan 2018, 41 (Supplement 1) S13-S27;
26. American Diabetes Association. "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus." *Diabetes Care* 35.Suppl 1 (2012): S64–S71.
27. Bardin Cw. Endokrinoloji Ve Metabolizmada Tedavi, Satman İ, Bilimsel Ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, İstanbul, 1998: 363.
28. Eroğlu Altınova, A., & Yetkin, İ. (2011). Tip 1 diabetes mellitus'a yatkınlıkta rolü olabilecek genetik faktörler.
29. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A, Tip 1 Diyabet, Güncel Pediatri, 2007; 5:1-10.
30. Tfayli, Hala, and Silva Arslanian. "Pathophysiology of Type 2 *diabetes Mellitus* in Youth: The Evolving Chameleon." *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 53.2 (2009): 165–174.
31. Cornell, Susan. "Continual Evolution of Type 2 Diabetes: An Update on Pathophysiology and Emerging Treatment Options." *Therapeutics and Clinical Risk Management* 11 (2015): 621–632.
32. Kotani, Kazuhiko et al. "Correlation between Reactive Oxygen Metabolites & Atherosclerotic Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus." *The Indian Journal of Medical Research* 137.4 (2013): 742–748.
33. DeFronzo, Ralph A. "From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus." *Diabetes* 58.4 (2009): 773–795.
34. Altuntaş Y, Yenigün M. Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflanması, Her Yönüyle Diabates Mellitus, Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: 51-62.
35. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Endokrinoloji El Kitabı (3. Baskı), İzmir Güven Kitabevi, İzmir, 2004; 609- 661.
36. Hatun Ş, Çizmecioğlu F, Çalıkoğlu As. Çocukluk Çağında Diyabetik Ketoasidoz ve Tedavisi. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 50-59.

37. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27.
38. Taşan E. Hiperosmolar Nonketotik Diabet Koması,, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, S: 123-129, 18-19 Aralık 1997, İstanbu
39. Candan İ, Erdoğan G. Klinik Bilimlere Giriş 6: Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları (3. Baskı), Antıp A.Ş. Yayınları, Ankara: 235-252.
40. Aral Y. Tip 2 Diabetes Mellitus Akut Komplikasyonları ve Tedavisi, In: Türk Diabet Yıllığı 1999-2000, Türk Diyabet Vakfı, Türk Diyabet Cemiyeti, S: 201-218
41. Inzucchi, Silvio E. et al. "Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease: A Systematic Review." *JAMA* 312.24 (2014): 2668–2675.
42. Korugan Ü. Hipoglisemi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, S: 101-110, 18-19 Aralık 1997, İstanbul
43. Yılmaz C, Saygılı F, Ozgen A, Bayraktar F. Diyabet ve Hipoglisemi. Vakalarla Diyabet, Servier Araştırma Grubu 2001, 2. baskı.
44. Goldstein JB, Muller-VVieland D. Tip 2 Diyabet. A. Martin Dunitz London and New York 2004, 1. baskı.
45. Sandıkçı S. Diyabetin kronik komplikasyonları. Folia, Hipertansiyon, Diyabet ve Ateroskleroz Dergisi 2004; 4(1): 5-12.
46. Hurst RT, Lee WR. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. Mechanism and Management. Annals of Internal Medicine 2003; 139: 824.
47. Koloğlu S, Arslan M, Gedik O Ve Ark. Pankreas, In: Endokrinoloji Temel Ve Klinik (1. Baskı), Koloğlu S, Medikal Network & Nobel, Ankara, 1996; 359-529.
48. Karaçorlu M. Diabetik Retinopati, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu, S: 61-67, 18-19 Aralık 1997, İstanbul.
49. Özcan Ş. Kronik Komplikasyonlar, In: Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler, Editör: Erdoğan S. Yüce Reklam, Yayım, Dağıtım Aş. İstanbul: 2002; 141-155.
50. Pickup Jc, Williams G. Chronic Complication Of Diabetes, Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1994; 45-98
51. Jackson Rl, Holland E, Chatmain Id, Guthrie D, Hewett Je. Growth And Maturation Of Children With İnsulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 1: 96107.
52. Güler E, Gönç N, Korkmaz A. Diabetin Kronik Komplikasyonlarının Etiyopatagenezi; Retinopati, Nöropati. Katkı Pediatri Dergisi 1997; 18:92-107.
53. İlicin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları (2. Baskı), Güneş Kitabevi, Ankara, 2003; 2311-233
54. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik Nefropati:Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35:12-17.
55. Skyler Js. Dcct: The Study That Forever Changed The Nature Of Treatment Of Type 1. Diabetes. British Journal Of Diabetes And Vascular Disease 2004; 4:29-32.
56. Kahn Cr, Weir Gc, King Gl, Moses Ac, Smith Rj, Jacobson Am, Joslin's Diabetes Mellitus (14th Edition) 2005; 587-711.
57. Diabtürk,http://Www.Diyabet.Gov.Tr/İndex.Php?Lang=Tr&Page=34 (15.04.2012).

58. Wylie-Rosett J, Herman Wh, Goldberg Rb. Lifestyle İntervention To Prevent Diabetes: İntensive And Cost Effective.Current Opinion İn Lipidology. 2006; 17:37-44
59. Poretsky L. Principles Of Diabetes Mellitus (2th Edition), Springer, New York, 2010; 281-748.
60. Buse Jb, Polonsky Ks, Burant Cf, Type 2 Diabetes Mellitus, In: Williams Textbook Of Endocrinology (11th Edition), Kronenberg Hm, Melmed S, Polonsky Ks, Larsen Pr, Saundes Elsevier, Philadelphia, 2008; 1329-1391.
61. Franz Mj, Bantle Jp, Beebe Ca Et Al. Evidence-Based Nutrition Principles And Recommendations For The Treatment And Prevention Of Diabetes And Related Complications (Technical Review). Diabetes Care 2002; 25:148–198.
62. Sigal Rj, Kenny Gp, Wasserman Dh, Castaneda-Sceppa C: Physical Activity/Exercise And Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2518–2539.
63. Metin Arslan. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 2279–2291
64. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009; 15-19, 20-22, 119-12
65. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11
66. Orhan Y., Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. Sencer E,Nobel, İstanbul, sayfa 246-86, (2001)
67. Laakso M., Tip 2 diyabetin patogenezi. In: Tip 2 Diyabet, ed. Goldstein B.J., Wieland DM, İstanbul, pp. 13-28, (2003).
68. Saltiel A.R., New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. Cell;104:517-29, (2001).
69. Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: Diabetes Mellitus Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 13-15, (2000
70. Kahn SE, Prigeon RL, Mc Cullock DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. Diabetes 1993; 42: 1642-63.
71. Muller E., Drori S., Ajyer A., et al., Genetc analysis of adipogenesis through peroxisome proliferator activated receptor gamma isoforms. J. Biol. Chem.; 277:41925-30, (2002)
72. Efendis S, Östensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. J Inter Med 1993; 243:127-38.
73. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes Rev 1997; 5:17
74. Ayvaz G, Kan E, Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar, Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi, Mised 2010; 23-34:8-13.
75. Brunton Ll, Blumenthal D, Parker Kl, Insulin, Oral Hypoglycemic Agents And The Pharmacology Of Endocrine Pancreas, In: Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Mcgraw-Hill, New York 2008: 1039–1060
76. Federal Bureau Of Prisons, Clinical Practise Guidelines, Management Of Diabetes, 2010: 8.
77. Floris Al, Peter Ll, Reiner Pa, Eloy Hl, Guy Er, Chrisvan W: A-Glucosidase İnhibitors For Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2005, 28:166-175.
78. Lebovitz He, Alpha-Glucosidase İnhibitors As Agents İn The Treatment Of Diabetes. Diabetes Rev 1998; 6:132–145

79. Lavernia F, Targeting The Pathophysiology Of Type 2 Diabetes: A Focus On İncretin Therapy, J Fam Pract. 2009 Feb; 58 (Suppl 2):2-5
80. Granell Ra, The Physiologic Effect Of İncretin Hormenes, Adv Stud Med. 2006; 6(7a): 581-585.
81. Drucker, D. J. The Biology Of İncretin Hormones. Cell Metab. 2006 Mar;3(3):15365. Review.
82. Kayaalp O, Gürlek A. İnsülin, Oral Ve Diğer Antidiyabetik İlaçlar Ve Glukagon, In: Tıbbi Farmakoloji (11. Baskı), Cilt 2, Kayaalp O (Edt), Hacettepe-Taş, Ankara, 2005; 1039-1078
83. Fisher M. Insulin Therapy: Current Views And New Options, Diabetes Voice 2001; 46: (4):20-22
84. The Diabetes Control And Complication Trial Research Group. The Effect Of İntensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of LongTerm Complication İn İnsulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977–986.
85. Salman S, Yılmaz M.T. İnsulin Tedavisi Ve Tedavi Protokolleri, In: Diabetes Mellitus' Un Modern Tedavisi (2. Baskı.), Yılmaz M.T, Bahçeci M, Büyükbeşe M.A (Editörler), Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul, 2004; 8–20
86. Krall LP, Levine R, Barnett D. The History of Diabetes. In: Khan CR, Weir GC, eds. Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lea and Fegiber;1994:2
87. Ross BD, Espinal J, Silva P. Glucose metabolism in renal tubuler function. Kidney Int 1986;29(1):54-67.
88. Conjard A, Martin M, Guitton J, et al. Gluconeogenesis from glutamine and lactate in the isolated human renal proximal tubule: longitudinal heterogeneity and lack of response to adrenaline. Biochem J 2001;360(Pt2):371-7.
89. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, et al. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. Diab Care. 2001;24(2)382-91.
90. Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. Insulin regulation of renal glucose metabolism in humans. Am J Physiol 1999;276(1 pt 1):E78-84.
91. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V et al. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest. 1998;102(3):619-24.
92. Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. Nephrol Dial Transplant 2010;25(7):2041-3.
93. Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. Am J Kidney Dis 2009;53(5):875-83.
94. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF, et al. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med 2007;261(1):32-43.
95. Hediger MA, Kanai Y, You G, et al. Mammalian ion-coupled solute transporters. J Physiol 1995;482(suppl):7S-17S.
96. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition-a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discov 2010;9(7):551-9.
97. Patel AK, Fonseca V. Turning glucosuria into a therapy: Efficacy and safety with SGLT2 inhibitors. Curr Diabetes Rep 2010;10(2):101-7.
98. Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na+/ glucose cotransporters SGLT2. Delineation of the major renal reabsorbtive mechanism for D-glucose. J Clin Invest 1994;93(1):397-404

99. Chin E, Zhou J, Bondy C. et al. Anatomical and developmental patterns of facilitative glucose transporter gene expression in the rat kidney. J Clin Invest 1993;91(4):1810-5
100. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. Br J Nutr 2003;89(1):3-9.
101. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ, et al. Regulatory mechanisms of Na(+)/ glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. Kidney Int Suppl 2007;106:S27-35.
102. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S, et al. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycemia. Diabetes Obes Metab 2012;14(1):5-14.
103. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM. et al. 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.
104. Santer R, Kinner M, Lassen CL, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucoseuria. J Am Soc Nephrol 2003;14(11): 2873-82.
105. White JR. Apples trees to sodium glucose co-transporter inhibitors. A review of SGLT2 inhibition. Clinical Diabetes 2010;28(1):5-10.
106. Perez Lopez G, Gonzalez Albarran O, Cano Megias M, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glycosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. Nefrologia 2010;30(6):618-25.
107. Rossetti L; Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest 1987;79(5):1510-5. 32
108. Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, et al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo controlled trial. Clin Pharmacol Ther 2012;92(2):15869.
109. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose excretion: Results of a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Care 2013; 36(8):2154-61. doi: 10.2337/dc12-2391. Epub 2013 Feb 14.
110. Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S, et al. SGLT2 inhibitors: A new emerging therapeutic class in the treatment of type 2 diabetes mellitus. J Clin Pharmacol 2012 ;52(4):457-63.
111. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic contorl over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacol ther 2009;85(5):513-9.
112. 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 human. Drug Metab Dispos 2010;38(3):405-14
113. Zhang L, Feng Y, List J, et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. Diabetes Obes Metab 2010;12(6):510-6.
114. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double –blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care 2010;33(10):2217-24.

115. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010;375(9733):2223-33.
116. Nauck MA, DelPrato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diab Care 2011;34(9):2015-22.
117. Strojek K, Yoon KH, Hruba V, et al. Effects 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.
118. Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patient with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazon monotherapy. Diab Care 2012;35:1473-8.
119. Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. 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.
120. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepride or sitagliptin in healthy subjects. Diabetes Obes Metab 2011;13(1):47-54.
121. Devinemi D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subject with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. Diabetes Obes Metab 2012;14(6):539-45.
122. Devineni D, Curtin CR, Polidori D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type diabetes mellitus. J Clin Pharmacol 2013;53(6):601-10.
123. 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):669-672
124. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes Metabol 2013;15(4):372382
125. Inaqaki N, Kondo K, Yoshinari T, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in Japanase patients with type 2 diabetes: a randomized, double blind, placebo-controlled, 12-week study. Diabetes Obes Metab. 2013 doi: 10.1111/dom.12149. Epub ahead of print
126. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Canagliflozin DIA 2001 Study group. Dose ranging effects of canaglifozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subject with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:1232-8.
127. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic

control with metformin plus sulfonylurea: A 52-week randomized trial. Diabetes Care. 2013; Apr 5. doi:10.2337/dc12-2491. Epub ahead of print
128. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepride in patiens with type 2 diabetes inadequately controlled with metfomin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiotiy trial. Lancet. 2013; doi:pii:S0140-6736(13)60683-2. 10.1016/S0140-6736(13)60683-2. Epub ahead of print
129. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Obes Metab 2013;15(5):463-73.
130. Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type diabetes mellitus: a randomized trial. Hosp Pract. (1995). 2013;41(2):72-84.
131. Veltkamp SA, Kadokura T, Krauwinkel WJ, et al. Effect of ipragliflozin (ASP1941), a novel selective sodium-dependent glucose co-transporter 2 inhibitor, on urinary glucose excretion in healthy subjects. Clin Drug Invest 2011;31(12):839-51.
132. Schwartz SL, Akinlade B, Klasen S, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ipragliflozin (ASP1941), a novel and selective inhibitor of sodium-dependent glucose co-transporter 2, in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther 2011;13(12):1219-27.
133. Smulders RA, Zhang W, Veltkamps SA, et al. No pharmacokinetic interaction between ipragliflozin and sitagliptin, pioglitazone or glimepride in healthy subjects. Diabetes Obes Metab 2012;14(10):937-43.
134. Veltkamp SA, van Dijk J, Collins C,et al. Combination treatment with ipragliflozin and metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2012;34(8):176171.
135. Wilding JP, Ferrannini E, Fonseca VA, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a dose-finding study. Diabetes Obes Metab 2013;15(5):403-9.
136. Fonseca VA, Ferrannini E, Wilding JP, et al. Active- and placebo-controlled dose-finding study to assess the efficacy, safety, and tolerability of multiple doses of ipragliflozin in patients with tye 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2013;27(3):268-73.
137. Ferrannini E, Veltkamp SA, Smulders RA, et al. Renal glucose handling: impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36(5):12605.
138. Zhang W, Krauwinkel WJ, Keirns J, et al. The effect of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of ipragliflozin, a novel sodium glucose co-transporter 2(SGLT2) inhibitor. Clin Drug Investig 2013;33(7):489-96.
139. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, Skee D, Vandebosh A, Murphy J, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subject with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. Diabete Obes Metab 2012;14(6):539-45.
140. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32(4):650-7.
141. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. J Diabetes Complications. 2013;

doi:pii: S1056-8727(13)00112-8. 10.1016/j.jdiacomp.2013.05.004. Epub ahead of print.
142. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, et al. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women eith type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. Curr Med Res Opin 2012;28(7):1173-8.
143. US Food and Drug Administiration. FDA briefing document NDA 202293. Dapagliflozin Tablets, 5 and 10 mg, sponsor: Bristol-Myers Squibb. Advisory Committee Meeting July 19, 2011. http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/ endocrinologicandmetabolicdruqsadvisorycommittee/ucm262994.pdf
144. US Food and Drug Administiration. FDA briefing document NDA 204042. Invokana (canagliflozin) Tablets, Applicant: Janssen Pharmaceuticals, Inc. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting January 20, 2013. http://www.fda.gov/ downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/ endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm334550.pdf
145. Ptaszynska A, Hardy E, Johnsson E, et al. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. Postgrad Med 2013;125 (3):181-9.
146. Macha S, Rose P, Mattheus M, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. Diabetes Obes Metab. 2013; doi: 10.1111/ dom.12183 Epub ahead of print
147. Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorbtion or bone mineral density in patinents with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. Diabetes Obes Metab 2012;11:990-9.
148. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2015 Oct 17;14:142. doi: 10.1186/s12933-015-0297-x.
149. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TW, 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;37:815–829. doi: 10.1007/s40264-014-0213-4
150. Heerspink, H. J. L. et al. “Dapagliflozin Reduces Albuminuria in Patients with Diabetes and Hypertension Receiving Renin-angiotensin Blockers.” *Diabetes, Obesity & Metabolism* 18.6 (2016): 590–597.