



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ŞEHİR HASTANELERİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA**  
**SODYUM GLUKOZ CO-TRANSPORTER 2**  
**İNHİBİTÖRLERİNİN SİRKADİYEN KAN BASINCI**  
**RİTMİNE ETKİSİ**

**Dr. Ayşenur KARAHAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA-2020**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA ŞEHİR HASTANELERİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA  
SODYUM GLUKOZ CO-TRANSPORTER 2  
İNHİBİTÖRLERİNİN SİRKADİYEN KAN BASINCI  
RİTMİNE ETKİSİ**

**Dr. Ayşenur KARAHAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. İhsan ATEŞ**

**ANKARA-2020**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bana her konuda yardımcı olan, deneyimlerinden ve bilgisinden yararlandığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tez danışmanım olarak büyük yardımlarını gördüğüm, bilgi ve becerilerimin artmasında katkısı olan eğitim ve idari sorumlum **Doç. Dr. İhsan ATEŞ**'e, yine eğitimime büyük katkısı olan değerli hocam Uzm. Dr. Nisbet YILMAZ'a; asistanlık eğitimim süresince dahiliye yan dal kliniklerinde birlikte çalıştığım eğitim görevlisi hocalarıma; göreve başladığım günden itibaren, dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, oldukça yoğun geçen bu süreçte saygı ve sevgi dolu bir iş ortamında çalışmamızı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize, hayatım boyunca hiçbir konuda beni yalnız bırakmayan, desteğini benden esirgemeyen, daima sabır ve anlayışla yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili eşime ve bu süreçte annesinden uzak kalarak en büyük fedakarlığı gösteren biricik kızıma; Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Ayşenur KARAHAN**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

|                                                        |      |
|--------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                          | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                      | ii   |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....                   | iv   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                   | vi   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                  | vii  |
| ÖZET .....                                             | viii |
| ABSTRACT.....                                          | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                 | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                | 3    |
| 2.1. DİYABETES MELLİTUS .....                          | 3    |
| 2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanım ve Sınıflandırma ..... | 3    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                              | 4    |
| 2.1.3. Klinik Bulgu ve Belirtiler .....                | 5    |
| 2.1.4. Patogenez .....                                 | 5    |
| 2.1.5. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri .....        | 6    |
| 2.1.6. Komplikasyonlar.....                            | 8    |
| 2.1.7. Diyabetes Mellitus Tedavisi .....               | 9    |
| 2.1.7.1. Diyabette yaşam tarzı değişikliği.....        | 9    |
| 2.1.7.2. Diyabetik beslenme tedavisi .....             | 10   |
| 2.1.7.3. Egzersiz tedavisi .....                       | 10   |
| 2.1.7.4. Medikal tedavi .....                          | 10   |
| 2.2. HİPERTANSİYON .....                               | 15   |
| 2.2.1. Hipertansiyon Tanım ve Sınıflama .....          | 15   |
| 2.2.2. Kan Basıncı Ölçümü .....                        | 16   |
| 2.2.3. Evde Kan Basıncı Ölçümü.....                    | 16   |
| 2.2.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü .....            | 16   |
| 2.2.5. Fizyopatoloji .....                             | 18   |
| 2.2.6. Diyabet ve Hipertansiyon .....                  | 19   |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                             | 20 |
| 3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DİZAYNI .....           | 20 |
| 3.2. AMBULATUVAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ .....            | 21 |
| 3.3. İSTATİKSEL YÖNTEMLER.....                       | 22 |
| 4. BULGULAR.....                                     | 23 |
| 5. TARTIŞMA .....                                    | 41 |
| 6. SONUÇ .....                                       | 49 |
| 7. KAYNAKLAR .....                                   | 50 |
| 8. EKLER.....                                        | 55 |
| Ek-1: Etik Kurul Kararı .....                        | 56 |
| Ek-2: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kararı..... | 57 |
| 9. ÖZGEÇMİŞ .....                                    | 58 |

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |                                                                                       |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABH</b>      | : Akut Böbrek Hasarı                                                                  |
| <b>ADA</b>      | : American Diabetes Association(Amerikan Diyabet Birliği)                             |
| <b>AKBÖ</b>     | : Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü                                                      |
| <b>AKŞ</b>      | : Açlık Kan Şekeri                                                                    |
| <b>AGİ</b>      | : Alfa Glukozidaz İnhibitörleri                                                       |
| <b>ACE</b>      | : Anjiyotensin Converting Enzim                                                       |
| <b>ARB</b>      | : Aldosteron Reseptör Blokör                                                          |
| <b>Anti-GAD</b> | : Glutamik asit dekarboksilaz antikorları                                             |
| <b>BAG</b>      | : Bozulmuş Açlık Glikoz                                                               |
| <b>BGT</b>      | : Bozulmuş Glukoz Tolerans                                                            |
| <b>DM</b>       | : Diyabetes Mellitus                                                                  |
| <b>DKB</b>      | : Diyastolik Kan Basıncı                                                              |
| <b>DHT</b>      | : Dipper Hipertansiyon                                                                |
| <b>GFR</b>      | : Glomerül filtrasyon hızı                                                            |
| <b>GLN</b>      | : Glinid                                                                              |
| <b>GLP1A</b>    | : Glukagon like peptid-1 agonistleri                                                  |
| <b>HbA1c</b>    | : Hemoglobin A1c                                                                      |
| <b>HT</b>       | : Hipertansiyon                                                                       |
| <b>HDL-K</b>    | : High density lipoprotein kolesterol (yüksek dansiteli lipoprotein)                  |
| <b>IDF</b>      | : International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)                |
| <b>ICA</b>      | : Adacık hücre antikorları                                                            |
| <b>IAA</b>      | : İnsülin otoantikorları                                                              |
| <b>ICSA</b>     | : Adacık hücresi yüzey antikorları                                                    |
| <b>KBH</b>      | : Kronik Böbrek Hasarı                                                                |
| <b>KB</b>       | : Kan Basıncı                                                                         |
| <b>KVH</b>      | : Kardiyovasküler Hastalık                                                            |
| <b>LADA</b>     | : Latent autoimmune diabetes in adult-Erişkin geç otoimmün diyabeti                   |
| <b>MODY</b>     | : Maturity-onset diabetes of the young- <b>Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet</b> |
| <b>LDL-K</b>    | : Low density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol                    |

|                 |                                                                                   |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NDHT</b>     | : Non-dipper Hipertansiyon                                                        |
| <b>OGTT</b>     | : Oral Glukoz Tolerans Testi                                                      |
| <b>OAD</b>      | : Oral Anti Diyabetik                                                             |
| <b>SVO</b>      | : Serebral Vasküler Olay                                                          |
| <b>SGLT-2</b>   | : Sodyum Glukoz co-transporter -2                                                 |
| <b>SKB</b>      | : Sistolik Kan Basıncı                                                            |
| <b>TİP1 DM</b>  | : Tip1 Diyabetes Mellitus                                                         |
| <b>Tip2 DM</b>  | : Tip2 Diyabetes Mellitus                                                         |
| <b>TEMĐ</b>     | : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği                                    |
| <b>TNF-alfa</b> | : Tumor Nekrozis Faktör alfa                                                      |
| <b>TURDEP</b>   | : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans |
| <b>TZD</b>      | : Tiazolidindion                                                                  |
| <b>WHO</b>      | : World Health Organization –Dünya Sağlık Örgütü                                  |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. SGLT-2 inhibitörlerinin etki mekanizması.....                                                                    | 13 |
| Şekil 2. SGLT-2 inhibitörlerinin sirkadiyen kan basıncını düşürme mekanizmaları .....                                     | 14 |
| Şekil 3. Tedavi sonrası yan etkilerin dağılımı .....                                                                      | 29 |
| Şekil 4. Tedavi gruplarına göre tedavi sonrası kreatinin düzeylerindeki değişimler .....                                  | 34 |
| Şekil 5. Tedavi gruplarına göre tedavi sonrası spot idrar protein ve spot idrar kreatinin düzeylerindeki değişimler ..... | 37 |
| Şekil 6. Tedavi gruplarına göre tedavi sonrası gündüz diyastolik kan basıncındaki değişimler .....                        | 39 |

## TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No:

|                  |                                                                                                    |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması .....                                                    | 3  |
| <b>Tablo 2.</b>  | Tip 1 Diyabet ve Tip 2 Diyabetin Ayırıcı Tanısı .....                                              | 4  |
| <b>Tablo 3.</b>  | Diyabetes Mellitus tanısı için kriterler .....                                                     | 6  |
| <b>Tablo 4.</b>  | Prediyabet tanı kriterleri .....                                                                   | 7  |
| <b>Tablo 5.</b>  | Oral antiyabetik ajanlar .....                                                                     | 11 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Diyabette glisemik kontrol değerler .....                                                          | 11 |
| <b>Tablo 7.</b>  | İnsülin tipleri .....                                                                              | 12 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Hipertansiyon sınıflandırma .....                                                                  | 15 |
| <b>Tablo 9.</b>  | ESC 2018'e Göre Ofis, ambulatuvar ve ev kan basıncı düzeylerine göre hipertansiyon tanımları ..... | 17 |
| <b>Tablo 10.</b> | Demografik özelliklerin dağılımı .....                                                             | 23 |
| <b>Tablo 11.</b> | Hastaların tedavi öncesi aldıkları ilaçların dağılımları .....                                     | 24 |
| <b>Tablo 12.</b> | Tedavi öncesi ve sonrası labovaruvar bulgularındaki değişimler .....                               | 25 |
| <b>Tablo 13.</b> | Tedavi öncesi ve sonrası spot idrar bulguları .....                                                | 26 |
| <b>Tablo 14.</b> | Tedavi öncesi ve sonrası ambulatuvar kan basınçları .....                                          | 27 |
| <b>Tablo 15.</b> | Tedavi sonrası dipper değişimleri .....                                                            | 28 |
| <b>Tablo 16.</b> | Tedavi sonrası yan etkilerin dağılımı .....                                                        | 29 |
| <b>Tablo 17.</b> | Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi demografik özelliklerin dağılımı .....                        | 30 |
| <b>Tablo 18.</b> | Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi kullanılan ilaçların dağılımı .....                           | 31 |
| <b>Tablo 19.</b> | Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi laboratuvar ve spot idrar bulgularının dağılımı .....         | 32 |
| <b>Tablo 20.</b> | Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ambulatuvar kan basınçlarının dağılımı .....                  | 33 |
| <b>Tablo 21.</b> | Tedaviye göre tedavi sonrası laboratuvar bulgularındaki değişimler .....                           | 35 |
| <b>Tablo 22.</b> | Tedaviye göre tedavi sonrası spot idrar bulgularındaki değişimler .....                            | 37 |
| <b>Tablo 23.</b> | Tedavi gruplarına göre tedavi sonrası ambulatuvar kan basınçlarındaki değişimler .....             | 39 |
| <b>Tablo 24.</b> | Tedavi gruplarına göre tedavi sonrası yan etkilerin dağılımı .....                                 | 40 |

## ÖZET

**Amaç:** Diyabetes Mellitus, insülin sekresyonunda veya hücrelerde insülinin etkisindeki bozukluklar sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Hipertansiyon sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara neden olması ve toplumda sık olarak görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Kan basıncı, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadiyen ritim ile değişmektedir. Ambulatuvar kan basıncı izlemi ile gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'da az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır. SGLT-2 inhibitörleri oral antidiyabetik ajan olup TİP2 DM tedavisinde kullanılmaktadır. Üriner glukoz atılımı ile beraber sodyum atılımını arttırmırlar. Osmotik diürez ve natriürezle beraber sıvı atılımı da arttırarak kan basıncını azaltırlar. Daha önceki çalışmalarda SGLT-2 inhibitörlerinin sirkadiyen kan basıncı üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir. Bu çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile sirkadiyen kan basıncına etkisini ölçmeyi amaçladık. Aynı zamanda ülkemizde kullanımda olan iki preparatın (Empagliflozin ve Dapagliflozin) birbirine üstünlüğü olup olmadığını göstermeyi hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmamız; tek merkezli prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya 15 Aralık 2019- 15 Haziran 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi dahiliye kliniğinde Tip 2 DM tanısı ile takip edilen 18-80 yaş arası erkek ya da kadın endikasyonuna uygun olarak SGLT-2 inhibitörü başlanan Tip2 DM hastaları dahil edildi. Çalışmaya tedavisine empagliflozin 10 mg eklenen 31 hasta, dapagliflozin 10 mg eklenen 36 hasta olmak üzere toplam 67 hasta katıldı. SGLT-2 inhibitörü başlanmadan önce ve tedavinin 12. haftasında olmak üzere 2 kez 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılması olarak planlandı. Ancak koronavirus pandemisi sebebiyle bazı hastaların kontrol ambulatuvar kan basıncı ölçüm tarihlerinde gecikmeler yaşandı. Bu yüzden ortalama takip süresi 19 hafta olarak sonuçlandı. Veri analizi ve istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 52,4±8,4 yıldır. Hastaların %58,2 (n=78) erkek, %41,8 (n=28) kadındır. Hastaların BMI ortalaması 29,0±3,5 kg/m<sup>2</sup>'dir. SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası hastaların %22,4'ünün (n:15) bazal sistolik kan basıncı nondipper olup kontrolde dipper döndüğü ve %25,4'ünün (n:17) bazal diyastolik kan basıncı nondipper olup kontrolde dippere döndüğü belirlendi. %17,9'unda (n:12) ise 24 saatlik AKBÖ ile hem SKB hem de DKB nondipper paternden, dipper paterne döndü. Sirkadiyen kan basıncının bu değişiminde dapagliflozin grubunda empagliflozin grubuna göre anlamlı fark saptanmadı. SGLT-2 inhibitörü sonrası AKŞ, HbA1c, AST, GGT düzeylerinde anlamlı azalma saptandı (p<0.001). Ayrıca serum kreatinin, potasyum, ALT, ALP, LDL, spot idrar protein, kreatinin, mikroalbumin düzeylerinde ve mikroalbumin/kreatinin oranında anlamlı azalma saptandı (p<0.05). Serum fosfor, magnezyum, kalsiyum, üre, hemoglobin, albumin düzeylerinde anlamlı artış saptandı (p<0.05). Tedavi sonrası 24 saat SKB, DKB, gece ve gündüz SKB, DKB düzeylerinde anlamlı azalma saptanmadı. Her iki grupta da ortalama kalp hızında anlamlı artış saptandı (p<0.05). Tedavi sonrası hastalarda ortalama 2.9 kg kilo kaybı saptandı. Kilo kaybı her iki grupta da benzer olarak sonuçlandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda hipertansiyonu olmayan Tip2 DM'de sirkadiyen ritmin nondipper paternden dipper paterne dönüşümünü sağlayabileceğini saptadık. Sirkadiyen kan basıncının bu değişiminde dapagliflozin grubunda empagliflozin grubuna göre anlamlı fark saptanmadı. 24 saat SKB, DKB ortalamalarında belirgin düşüş sağlanmadığı görülmüştür. Bu duruma hipertansif hastaların çalışmaya alınmaması, bazal kan basıncı düzeyinin düşük olması, hastaların diyetle aldıkları tuz oranı farklılığı, çalışmanın az sayıda hasta grubu ile yapılması ya da izlem süresinin kısa olması etkili olmuş olabilir. Ayrıca kontrol ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin koronavirus pandemisi döneminde yapılması nedeniyle hastalardaki stres, endişe, gece uyku düzensizliği gibi psikosoyal risk faktörleri ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu konuda daha uzun izlem süreli, daha fazla hasta grubunda ve tedaviyi bıraktıktan sonra da AKBÖ izlemi yapılarak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** SGLT-2 inhibitörleri, sirkadiyen kan basıncı, Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip2 DM)

## ABSTRACT

**Aim:** Diabetes Mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia, which is caused by defects in the secretion of insulin or the action of insulin on peripheral cells. Hypertension is a systemic disease and it is an important health problem because it causes serious complications and is common in the society. Cardiovascular parameters such as blood pressure, heart rate and coronary tone change with the circadian rhythm during the day. A decrease of 10% or more in BP value measured at night with ambulatory blood pressure monitoring compared to daytime value was defined as dipper hypertension (DHT), and a lesser decrease in 10% was defined as non-dipper hypertension (NDHT). SGLT-2 inhibitors are oral antidiabetic agents and are used in the treatment of Tip2 DM. They increase sodium excretion together with urinary glucose excretion. Together with osmotic diuresis and natriuresis, they also increase fluid excretion and decrease blood pressure. In previous studies, the effect of SGLT 2 inhibitors on circadian blood pressure has not been clearly shown. In this study, we aimed to measure the effect of SGLT-2 inhibitors on circadian blood pressure by 24-hour ambulatory blood pressure measurement. At the same time, we aimed to show whether the two preparations used in our country (Empagliflozin and Dapagliflozin) are superior to each other.

**Materials and Methods:** Our study was planned as a single-center prospective observational study. Type 2 DM patients between the ages of 18-80 who were followed up with a diagnosis of Type 2 DM in the Internal Medicine Clinic of Ankara City Hospital between December 15, 2019 and June 15, 2020 who were initiated with SGLT-2 inhibitor according to the indication, were included in the study. A total of 67 patients participated in the study, including 31 patients with empagliflozin 10 mg added to their treatment and 36 patients with dapagliflozin 10 mg added to their treatment. It was planned as two 24-hour ambulatory blood pressure measurements before the SGLT-2 inhibitor was initiated and at the 12th week of treatment. However, due to the coronavirus pandemic, some patients experienced delays in the control ambulatory blood pressure measurement dates. Therefore, the average follow-up period was 19 weeks. IBM SPSS Statistics 22 Data analysis and statistical analysis (SPSS IBM, Turkey) programs were used.

**Results:** The mean age of the patients participating in the study was  $52.4 \pm 8.4$  years. 58.2% (n = 78) of the patients were male and 41.8% (n = 28) female. The average BMI of the patients is  $29.0 \pm 3.5$  kg / m<sup>2</sup>. After SGLT-2 inhibitor treatment, it was determined that the basal systolic blood pressure of 22.4% (n: 15) of the patients was nondipper and 25.4% (n: 17) of them turned to the basal diastolic blood pressure nondipper and the control turned dipper. In 17.9% of them (n: 12), both SBP and DBP turned from nondipper pattern with 24-hour ABPM to dipper pattern in control. There was no significant difference in this change of circadian blood pressure in the dapagliflozin group compared to the empagliflozin group. Significant decrease was found in FBG, HbA1c, AST, GGT levels after SGLT-2 inhibitor ( $p < 0.001$ ). There was also a significant decrease in serum creatinine, potassium, ALT, ALP, LDL, spot urine protein, creatinine, microalbumin levels and microalbumin/creatinine ratio ( $p < 0.05$ ). Significant increase was found in serum phosphorus, calcium, magnesium, URE, hemoglobin, albumin levels ( $p < 0.05$ ). There was no significant decrease in SBP, DBP, day and night SBP, DBP levels 24 hours after treatment. Mean heart rate increased in both groups ( $p < 0.05$ ). Patients lost an average of 2.9 kg weight after treatment. Weight loss was similar in both groups.

**Conclusion:** In our study, we determined that circadian rhythm can transform from nondipper pattern to dipper pattern in Type2 DM without hypertension. There was no significant difference in this change of circadian blood pressure in the dapagliflozin group compared to the empagliflozin group. 24-hour SBP did not show a significant decrease in DBP averages. This may be due to the exclusion of hypertensive patients from the study, the low basal blood pressure level, the difference in the salt ratio of the patients with the diet, the study with a small number of patient groups, or the short follow-up period. In addition, it was thought that control ambulatory blood pressure measurements were made during the coronavirus pandemic period, and it was thought that it may be related to psychosocial risk factors such as stress, anxiety, night sleep disturbance in patients. There is a need for new studies on this subject with longer follow-up periods, in more patient groups, and with ABPM follow-up after discontinuation of treatment.

**Key words:** SGLT-2 inhibitors, circadian blood pressure, Type 2 Diabetes Mellitus

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus, insülinin sekresyonunda veya insülinin periferik hücrelerdeki etkisindeki bozukluklar meydana gelmesi ile ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıktır (1).

Epidemiyolojik olarak baktığımızda dünya genelinde DM prevalansı son üç yılda iki kattan fazla artmıştır. 2010 yılında dünya çapında 285 milyon kişide DM saptanmış olup hastaların % 90'ı TİP2 DM'dir. 2030 yılına kadar bu sayının 439 milyona ulaşması beklenmektedir (2).

Tekrarlanan ofis ölçümlerinde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg'dan daha yüksek olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Hipertansiyon sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara neden olması ve toplumda sık olarak görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir (3). Ülkeler arasında farklılıklar olup erişkin hipertansiyon prevalansı ortalama %35-45 civarında olduğu bildirilmektedir (3). HT, sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon olmak üzere ventriküler taşiaritmi, iskemik inme, konjestif kalp yetmezliği gibi bulguların gelişmesine neden olabilir.

Kan basıncı, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadiyen ritm ile değişmektedir (4). Kan basıncı en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir.

Kan basıncındaki bu sirkadiyen ritm yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur. Gece kan basıncında düşme oranı değişkenlik gösterir ve bu oran toplumun büyük kısmında %10-20 arasında değişir. Ambulatuvar kan basıncı izleme ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır (5). Non-dipper hipertansiyonlu hastalarda daha yüksek oranda serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık mortalite ve morbiditede artış gözlenmiştir.

SGLT-2 inhibitörleri oral antidiyabetik ajan olup TİP2 DM tedavisinde kullanılmaktadır. Renal proximal tübülden glukoz reabsorbsiyonunu azaltır. Böylece

üriner glukoz atılımı ile beraber sodyum atılımını arttırmalar. Osmotik diürez ve natriürezle beraber sıvı atılımı da arttırarak kan basıncını azaltırlar. İnsülinin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler (6).

Ülkemizde SGLT-2 inhibitörlerinden dapagliflozin ve empagliflozin bulunmaktadır. Literatür incelemesi yapıldığından SGLT-2 inhibitörlerinin sirkadiyen kan basıncı ritmi üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir. SGLT-2 inhibitörlerinin sirkadiyen kan basıncını nasıl etkilediği ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Bu tez çalışmamızda SGLT-2 inhibitörlerinin 24 saat ambulator kan basıncı ölçümü ile sirkadiyen kan basıncına etkisini ölçmeyi amaçladık. Aynı zamanda Türkiye’de şu an kullanımda olan empagliflozin ve dapagliflozin etken maddeli iki preparatın kan basıncına etkisi bakımından birbirlerine üstünlükleri olup olmadığını karşılaştırmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİYABETES MELLİTUS

#### 2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanım ve Sınıflandırma

Diyabetes Mellitus, insülinin sekresyonunda veya insülinin periferik hücrelerdeki etkisindeki bozukluklar sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıktır (1). DM; Tip1 DM, Tip2 DM, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik diyabet olmak üzere dört tipi vardır. En sık görülen tip 2 diyabettir. Tüm diyabetli hastaların %90-95'i tip 2 Diyabetes mellitustur.

**Tablo 1.** Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Tip 1 Diyabetes Mellitus<br>*İmmun aracılı<br>*İdiyopatik                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2. Tip 2 Diyabetes Mellitus                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 4. Diğer Spesifik diyabet tipleri<br>*Beta hücresi fonksiyonu genetik defektleri<br>*İnsülin etkisindeki genetik defektler<br>*Pankreasın ekzokrin hastalıkları<br>*Endokrinopatiler<br>*İlaç ve kimyasalların indüklediği<br>*Enfeksiyonlar<br>*İmmun aracılı diyabetin nadir formları<br>*Diyabetle birlikte görülen genetik sendromlar |

TİP1 DM genellikle çocuklarda ve gençlerde görülür. Ancak son yıllarda yetişkinlerde saptanan tip 1 diyabet olguları artmaktadır. Erişkin yaşta görülen tip 1 diyabet formu, erişkinde latent otoimmün diyabet LADA (latent autoimmune diabetes in adult) olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda adacık otoantikorları pozitifdir.

Birinci derecede yakınlarda en az 2 kuşakta diyabet bulunan, otozomal dominant geçiş gösteren, 25 yaşından önce diyabet gelişmiş, zayıf, adacık otoantikorları negatif olan diyabet de MODY (Maturity-onset diabetes of the young) olarak adlandırılır (7).

**Tablo 2.** Tip 1 Diyabet ve Tip 2 Diyabetin Ayırıcı Tanısı

| Klinik Özellikler                      | TİP1 DM                      | TİP2 DM                        |
|----------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Başlangıç yaşı                         | Genellikle $\leq 30$ yaş     | Genellikle $\geq 30$ yaş       |
| Başlangıç şekli                        | Genellikle akut, semptomatik | Yavaş, çoğunlukla asemptomatik |
| Ketozis                                | Sıklıkla var                 | Sıklıkla yok                   |
| Başlangıç kilosu                       | Genellikle zayıf             | Genellikle fazla kilolu/obez   |
| Ailede diyabet yükü                    | Yok veya belirgin değil      | Yoğun                          |
| C - peptid                             | Düşük                        | Normal / Yüksek / Düşük        |
| Otoantikor (ICA, Anti GAD, IA2Ab, IAA) | Genellikle pozitif           | Negatif                        |
| Otoimmün hastalık birlikteliği         | Var                          | Yok                            |

### 2.1.2. Epidemiyoloji

DM birçok ülkede, toplumun sağlığını tehdit etmektedir (8). Tüm dünyada DM'li hasta sayısının beklenenden daha hızlı artış gösterdiği ve IDF verilerine göre 2045 yılında DM'li hasta sayısının tüm dünyada 629 milyona ulaşması beklenmektedir (9). Hastalar çoğunlukla orta ve ileri yaşlardadır. En fazla hasta sayısı 40 ile 59 yaşları arasında bulunmaktadır (9). Ülkemizde DM prevalansını tespiti için 2010 yılında TURDEP2 çalışması yapılmış olup, TURDEP2 çalışmasına göre erişkinlerde DM sıklığı %13,7 olarak bildirimiştir (10). 2017 yılında IDF yayınlanan verilerine göre ise Türkiye'deki diyabet sıklığı %12,8 bulunmuştur (9). Tip1 DM bebeklerde ilk 6 ay son

derece az görülür. İnsidansı dokuzuncu aydan sonra artar ve 12-24 yaşlarında en yüksek düzeye erişir. 30 yaş üzerinde ise oldukça az görülür.

### **2.1.3. Klinik Bulgu ve Belirtiler**

Ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı diyabetin sık görülen semptomları iken, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı ve bulanık görme daha az görülen semptomlarıdır (10).

### **2.1.4. Patogenez**

Diyabetin patogenezinde genetik ve çevresel etkilerin sebep olduğu düşünülmektedir. Tip1 DM’de primer sorun insülin eksikliğidir. Tip1 DM, otoimmün veya diğer nedenlerle beta hücre hasarına bağlı olarak gelişen mutlak insülin yetmezliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastaların %90’ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı mevcuttur. Genetik yatkın kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite beta hücre hasarını başlatır. Diyabet semptomları, beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman ortaya çıkmaya başlar. Labaratuvar olarak baktığımızda adacık otoantikörleri pozitif saptanır. Bu antikörler pankreas hücrelerinin sitoplazmasına karşı adacık hücresi antikörleri (ICA) ve/veya glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikörler (anti GAD), insülin otoantikörleri (IAA), tirozin fosfataza karşı gelişen antikörler (IA-2, IA-2 beta) ve adacık hücresi yüzey antikörlerine (ICSA) karşı meydana gelmiş antikörlerdir (11).

TİP2 DM’de primer sorun ise insülin direnci veya insülin sekresyon defektidir. Beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı söz konusudur. Fizyolojik olarak insülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Glikozun kas ve yağ dokusuna alınmasını sağlar. Böylece glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside edilmesini sağlar (12). İnsülin direnci geliştiğinde bu mekanizmaların bozulması ile kas ve yağ dokusuna alınamayan glikoz (periferik insülin direnci) ve hepatik glikoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) oluşur. Böylece hiperglisemi

oluşur. Hipergliseminin kendisi hem beta hücresi üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar hem de periferik dokularda insülinin kullanılmasını azaltır. Hipergliseminin beta hücresi üzerine olan bu olumsuz etkisine glukoz toksisitesi denir. Hiperglisemiye azaltabilmek için beta hücreleri daha fazla insülin salgılar. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Zamanla  $\beta$  hücresi fonksiyonunu kaybetmeye başlayınca aşikar DM ortaya çıkar (13). Hiperglisemiye sürekli maruz kalan beta hücresinde insülin gen transkripsiyonunun bozulur. Bu da insülin sentezi ve sekresyonunu azaltmasına katkıda bulunur. Tüm bu mekanizmalara ek olarak post reseptör mutasyonların ve adiponektin, TNF alfa gibi proteinlerin de periferik dokularda insülin direnci oluşturduğu kabul gören bir görüştür (14).

#### 2.1.5. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Aşikar DM tanısı için tablo 3' teki dört tanı kriterlerinden herhangi biri yeterlidir.

**Tablo 3.** Diyabetes Mellitus tanısı için kriterler

|                                                              |                  |
|--------------------------------------------------------------|------------------|
| Açlık Plazma Glukozu (APG)                                   | $\geq 126$ mg/dl |
| Rastlantısal Plazma Glukozu +<br>diyabet semptomları         | $\geq 200$ mg/dl |
| Oral Glukoz Tolerans Testi<br>(OGTT)'nde 2.st plazma glukozu | $\geq 200$ mg/dl |
| HbA1c                                                        | $\geq \%6.5$     |

75 gr OGTT en az 8 saatlik açlık sonrası ölçülen sabah glikoz düzeyine dayalı tanı yöntemidir. Diğer tanı yöntemlerine göre daha sensitif ve spesifiktir. Ancak APG (açlık plazma glikozu)'nin ucuz ve kolay uygulanabilmesi nedeni ile kullanımı daha pratiktir (15). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2011 yılında yayımladığı rapora göre uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir (16). Ülkemizde henüz HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı

önerilmemektedir (17). OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü saptanamamıştır. HbA1c'nin anemi, hemoglobinopati, gebelik, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanımı önerilmemektedir.

Daha eski yıllarda, IDF tarafından normal kan glikozundan yüksek, ancak diyabet tanı kriterleri değerlerine ulaşmayan ara gruplar tanımlanmıştır. Sınırdaki diyabet olarak adlandırılan BAG ve BGT artık prediyabet olarak adlandırılmaktadır (18).

**Tablo 4.** Prediyabet tanı kriterleri

| Riskli Grup                                | Açlık<br>(mg/dl) | Tokluk<br>(OGTT 2.st PG (mg/dl)) |
|--------------------------------------------|------------------|----------------------------------|
| <b>Bozulmuş Açlık Glukozu<br/>(BAG)</b>    | 100-125          |                                  |
| <b>Bozulmuş Glukoz<br/>Toleransı (BGT)</b> |                  | 140-199                          |
| <b>HbA1c</b>                               | %5.7 - 6.4       | %5.7 - 6.4                       |

BAG (bozulmuş açlık glukoza), izole BGT (bozulmuş glukoz toleransı) ve BAG + BGT için her iki kriterin bulunması şarttır.

#### **Asemptomatik Kişilerde Diabetes Mellitus Tarama Kriterleri:**

Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet yaygın olarak görülmektedir. Bu yüzden 40 yaşından itibaren kiloya bakılmaksızın 3 yılda bir, tercihen AKŞ ile diyabet taraması yapılmalıdır.

Beden Kütle İndeksi (BKİ)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olanlar ve aşağıdaki ek risk faktörü olması durumunda tarama önerilmektedir.

- Fiziksel inaktivite
- İnsülin rezistansının klinik bulguları
- Birinci ve ikinci dereceden akrabalarda diyabet olması
- Yüksek riskli ırklar/etnisite (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin ırk gibi)
- $\geq 4$  kg bebek doğuranlar ve daha önce gestasyonel diyabet tanısı alanlar

- Düşük doğum ağırlıkla doğan kişiler
- HDL-kolesterol <35 mg/dl ve/veya trigliserid >250 mg/dl
- Hipertansiyon ( $\geq 140/90$  mmHg ya da hipertansiyon tedavisi alanlar)
- Daha önceki değerlendirmelerde BAG veya BGT olması
- Kardiyovasküler hastalık varlığı
- Polikistik Over Sendromu 'PCOS'
- Organ nakli yapılmış hastalar
- Kronik dejeneratif beyin hastalığı olan veya antipsikotik ilaç kullananlar

### **2.1.6. Komplikasyonlar**

Tip2 DM komplikasyonlarının diyabet yılı belirler. Erken tanı önemlidir. Tanı sırasında diyabetiklerin %20'sinde diyabetik retinopati ve mikroalbuminüri, %30'unda hipertansiyon, dislipidemi ve tamamına yakınında vasküler hasar gelişmiş olmaktadır (19).

#### **A. Akut komplikasyonlar**

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Hipoglisemi
- Laktik asidoz

#### **B. Kronik komplikasyonlar**

##### **1. Mikrovasküler komplikasyonlar**

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

## 2. Makrovasküler komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

## 3. Diğer kronik komplikasyonlar

- Katarakt-glokom
- Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu)
- Enfeksiyöz komplikasyonlar (diyabetik ayak)
- Gastrointestinal

Mikrovasküler komplikasyonlar ise sinir sistemi, böbrek ve retinada belirgin olarak mevcut olduğundan, sırasıyla diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati olarak adlandırılır (20). Diyabetik makrovasküler komplikasyonlar, aterosklerozla oluşan kardiyovasküler değişikliklere benzer olup, hiperglisemi varlığında daha erken ortaya çıkarlar. KVH diyabetik hastalarda major morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Diyabetiklerde kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınmasının KVH'ye gidişi önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.

### 2.1.7. Diyabetes Mellitus Tedavisi

TİP2 DM tedavi bireyselleştirilmelidir. Diyabet tedavisinde hedef; kan şekerini regülasyonu, komplikasyonların gelişimini önlemek, gelişmiş komplikasyonları yavaşlatmaktır. Hastalığın tedavisinde; diyabetik beslenme, egzersiz, diyabet eğitimi ve medikal tedavi yer almaktadır (21).

#### 2.1.7.1. Diyabette yaşam tarzı değişikliği

Tüm dönemlerde en önemli tedavi bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişiklikleri sadece kan glukozu üzerine değil, tüm risk faktörleri üzerine de olumlu etki gösterir.

#### **2.1.7.2. Diyabetik beslenme tedavisi**

Kan şekeri kontrolü sağlanırken kalori ihtiyacına göre ve yaşam tarzına göre ayarlanmış beslenme tedavisinin verilmelidir. Diyabetli kişilerle sağlıklı kişilerin besinlere olan gereksinimi aynı olup % 45 karbonhidrat, % 20-35 yağ ve % 15-20 proteinden oluşan diyet önerilmektedir (22) (23). 6 ayda %5-10 ağırlık kaybı yaşam tarzı değişikliği ile sağlanmalıdır.

#### **2.1.7.3. Egzersiz tedavisi**

Düzenli egzersiz, kiloyu ve yağ kitlesini azaltarak insülin direncini azaltmaktadır. Böylece kan şekeri, kan lipid düzeyleri ve kan basıncında düşmeye neden olarak kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır (24).

#### **2.1.7.4. Medikal tedavi**

Tip1 DM tedavisinde sadece insülin tedavisi kullanılırken, Tip2 DM tedavisinde insülin tedavisi dışında OAD de kullanılabilir. Başlıca ülkemizde, insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), insülin salgılatıcı (sekretogog) ve insülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar, AGİ ve SGLT-2 inhibitörleri olarak beş grup antidiyabetik ilaç bulunmaktadır. OAD ve insülinomimetik ilaçlar Tablo-5 gösterilmiştir (25).

Tip2 DM tedavisinde, beta hücre rezervi yeterli olduğu düşünülen hastalara, kontrendikasyon yoksa, OAD verilir. Farklı gruplardan oral antidiyabetik ilaçlar kombine olarak kullanılabilir. Patogenezinde insülin direncinin önemli yer almasından dolayı Tip2 DM tedavisinde metformin, kontrendikasyon olmadığı sürece ilk sırada tercih edilmelidir (26).

**Tablo 5.** Oral antiyabetik ajanlar

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. İnsülin salgılatıcı ilaçlar</b><br>1. Sulfonilüre grubu (II. kuşak SU grubu ilaçlar): Glipizid, Gliklazid, Glimepirid, Glibenklamin<br>2. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar): Repaglinid, Nateglinid                                  |
| <b>B. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar</b><br>1. Biguanidler: Metformin<br>2. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar): Pioglitazon, Rosiglitazon                                                                                                                     |
| <b>C. Alfa glukozidaz inhibitörleri</b><br>Akarboz, miglitol                                                                                                                                                                                                          |
| <b>D. İnsülinomimetik ilaçlar</b><br>1. İncretinmimetikler(GLP1A): Eksenatid, Liksisenatid, Albiglutid, Dulaglutid, Semaglutid<br>2. Amilinmimetikler: Pramlintid<br>3. İncretin arttırıcı (DPP4-i): Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin, Alogliptin |
| <b>Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-i)</b><br>Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin                                                                                                                                                          |

Tedavide amaç glisemik kontrolü sağlayarak APG, TPG ve HbA1c'yi istenen düzeylerde indirmektir. Glisemik kontrol hedefleri tablo 6'te gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Diyabette glisemik kontrol değerler

|                                          |              |
|------------------------------------------|--------------|
| HbA1c                                    | <%7          |
| Öğün öncesi kapiller plazma glukozu      | 80-130 mg/dl |
| Öğün sonrası pik kapiller plazma glukozu | <180 mg/dl   |

HbA1c hedef değer, erişkin diyabetiklerde  $\leq$  %7, yaşlı ve kardiyovasküler hastalık riski taşıyan ve hastalarda ise %7.5-8 arasında değişmektedir. Erken glisemik kontrolün sağlanması mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltır. Glisemik dalgalanmalar özellikle hipoglisemi kardiyovasküler hastalık riski yüksek

hastalarda mortaliteyi artırabilir. Bu nedenle hipoglisemi ve glisemik dalgalanmalardan kaçınmaya dikkat edilmelidir.

Tip1 DM hastalarında, gebelerde ve oral antidiyabetik tedavi ile kan şekeri ayarlaması sağlanamayan, endojen insülin sekresyonu yetersiz Tip2 DM hastalarında insülin tedavisi kullanılmaktadır.

Fizyolojik olarak baktığımızda pankreas bezinden insülin salgılanması kan glukoz seviyesine göre ayarlanır. Kan glukoz seviyesi artınca ilk 1-2 dakika içinde pankreastan insülin salgısı hızlı olur ve buna “ilk faz insülin salgısı” denir. Bu salgı 3-5 dakika sürer. Sonrasında ikinci faz bir faz yavaş ve devamlı olarak salgılanır (27). Bu fizyolojik durumdan dolayı günümüz insülin tedavileri, fizyolojik salınım fazlarını taklit etmek üzere geliştirilmiş olup, kısa, orta ve uzun etkili türleri mevcuttur (28).

**Tablo 7. İnsülin tipleri**

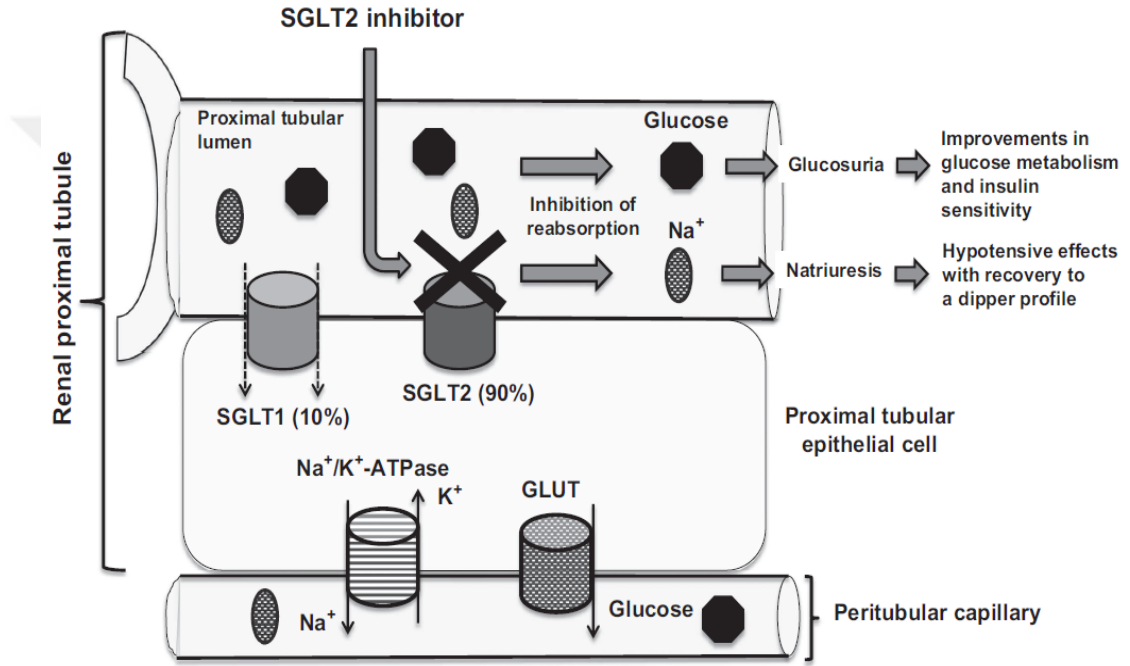
|                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kısa/Hızlı Etkili</b><br>Regüler U100, Lispro U100/U200, Biyobenzer insülin lispro U100, Aspart, Glulisin, Regüler inhaler, Çok hızlı etkili aspart |
| <b>Orta Etkili</b><br>Regüler U500, NPH                                                                                                                |
| <b>Uzun Etkili</b><br>Detemir, Glargin U100, Biyobenzer İnsülin Glargin U100, Glargin U300, Degludec U100 & U200                                       |
| <b>Karışım</b><br>NPH/Reg 70/30, NPA/Asp 70/30, NPL/Lis 75/25, NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50, NPA/Asp 30/70, Deg/Asp 70/30                              |

### **Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri:**

SGLT-2 inhibitörleri, böbrek proksimal tübülünde SGLT-2’yi inhibe ederek böbrekten glukoz reabsorbsiyonunu azaltarak, üriner glukoz atılımını artırırlar. İnsülininden bağımsız etki gösterip, diyabetin bütün aşamalarında kullanılabilir. Hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo kaybı sağlaması, kan basıncını, ürik asit

seviyesini ve albüminüriyi düşürme gibi etkileri vardır. Genitoüriner enfeksiyonlar, poliüri, hipovolemi, diyabetik ketoasidoz riskinde (normoglisemik ketoasidoz) artış yan etkileridir.

Dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin SGLT-2 grubunda onay alan ilaçlardır. Bu üç ilacın HbA1c'yi düşürme etkileri birbirine benzerdir (28).



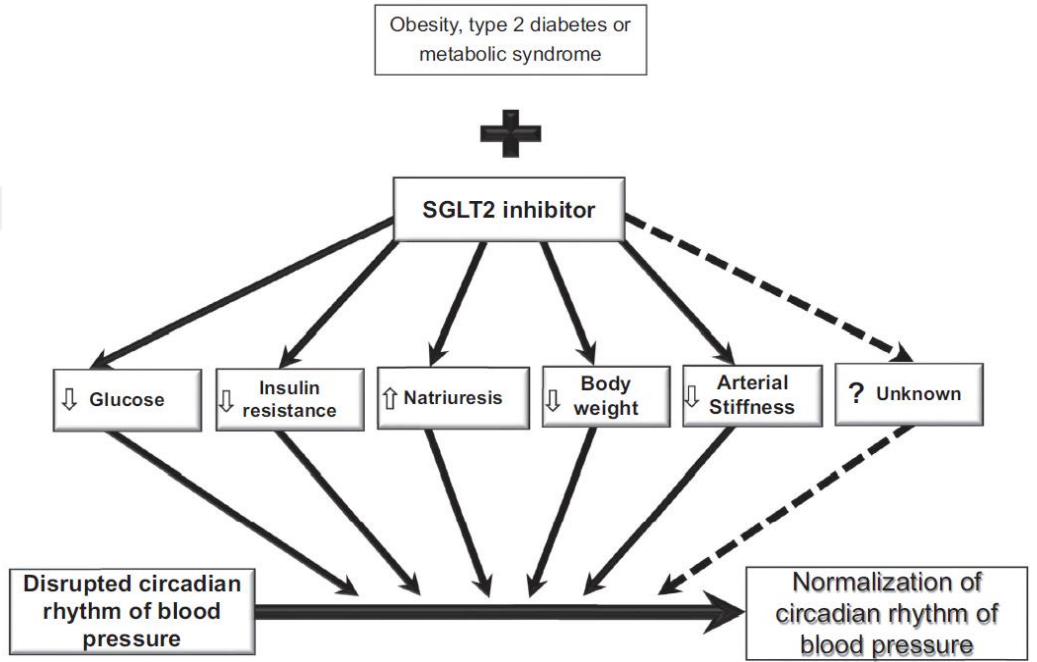
**Şekil 1.** SGLT-2 inhibitörlerinin etki mekanizması (29)

Ayrıca diyabetik hastalarda SGLT-2 kanal aktivasyonu artmıştır. Bu da sodyumun geri emilimini artırır ve distal tübül sodyum konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Distal tübül sodyum konsantrasyonundaki azalma makula densa tarafından efektif plazma hacminde azalma olarak algılanıp renin salgısı artışına sebep olur. RAAS da efferent arteriyolu, afferentden daha fazla kasarak göreceli afferent dilatasyonu sağlar (30).

SGLT-2 inhibitörleri, proksimal tübüldeki sodyum emilimini azaltır. Tübüloglomerüler feedback ile afferent arteriyol vazokonstriksiyonuna ve glomerüler

hiperfiltrasyonda azalmaya neden olur. SGLT-2 inhibitörlerinin, glomerüler hiperfiltrasyonu azaltması ve intraglomerüler basıncı azaltmasıyla renoprotektif etkileri görülebilmektedir (31). RAS blokerleri, SGLT-2 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında glomerüler filtrasyon hızında ılımlı düşme görülebilmektedir. Ama glomerüler filtrasyon hızındaki bu düşüş geri dönüşümlü olduğu düşünülmektedir. Yani SGLT-2 inhibitörünün kesilmesi ile GFR'deki bu düşüş düzelebilmektedir (32).

SGLT-2 inhibitörlerinin sirkadiyen kan basıncı düşürme mekanizmaları Şekil-2'de gösterilmiştir. Kan glukozunu ve insülin direncini azaltarak, kan şekeri regülasyonunu sağlamaları, natriürez ile birlikte dehidratasyonu sağlamaları, kilo kaybı, arteriyel damar sertliğini azaltmalarını ve bilinmeyen mekanizmalarla sirkadiyen kan basıncını normalleştirdikleri düşünülmektedir.



**Şekil 2.** SGLT-2 inhibitörlerinin sirkadiyen kan basıncını düşürme mekanizmaları (33)

## 2.2. HİPERTANSİYON

### 2.2.1. Hipertansiyon Tanım ve Sınıflama

Hipertansiyon, ofis sistolik KB'nın 140 mmHg ve/veya diyastolik KB'nında 90 mmHg üzerinde olmasıdır (34). Hipertansiyon kardiyovasküler, nörolojik sistem, göz ve renal sistemleri etkileyerek bu organlarda komplikasyonlara sebep olur. Bu yüzden morbiditesi ve mortalitesi yüksek önemli bir sağlık sorunudur.

Genel toplumda hipertansiyon prevalansı %30-45 arasında değişmektedir ancak yaş ilerledikçe prevalansı artmaktadır.

Güncel Avrupa Hipertansiyon Derneği-ESC kılavuzu'na göre hipertansiyonun sınıflaması Tablo 8'de gösterilmiştir (35).

**Tablo 8.** Hipertansiyon sınıflandırma

| KATEGORİ          | Sistolik mmHg |         | Diyastolik mmHg |
|-------------------|---------------|---------|-----------------|
| Optimum           | < 120         | ve      | < 80            |
| Normal            | 120-129       | ve/veya | 80-84           |
| Yüksek normal     | 130-139       | ve/veya | 85-89           |
| Evre 1 HT         | 140-159       | ve/veya | 90-99           |
| Evre 2 HT         | 160-179       | ve/veya | 100-109         |
| Evre 3 HT         | ≥ 180         | ve/veya | 110             |
| İzole sistolik HT | ≥ 140         | ve      | < 90            |

KB: kan basıncı SKB: sistolik kan basıncı

**Primer Hipertansiyon:** Hipertansiyona sebep olacak altta yatan hastalık saptanamaz. Hastaların %90-95'i bu gruptadır. Obezite, alkol, sedanter yaşam, sigara, emosyonel stres gibi bazı durumların sebep olduğu düşünülür.

**Sekonder Hipertansiyon:** Hipertansiyona sebep olan tanımlanır bir hastalık mevcuttur. Tüm hipertansif hastaların %5 kadarını oluşturur. Hastaların çoğunda neden kronik böbrek parankim hastalığına bağlıdır. Diğer nedenler HT etyolojisinde %1-3 kadar rol oynamaktadır.

Kardiyovasküler hastalık riski hipertansif bireylerde kendi yaş grubundaki normotansif bireylere göre 2-3 kat daha yüksektir. Hipertansiyon tedavi edilmesi

durumunda bu risk anlamlı bir şekilde azalmaktadır. Özellikle kalp yetmezliği ve stroke görülme riskinde belirgin azalma görülmektedir. Hipertansiyonun beklenen yaşam süresini beş yıl kısalttığı gösterilmiştir (36).

### **2.2.2. Kan Basıncı Ölçümü**

Kan basıncı gün içinde, farklı ortam ve mevsimlere göre farklılık gösterir. HT tanısı, belirli bir zamanda, farklı zamanlarda yapılan birden çok KB ölçümüne göre değerlendirilir (37).

### **2.2.3. Evde Kan Basıncı Ölçümü**

Her vizitten önce tercihen ardışık 7 gün boyunca sabah ve akşam ölçümleriyle birlikte, geçerliliği kanıtlanmış bir KB ölçüm cihazıyla yapılması uygundur. Tüm KB kayıtlarının ortalaması alınarak değerlendirilir. Hasta sessiz bir odada, oturur pozisyondayken, 5 dakikalık dinlenme sonrasında ölçüm yapılmalıdır. Her ölçüm 1-2 dakika ara olacak şekilde iki ölçüm şeklinde yapılmalıdır.

### **2.2.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü**

AKBÖ; aynı veya farklı ölçümlerde önemli değişiklikler saptanması, muayenehanede ölçülen kan basıncının yüksek olması, ilaç tedavisine dirençten şüphelenilmesi, muayenehane ve evde ölçülen KB arasında belirgin uyumsuzluk bulunması, ileri yaşta veya diyabetik hastalarda hipotansif ataklardan şüphelenilmesi, gebelerin muayenehanedeki KB yükselmesi ve preeklampsi kuşkusu olması durumunda kullanılması önerilmektedir (38).

AKBÖ genellikle 24 saat boyunca yapılan KB ölçümlerinin ortalamasını sağlar. Cihaz tipik olarak 30-60 dakikalık aralıklarla KB ölçümü yapmak için programlanmıştır. Ortalama KB değerleri genellikle gündüz, gece ve 24 saat için elde edilir. Geçerli bir AKBÖ ölçümü seansı için, KB kayıtlarının en az %70'inin yeterli olması gerekir. Ev ve AKBÖ değerleri ortalama olarak ofis KB değerlerinden daha

düşüktür ve hipertansiyon tanısı için karşılık gelen eşik değerleri tablo 9 de gösterilmektedir.

Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin kardiyovasküler olay gelişimi açısından prognostik değeri ofis ölçümlerinden daha yüksektir ve kan basıncının daha hızlı kontrol altına alınmasıyla ilişkili bulunmuştur (39) (40).

Kan basıncı, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadiyen ritm ile değişmektedir (4). Kan basıncı en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir. Kan basıncındaki bu sirkadiyen ritm yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur. Sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'da az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır. Gece kan basıncı düşüşünün >%20 olduğu popülasyona “aşırı dipper” denirken, gece kan basıncı değerlerinin gündüzden yüksek olduğu grup ise “ters dipper” olarak adlandırılır. Dipping kaybının olası sebepleri arasında uyku apne sendromu, obezite, aşırı miktarda tuz tüketimi, kronik böbrek yetmezliği, diyabetik nöropati ve ileri yaş sayılabilir.

**Tablo 9.** ESC 2018'e Göre Ofis, ambulatuvar ve ev kan basıncı düzeylerine göre hipertansiyon tanımları (41).

| Kategori                             | SKB (mmHg) |         | DKB (mmHg) |
|--------------------------------------|------------|---------|------------|
| Ofis KB (1)                          | $\geq 140$ | ve/veya | $\geq 90$  |
| Ambukatuvar KB                       |            |         |            |
| Gündüz (ya da uyanırken)<br>ortalama | $\geq 135$ | ve/veya | $\geq 85$  |
| Gece (ya da uyurken)<br>ortalama     | $\geq 120$ | ve/veya | $\geq 70$  |
| 24 saat ortalama                     | $\geq 130$ | ve/veya | $\geq 80$  |
| Ev KB ortalama                       | $\geq 135$ | ve/veya | $\geq 85$  |

1 planlanmamış ofis KB ölçümünü değil, konvansiyonel ofis KB ölçümünü ifade eder

Hipertansiyonun komplikasyonlarının önemli bir belirleyicisi nokturnal kan basıncı değerlendirilmesidir. Nokturnal kan basıncı, ofis ölçümleri faktör olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda yapılan ofis ve nokturnal kan basıncı ölçümlerini karşılaştıran bazı büyük çalışmalarda, ofiste yapılan kan basıncı ölçümleri, ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine göre ortalama 5-10 mmHg daha yüksek bulunmuştur (42). AKBÖ ölçümlerinin ofis ölçümlerine üstünlüğü, ileri yaş, cinsiyet, tedavi almakta olan ve olmayan, kardiyovasküler ve böbrek hastalığı olan ve bu hastalıklar açısından yüksek riskli tüm hastalarda gösterilmiştir (43) (44).

Birçok çalışmada, sol ventrikül hipertrofisi, karotis intima-media kalınlığı ve organ hasarının diğer bulguları ofis kan basıncı ölçümlerine kıyasla ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ile daha yakından ilişkili bulunmuştur (45). Özellikle ofis dışında gece sistolik kan basıncının, kardiyovasküler sonuçlar ve toplam mortalitenin gündüz SKB'ye göre daha iyi bir prediktörü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (46). Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin, mortalitesi yüksek kardiyovasküler olaylarla güçlü bir ilişki içinde olduğu bilinmektedir (47). Nokturnal hipertansiyon artmış kardiyovasküler olay sıklığı ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin bu durumların değerlendirilmesinde en iyi seçenek olduğu belirtilmiştir (48).

### **2.2.5. Fiziopatoloji**

Vücutta kan basıncını kontrol eden ve birbiriyle ilişki içerisinde olan birçok faktör vardır. Özellikle genetik olarak hipertansiyona eğilimli bir bireyde insülin direnci, sempatik sistem aktivasyonu ve tuz duyarlılığı arasında anlamlı birliktelik gözlenmiştir. Dolayısıyla hipertansiyon, hem genetik hem de çevresel faktörlerin oluşturduğu multifaktöryel bir hastalıktır (49). Sistemik Hemodinamik Aterotrombotik Sendrom (SHATS) yaş ilişkili hemodinamik stres ve vasküler hastalık olarak tanımlanır (50). Yüksek afterload myokardiyal hasarı ve KVH mortalitesini artırır.

Arteriyal kan basıncının oluşum mekanizmasında iki temel faktör belirleyicidir. Bunlar; kalp debisi ve periferik vasküler dirençtir. Bu iki faktörün artışı veya azalışına göre vücutta kan basıncı değeri değişir. Bu yüzden kalp debisi ve periferik vasküler

direnci artıran bütün faktörler, kan basıncını da artırarak hipertansiyon oluşumuna neden olabilir. Hipertansiyonun başlangıç dönemlerinde periferik vasküler rezistans, kalp debisi, kardiyak output artar. Hipertansiyon tedavi edilmediğinde ilerleyen yıllarda periferik vasküler dirençte artış daha fazla olmakta ve kalp debisinde ise azalma oluşmaktadır. Böylece hastalarda hipertansif kalp hastalığı ve komplikasyonları ortaya çıkmaktadır (51). Esansiyel hipertansiyonun fizyopatolojisinde sempatik aktivasyon, vasküler hipertrofi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve endotel disfonksiyonu önemli yer tutmaktadır.

#### **2.2.6. Diyabet ve Hipertansiyon**

Diyabet; KVH risk eş değeri kabul edilmektedir. Hipertansiyon, diyabetik hastalarda diyabeti olmayanlara göre 2 kat daha fazla görülür. Diyabetik hastalarda hipertansiyon varlığı KVH riski arttırmaktadır. Ayrıca maskeli hipertansiyon ve anormal sirkadiyen ritim de diyabetik hastalarda yaygındır. Hipertansiyon Tip1 DM'de diyabetik böbrek hastalığına bağlı iken, Tip2 DM'de genellikle diğer kardiyometabolik risk faktörleriyle ilişkilidir.

Diyabetik hastalar hipertansiyon açısından dikkatle ve düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Kan basıncı her kontrolde mutlaka ölçülmelidir. Diyabetik bir hastada SKB'nın 140 mmHg'nın altında olması hedeflenmelidir. Ancak hasta gençse, tolere edebiliyorsa ve/veya yüksek kardiyovasküler riske sahipse hedef 130 mmHg'nın altı olmalıdır. Kan basıncı >120/80 mmHg olan her diyabetlide yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir. Diyabetik hipertansif bir hastada nefropati varsa ilk seçilecek tedavi ajanı ACE inhibitörü veya ARB olmalıdır. Diyabetik hastalarda sıklıkla hedef kan basıncı değerlerine ulaşabilmek için iki ya da daha fazla ilacı içeren kombinasyon tedavisine ihtiyaç duyulabilir (52).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlanmış ve Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E1/182/2019 karar numarası ile 16.01.2020 tarihinde onaylanmıştır.

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DİZAYNI

Araştırmamız; tek merkezli prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya 15 Aralık 2019-15 Haziran 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Dahiliye kliniğinde TİP2 DM tanısı ile takip edilen 18-80 yaş arası erkek ya da kadın endikasyonuna uygun olarak SGLT-2 inhibitörü başlanan TİP2 DM hastaları dahil edildi. Çalışmaya tedavisine empagliflozin 10 mg eklenen 31 hasta, dapagliflozin 10 mg eklenen 36 hasta olmak üzere toplam 67 hasta katıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalığı, kullandığı ilaçlar, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, ürik asit, albumin, tam idrar analizi, tam kan sayımı, spot idrar protein, kreatinin, mikroalbumin düzeyi, HbA1c düzeyi, poliklinik kayıtlarından elde edildi. Spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı; idrar mikroalbumin düzeyi, idrar kreatinin düzeyine bölünerek hesaplandı. Spot idrar protein/kreatinin oranı; idrar protein düzeyi, idrar kreatinin düzeyine bölünerek hesaplandı.

Çalışmamızda bakılan 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçümü araştırmaya özel çalışıldı. SGLT-2 inhibitörü başlanmadan önce ve tedavinin 12.haftasında olmak üzere 2 kez 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılması olarak planlandı. Ancak koronavirus pandemisi sebebiyle bazı hastaların kontrol ambulatuvar kan basıncı ölçüm tarihlerinde gecikmeler yaşandı. Bu yüzden ortalama takip süresi 19 hafta olarak sonuçlandı.

#### Araştırmaya dahil olma kriterleri

- 18-80 yaş arası, kadın veya erkek TİP2 DM ile takipli SGLT-2 inhibitörü başlanan hastalar

### **Araştırmaya almama kriterleri**

- Akut Böbrek Hasarı veya Kronik Böbrek Hasarı gelişmiş GFR<60 ml/dk olan hastalar
- İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalar
- Hipertansiyonu olan ve/veya antihipertansif (ACE inhibitörü, ARB, kalsiyum kanal blokörü, diüretik, alfa blokör) kullanan hastalar
- Malignitesi olan hastalar
- İmmüsupresif tedavi alan hastalar
- TİP 1 Diyabetes mellitus tanısı olan hastalar
- Sekonder Diyabetes mellitus tanılı hastalar

### **Araştırmadan çekilme kriterleri**

- Akut Böbrek yetmezliği gelişmesi
- İdrar yolu enfeksiyonu, genital enfeksiyon gelişmesi

Kan örnekleri, 10-12 saatlik açlık sonrası alındı, 6 saat içinde çalışıldı. İdrar örnekleri de 10-12 saat açlık sonrası alındı, 4 saat içinde çalışıldı. Alınan kan örnekleri Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. Hastaların hemogram tetkikleri Mindray BC-6800 cihazı ile çalışılmıştır. HbA1c ve lipid parametreleri ARCHITECT c16000 model cihaz ile çalışılmıştır. Spot idrar tetkiki ARCHITECT c4000 model cihaz ile çalışılmıştır. HbA1c immünotürbidimetrik yöntemlerle çalışılmıştır. Lipid düzeyleri kolorimetrik enzim testi yöntemiyle çalışılmıştır.

### **3.2. AMBULATUVAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ**

Tüm hastalara 24 saatlik AKBÖ uygulandı. Hastalara normal yaşamlarına aynen devam ettirmeleri söylenildi. Sabah 07.00'den akşam 22:00'a kadar uyanık olmaları, günlük işlerine devam etmeleri ve 22:00'dan sabah 07:00'a kadar istirahat olmaları ve/veya uyumaları söylenildi. GE Tenoport V marka cihaz kullanıldı. Cihaz

saat 07:00 ile 22:00 arasında her 30 dakikada, 22:00 dan sabah 07.00'a kadar 60 dakika da bir KB ölçümü yapacak şekilde programlandı.

### 3.3. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. İki grup arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında student T testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm popülasyonda SGLT-2 inhibitörü tedavi öncesi ve sonrası sayısal değişkenlerin kıyaslamalarında bağımlı örneklemelerde T testi ve Wilcoxon testi kullanıldı, kategorik değişkenlerin kıyaslamasında McNemar testi kullanıldı. SGLT-2 inhibitörü ile tedavi grupları arasında laboratuvar ölçümlerin ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde değişimlerin kıyaslamasında tekrarlı ölçümlerde mixed model analizi kullanıldı.

İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  (\*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız empagliflozin 10 mg başlanan 31 hasta ve dapagliflozin 10 mg başlanan 36 hasta olmak üzere hipertansiyon tanısı olmayan 67 TİP2 DM’li hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaş aralığı 31-74 yıl olup, yaş ortalaması 52,4±8,4 yıldır. %58,2’si (n:39) erkek ve ortalama BMI düzeyi 29,0±3,5 kg/m<sup>2</sup> olarak saptandı. Komorbidite sıklığı çoğunlukla hiperlipidemi (%89,6;n:60) olarak saptandı. Ortalama takip süresi her iki grupta (Empagliflozin-Dapagliflozin) benzer olup 19 hafta olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 10’da detaylı olarak gösterildi.

**Tablo 10.** Demografik özelliklerin dağılımı

| Demografik özellikler  | Tüm popülasyon<br>n=67 |
|------------------------|------------------------|
| Yaş, yıl               | 52,4±8,4               |
| Cinsiyet, n(%)         |                        |
| Kadın                  | 28(41,8)               |
| Erkek                  | 39(58,2)               |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> | 29,0±3,5               |
| Sigara kullanımı, n(%) |                        |
| Yok                    | 46(68,7)               |
| Var                    | 21(31,3)               |
| Alkol kullanımı, n(%)  |                        |
| Yok                    | 63(94,0)               |
| Var                    | 4(6,0)                 |
| Komorbidite, n(%)      |                        |
| Hiperlipidemi          | 60(89,6)               |
| Troit hastalık         | 5(7,5)                 |
| Anemi                  | 3(4,5)                 |
| Astım                  | 4(6,0)                 |
| KOAİ                   | 2(3,0)                 |
| KAİ                    | 1(1,5)                 |
| Diğer                  |                        |
| Crhon’s                | 1(1,5)                 |
| Alzheimer              | 1(1,5)                 |
| Epilepsi               | 1(1,5)                 |

Kısaltmalar: BMI: Body mass indeks, KOAİ, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı KAİ: Koroner arter hastalığı

Hastaların %88,1'i (n:59) metformin ,%32,8'i (n:11) statin, %23,9'u (n:16) proton pompa inhibitörü (PPI) ve %20,9'u (n:14) dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü (DPP-4 i) kullandığı belirlendi. İlaçların dağılımları Tablo 11'de detaylı olarak gösterildi.

**Tablo 11.** Hastaların tedavi öncesi aldıkları ilaçların dağılımları

| Tedaviler         | Tüm popülasyon<br>n=67 |
|-------------------|------------------------|
| SglT2, n(%)       |                        |
| Dapagliflozin     | 36(53,7)               |
| Empagliflozin     | 31(46,3)               |
| Metformin, n(%)   | 59( <b>88,1</b> )      |
| Statin, n(%)      | 22( <b>32,8</b> )      |
| PPI, n(%)         | 16(23,9)               |
| DPP-4 i, n(%)     | 14( <b>20,9</b> )      |
| Sulfonilüre, n(%) | 13(19,4)               |
| İnsülin, n(%)     | 13(19,4)               |
| Non-steroid, n(%) | 9(13,4)                |
| Glitazon, n(%)    | 1(1,5)                 |
| Glinid, n(%)      | 1(1,5)                 |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi.

Kısaltmalar: PPI, proton pompa inhibitörü; DPP-4 i, Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü

Hastaların SGLT-2 inhibitörü tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları Tablo 12’de gösterildi.

**Tablo 12.** Tedavi öncesi ve sonrası labovaruvar bulgularındaki değişimler

| Laboratuvar Bulguları                                    | Tüm popülasyon<br>n=67 |                | p                 |
|----------------------------------------------------------|------------------------|----------------|-------------------|
|                                                          | Tedavi Öncesi          | Tedavi Sonrası |                   |
| WBC (x10 <sup>3</sup> /mL)                               | 7,9±2,3                | 7,7±1,7        | 0,519             |
| Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /mL)                          | 4,7±1,5                | 4,5±1,3        | 0,293             |
| Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /mL)                          | 2,6±0,7                | 2,4±0,7        | 0,138             |
| Hemoglobin (g/dL)                                        | 14,5±1,7               | 15,1±1,4       | <b>&lt;0,001*</b> |
| Trombosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /mL)                  | 264(153-749)           | 264(145-497)   | 0,213             |
| MPV (fL)                                                 | 8,4±0,9                | 8,5±0,7        | 0,086             |
| RDW (%)                                                  | 13,7±1,4               | 13,8±1,1       | 0,122             |
| Total kolesterol (mg/dL)                                 | 204,6±32,6             | 198,3±36,4     | 0,266             |
| HDL (mg/dL)                                              | 44,8±9,3               | 46,3±8,6       | 0,070             |
| LDL (mg/dL)                                              | 120,5±26,6             | 111,8±31,0     | <b>0,014*</b>     |
| Trigliserit (mg/dL)                                      | 166(55-656)            | 171(60-835)    | 0,763             |
| Açlık kan şekeri (mg/dL)                                 | 172(108-440)           | 124,5(80-533)  | <b>&lt;0,001*</b> |
| Kreatinin (mg/dL)                                        | 0,80±0,1               | 0,78±0,1       | <b>0,032*</b>     |
| Glomerül filtrasyon hızı<br>(mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> ) | 96,4±9,5               | 96±15,8        | 0,782             |
| Albumin (g/dL)                                           | 4,5±0,3                | 4,6±0,3        | <b>0,043*</b>     |
| ÜRE (mg/dL)                                              | 31,0±7,1               | 34,4±8,1       | <b>&lt;0,001*</b> |
| Ürik asit (mg/dL)                                        | 5,0±1,4                | 4,5±1,2        | 0,739             |
| Total protein (mg/dL)                                    | 7,1±0,4                | 7,1±0,5        | 0,618             |
| Sodyum (mmol/L)                                          | 139,4±2,5              | 139,4±1,8      | 0,855             |
| Potasyum (mmol/L)                                        | 4,6±0,3                | 4,4±0,3        | <b>0,002*</b>     |
| Fosfor (mg/dL)                                           | 3,6±0,5                | 3,8±0,6        | <b>0,011*</b>     |
| Magnezyum (mg/dL)                                        | 1,8±0,2                | 1,9±0,2        | <b>0,008*</b>     |
| Kalsiyum (mg/dL)                                         | 9,5±0,4                | 9,8±0,5        | <b>0,005*</b>     |
| ALT (U/L)                                                | 27,5(9-164)            | 25(13-100)     | <b>0,002*</b>     |
| AST (U/L)                                                | 20(10-117)             | 16(4-71)       | <b>&lt;0,001*</b> |
| GGT (U/L)                                                | 31(9-159)              | 26(10-107)     | <b>&lt;0,001*</b> |
| ALP (U/L)                                                | 88(54-159)             | 78(53-163)     | <b>0,001*</b>     |
| HbA1C (%)                                                | 9,1±1,8                | 7,7±1,4        | <b>&lt;0,001*</b> |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi.

Tablo 12’de görüldüğü gibi SGLT-2 inhibitörü sonrası biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında hemoglobin, LDL, AKŞ, albumin, potasyum, fosfor, magnezyum, kalsiyum, ALT, AST, GGT, ALP, HbA1c ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası spot idrar bulguları Tablo 13’de gösterildi. Buna göre; tedavi sonrası tam idrar tetkiki bulgularında anlamlı farklılık göstermedi.

**Tablo 13.** Tedavi öncesi ve sonrası spot idrar bulguları

| Spot idrar bulguları                              | Tüm popülasyon<br>n=67 |                  | p             |
|---------------------------------------------------|------------------------|------------------|---------------|
|                                                   | Tedavi Öncesi          | Tedavi Sonrası   |               |
| Tam idrar tetkiki                                 |                        |                  |               |
| normal                                            | 58(86,6)               | 61(91,0)         | 0,377         |
| lökosit pozitif                                   | 7(10,4)                | 5(7,5)           |               |
| eritrosit                                         | 2(3,0)                 | 1(1,5)           |               |
| Spot idrar protein (mg/L)                         | 101,7(14-768,8)        | 65,0(9,8-340,0)  | <b>0,026*</b> |
| Spot idrar kreatinin (mg/dL)                      | 127,8(21,6-336,6)      | 72,2(21,5-312,0) | <b>0,006*</b> |
| Spot idrar mikroalbumin mg/L                      | 9,1(0,1-450)           | 3,8(0,4-34,3)    | <b>0,001*</b> |
| Spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/g kr)      | 79,5(10,9-877)         | 90(38-233)       | 0,324         |
| Spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı (mg/g kr) | 7,1(0,3-513,4)         | 5,2(1,4-65,5)    | <b>0,003*</b> |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi. Spot idrar protein/kreatinin oranı ortalama spot idrar proteinin, kreatinine bölünmesi ile elde edilmiştir. Spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı ortalama spot idrar mikroalbuminin, kreatinine bölünmesi ile elde edilmiştir.

Tedavi sonrası ortalama spot idrar protein , spot idrar kreatinin, spot idrar mikroalbumin ve spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0,05$ ).

Tedavi sonrası hastaların ambulatuvar kan basınçlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama kalp hızı ise tedavi sonrası yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). (Tablo 14)

**Tablo 14.** Tedavi öncesi ve sonrası ambulatuvar kan basınçları

| Ambulatuvar KB Bulguları      | Tüm popülasyon<br>n=67 |                    | p             |
|-------------------------------|------------------------|--------------------|---------------|
|                               | Tedavi Öncesi          | Tedavi Sonrası     |               |
| 24 saat                       |                        |                    |               |
| SKB (mmHg)                    | 119,6±14,3             | 121,6±14,7         | 0,214         |
| DKB (mmHg)                    | 72,5±8,3               | 73,4±7,5           | 0,357         |
| Gündüz                        |                        |                    |               |
| SKB (mmHg)                    | 121,7±15,2             | 123,8±14,8         | 0,218         |
| DKB (mmHg)                    | 74,3±9,1               | 75,5±7,9           | 0,243         |
| Gecce                         |                        |                    |               |
| SKB (mmHg)                    | 113,5±18,5             | 116,7±15,5         | 0,169         |
| DKB (mmHg)                    | 68,8±8,2               | 69,1±8,0           | 0,773         |
| Sistolik dipper değişimi (%)  | 5((-12,2)-(21,6))      | 5((-11,4)-(19,9))  | 0,525         |
| Diastolik dipper değişimi (%) | 6,8((-10,5)-(30,2))    | 7,9((-8,4)-(27,5)) | 0,321         |
| Ortalama kalp hızı (/dk)      | 77,1±9,1               | 78,7±8,5           | <b>0,020*</b> |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi.

Kısaltmalar: SKB: sistolik kan basıncı DKB: Diastolik kan basıncı

Hastaların %22,4'ünün (n:15) bazal sistolik kan basıncı nondipper olup kontrolde dipper döndüğü ve %25,4'ünün (n:17) bazal diastolik kan basıncı nondipper olup kontrolde dippere döndüğü belirlendi (Tablo 15).

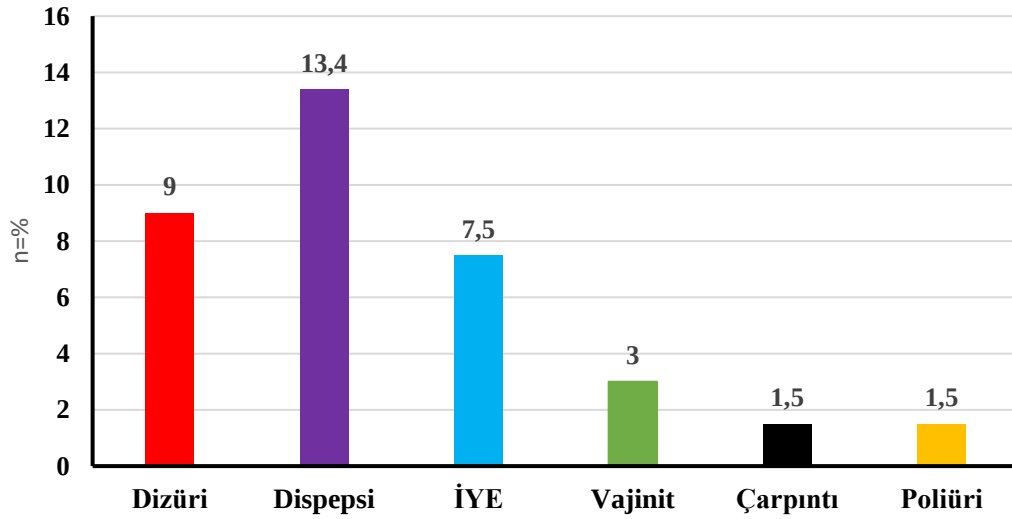
Tedavi sonrası %17,9'unun (n:12) hem SKB hem DKB nondipper paternden dipper paterne döndü. Bu hastaların %66,6'sı (n:8) dapagliflozin; %34,4'ü (n:4) empagliflozin kullanan gruba aitti. Sirkadiyen kan basıncının bu normalizasyonunda dapagliflozin kullananlarda empagliflozin kullananlara göre anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 15.** Tedavi sonrası dipper değişimleri

| Dipper değişimleri                                                        | Tüm popülasyon<br>n=67 | Dapagliflozin<br>n(%) | Empagliflozi<br>n<br>n(%) | p     |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|-------|
| Bazal sistolik kan basıncı<br>nondipper olup kontrolde dipper<br>dönen    |                        |                       |                           |       |
| Yok                                                                       | 52(77,6)               | 26(50,0)              | 26(50,0)                  | 0,379 |
| Var                                                                       | 15(22,4)               | <b>10</b> (66,7)      | <b>5</b> (33,3)           |       |
| Bazal diyastolik kan basıncı<br>nondipper olup kontrolde dippere<br>dönen |                        |                       |                           |       |
| Yok                                                                       | 50(74,6)               | 25(50,0)              | 25(50,0)                  | 0,401 |
| Var                                                                       | 17(25,4)               | <b>11</b> (64,7)      | <b>6</b> (35,3)           |       |
| Hem SKB hem DKB<br>nondipperdipper dönen                                  | 12(17,9)               | <b>8</b> (11,9)       | <b>4</b> (5,9)            | 0,402 |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi.

Hastaların tedavi sonrası %9’unda (n:6) dizüri semptomu olduğu, %13,4’ünde (n:9) dispepsi, %7,5’inde (n:5) İYE, %3’ünde (n:2) vajinit, %1,5’inde (n:1) çarpıntı ve %1,5’inde (n:1) sık idrara çıkma şikayeti saptandı (Tablo 16).



**Şekil 3.** Tedavi sonrası yan etkilerin dağılımı

**Tablo 16.** Tedavi sonrası yan etkilerin dağılımı

| Yan etkiler       | Tüm popülasyon<br>n=67 (%) |
|-------------------|----------------------------|
| Dizüri            |                            |
| Semptom yok       | 61(91,0)                   |
| Semptom var       | 6(9,0)                     |
| GIS yan etki      |                            |
| Yok               | 58(86,6)                   |
| Dispepsi          | 9(13,4)                    |
| İYE               |                            |
| Saptanmadı        | 62(92,5)                   |
| Saptandı          | 5(7,5)                     |
| Diğer yan etkiler |                            |
| Göz içi kanama    | 0(,0)                      |
| Çarpıntı          | 1(1,5)                     |
| Poliüri           | 1(1,5)                     |
| Vajinit           | 2(3)                       |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi.

### Tedavi Gruplarına Göre Dağılımlar:

Dapagliflozin 10 mg ve empagliflozin 10 mg tedavi gruplarında demografik özellikler anlamlı farklılık göstermedi.

**Tablo 17.** Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi hastaların demografik özelliklerin dağılımı

| Demografiki özellikler | Dapagliflozin<br>n=36 | Empagliflozin<br>n=31 | p     |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Yaş, yıl               | <b>53,3±8,5</b>       | <b>51,3±8,4</b>       | 0,327 |
| Cinsiyet, n(%)         |                       |                       |       |
| Kadın                  | 16(44,4)              | 12(38,7)              | 0,804 |
| Erkek                  | 20(55,6)              | 19(61,3)              |       |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> | <b>28,5±2,6</b>       | <b>29,6±4,2</b>       | 0,185 |
| Sigara kullanımı, n(%) |                       |                       |       |
| Yok                    | 23(63,9)              | 23(74,2)              | 0,434 |
| Var                    | 13(36,1)              | 8(25,8)               |       |
| Alkol kullanımı, n(%)  |                       |                       |       |
| Yok                    | 35(97,2)              | 28(90,3)              | 0,502 |
| Var                    | 1(2,8)                | 3(9,7)                |       |
| Komorbidite, n(%)      |                       |                       |       |
| Hiperlipidemi          | <b>33(91,7)</b>       | <b>27(87,1)</b>       | 0,834 |
| Troit hastalık         | 5(13,9)               | 0(,0)                 | 0,091 |
| Anemi                  | 1(2,8)                | 2(6,5)                | 0,894 |
| Astım                  | 1(2,8)                | 3(9,7)                | 0,502 |
| KOAH                   | 2(5,6)                | 0(,0)                 | 0,540 |
| KAH                    | 0(,0)                 | 1(3,2)                | 0,940 |
| Diğer                  |                       |                       |       |
| Crohn's                | 0(,0)                 | 1(3,2)                | 0,443 |
| Alzheimer              | 0(,0)                 | 1(3,2)                |       |
| Epilepsi               | 1(2,8)                | 0(,0)                 |       |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi.

Kısaltmalar: BMI: Body Mass Index KOAH: kronik obstrüktif Akciğer hastalığı KAH: koroner arter hastalığı

Her iki tedavi grubunda da kullanılan ilaçların dağılımları istatistiksel anlamlılık gözlenmedi (Tablo 18).

**Tablo 18.** Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi kullanılan ilaçların dağılımı

| İlaçlar           | Dapagliflozin<br>n=36 | Empagliflozin<br>n=31 | p     |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Metformin, n(%)   | 30( <b>83,3</b> )     | 29( <b>93,5</b> )     | 0,364 |
| Statin, n(%)      | 14( <b>38,9</b> )     | 8( <b>25,8</b> )      | 0,304 |
| PPI, n(%)         | 11(30,6)              | 5(16,1)               | 0,251 |
| DPP-4i, n(%)      | 7(19,4)               | 7(22,6)               | 0,772 |
| Sulfonilüre, n(%) | 7(19,4)               | 6(19,4)               | 0,999 |
| İnsülin, n(%)     | 8( <b>22,2</b> )      | 5( <b>16,1</b> )      | 0,758 |
| Non-steroid, n(%) | 7(19,4)               | 2(6,5)                | 0,223 |
| Glitazon, n(%)    | -                     | 1(3,2)                | 0,940 |
| Glinid, n(%)      | 1(2,8)                | -                     | 0,999 |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi.

Kısaltmalar: PPI: proton pompa inhibitörü DPP-4 I: dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü

Dapagliflozin ve empagliflozin tedavi gruplarında tedavi öncesi laboratuvar bulguları benzer saptandı (Tablo 19).

Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi spot idrar bulguları benzer saptandı (Tablo 19).

**Tablo 19.** Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi laboratuvar ve spot idrar bulgularının dağılımı

| Değişkenler                                              | Dapagliflozin<br>n=36 | Empagliflozin<br>n=31 | p     |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Laboratuvar bulguları                                    |                       |                       |       |
| WBC (x10 <sup>3</sup> /mL)                               | 7,9±2,1               | 7,8±2,6               | 0,851 |
| Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /mL)                          | 4,6±1,5               | 4,8±1,5               | 0,582 |
| Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /mL)                          | 2,6±0,7               | 2,5±0,6               | 0,582 |
| Hemogloblin (g/dL)                                       | <b>14,6±1,5</b>       | <b>14,5±1,9</b>       | 0,857 |
| Trombosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /mL)                  | 266(153-413)          | 263(170-749)          | 0,888 |
| MPV (fL)                                                 | 8,4±0,9               | 8,3±0,8               | 0,882 |
| RDW (%)                                                  | 13,7±1,3              | 13,7±1,5              | 0,950 |
| Total kolesterol (mg/dL)                                 | 210,6±37,2            | 197±24,3              | 0,091 |
| HDL (mg/dL)                                              | 45,4±9,6              | 44,6±9,1              | 0,739 |
| LDL (mg/dL)                                              | <b>126,7±29,7</b>     | <b>115,6±22,9</b>     | 0,115 |
| Trigliserit (mg/dL)                                      | 167,5(72-656)         | 166(55-432)           | 0,994 |
| Açlık kan şekeri (mg/dL)                                 | <b>175,5(116-440)</b> | <b>161(108-388)</b>   | 0,520 |
| Kreatinin (mg/dL)                                        | <b>0,81±0,14</b>      | <b>0,81±0,13</b>      | 0,742 |
| Glomerül filtrasyon hızı<br>(mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> ) | 95,2±9,5              | 97,8±9,6              | 0,273 |
| Albumin (g/dL)                                           | 4,5±0,3               | 4,6±0,4               | 0,914 |
| ÜRE (mg/dL)                                              | 31,9±7,5              | 29,8±6,5              | 0,230 |
| Ürik asit (mg/dL)                                        | 4,7±1,1               | 5,2±1,7               | 0,302 |
| Total protein (mg/dL)                                    | 7,1±0,5               | 7,1±0,4               | 0,587 |
| Sodyum (mmol/L)                                          | 139,3±2,3             | 139,5±2,7             | 0,705 |
| Potasyum (mmol/L)                                        | 4,6±0,3               | 4,6±0,4               | 0,310 |
| Fosfor (mg/dL)                                           | 3,5±0,5               | 3,5±0,5               | 0,677 |
| Magnezyum (mg/dL)                                        | 1,8±0,2               | 1,8±0,2               | 0,924 |
| Kalsiyum (mg/dL)                                         | 9,5±0,4               | 9,5±0,4               | 0,642 |
| ALT (U/L)                                                | 25(9-164)             | 33(10-142)            | 0,133 |
| AST (U/L)                                                | 18(10-117)            | 22,5(11-89)           | 0,177 |
| GGT (U/L)                                                | 27(9-147)             | 35(16-159)            | 0,516 |
| ALP (U/L)                                                | 84(55-159)            | 90(54-143)            | 0,688 |
| HbA1C (%)                                                | <b>9,2±1,6</b>        | <b>9,1±2,0</b>        | 0,947 |
| Tam idrar tetkiki                                        |                       |                       |       |
| normal                                                   | 31(86,1)              | 27(87,1)              | 0,999 |
| lökosit pozitif                                          | 4(11,1)               | 3(9,7)                |       |
| eritrosit                                                | 1(2,8)                | 1(3,2)                |       |
| Spot idrar protein (mg/dL)                               | 138,8(14-390,3)       | 83,9(22,2-768,8)      | 0,253 |
| Spot idrar kreatinin (mg/L)                              | 132,5(28,2-336,6)     | 106,3(21,6-179,2)     | 0,186 |
| Spot idrar mikroalbumin (mg/L)                           | 12,4(0,1-76,1)        | 7,2(2,4-450)          | 0,505 |
| Spot idrar protein/kreatinin (mg/g kr)                   | 104,7(10,9-260)       | 78,9(51-877)          | 0,525 |
| Spot idrar mikroalbumin/kreatinin (mg/g kr)              | 9,3(0,3-75,8)         | 6,7(3-513,4)          | 0,924 |

Dapagliflozin ve empagliflozin tedavi gruplarında tedavi öncesi ambulator kan basınçları benzer saptandı (Tablo 20).

**Tablo 20.** Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ambulator kan basınçlarının dağılımı

| Değişkenler                   | Dapagliflozin<br>n=36 | Empagliflozin<br>n=31 | p     |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| 24 saat                       |                       |                       |       |
| SKB (mmHg)                    | 119,3±15,9            | 120±12,4              | 0,825 |
| DKB (mmHg)                    | 71,2±8,1              | 74±8,5                | 0,166 |
| Gündüz                        |                       |                       |       |
| SKB (mmHg)                    | 121,1±16,9            | 122,4±13,3            | 0,741 |
| DKB (mmHg)                    | 72,6±8,5              | 76,3±9,5              | 0,100 |
| Gecce                         |                       |                       |       |
| SKB (mmHg)                    | 115±13,8              | 111,7±22,8            | 0,463 |
| DKB (mmHg)                    | 68,1±8                | 69,5±8,6              | 0,498 |
| Sistolik dipper değişimi (%)  | 5((-5,5)-(15,9))      | 5,3((-12,2)-(21,6))   | 0,458 |
| Diastolik dipper değişimi (%) | 6,7((-10,5)-20,9))    | 6,8((-5,8)-30,2))     | 0,396 |
| Ortalama kalp hızı (/dk)      | 76,9±8,5              | 77,4±10               | 0,814 |

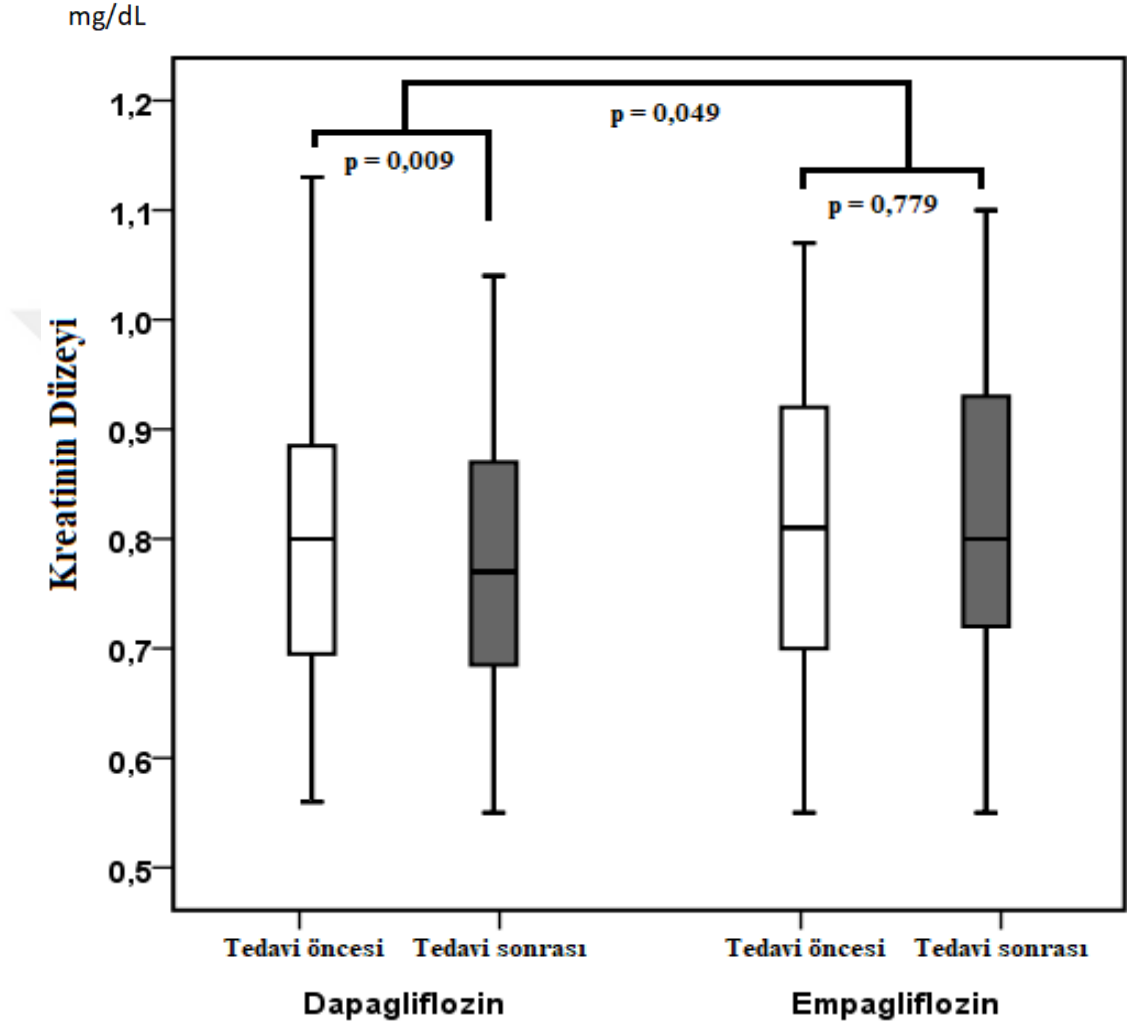
Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

### **Tedavi Sonrası Değişimler:**

Dapagliflozin grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla ortalama hemoglobin, üre, AKŞ, kreatinin, potasyum, fosfor, magnezyum, kalsiyum, ALT, AST, GGT, ALP, HbA1c düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 21).

Empagliflozin grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla ortalama hemoglobin, üre, AKŞ, potasyum, fosfor, magnezyum, kalsiyum, ALT, AST, GGT, ALP, HbA1c düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 21).

Tedavi sonrası laboratuvar bulgularındaki değişimlerden sadece kreatinin düzeylerindeki azalma dapagliflozin grubunda empagliflozin grubuna kıyasla daha yüksek saptandı (Şekil 4) (Tablo 21).



Şekil 4. Tedavi gruplarına göre tedavi sonrası kreatinin düzeylerindeki değişimler

**Tablo 21.** Tedavi gruplarında tedavi sonrası laboratuvar bulgularındaki değişimler

| Laboratuvar Bulguları                   | Dapagliflozin<br>n=36 |                | p                 | Empagliflozin<br>n=31 |                | p                 | Δp     |
|-----------------------------------------|-----------------------|----------------|-------------------|-----------------------|----------------|-------------------|--------|
|                                         | Tedavi Öncesi         | Tedavi Sonrası |                   | Tedavi Öncesi         | Tedavi Sonrası |                   |        |
| WBC (x10 <sup>3</sup> /mL)              | 7,9±2,1               | 7,8±1,7        | 0,472             | 7,8±2,6               | 7,7±1,6        | 0,759             | 0,932  |
| Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /mL)         | 4,6±1,5               | 4,5±1,4        | 0,523             | 4,8±1,5               | 4,6±1,3        | 0,412             | 0,763  |
| Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /mL)         | 2,6±0,7               | 2,5±0,6        | 0,337             | 2,5±0,6               | 2,4±0,7        | 0,266             | 0,715  |
| Hemoglobin (g/dL)                       | 14,6±1,5              | 15,1±1,3       | <b>0,002*</b>     | 14,5±1,9              | 15,0±1,5       | <b>0,034*</b>     | 0,786  |
| Trombosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /mL) | 266(153-413)          | 262(156-477)   | 0,986             | 263(170-749)          | 274(145-497)   | 0,277             | 0,315  |
| MPV (fL)                                | 8,4±0,9               | 8,5±0,7        | 0,183             | 8,3±0,8               | 8,5±0,8        | 0,139             | 0,988  |
| RDW (%)                                 | 13,7±1,3              | 13,7±0,9       | 0,490             | 13,7±1,5              | 13,9±1,3       | 0,151             | 0,492  |
| Total kolesterol (mg/dL)                | 210,6±37,2            | 201,9±38,6     | 0,300             | 197±24,3              | 194,1±33,8     | 0,623             | 0,726  |
| HDL (mg/dL)                             | 45,4±9,6              | 45,6±8,0       | 0,591             | 44,6±9,1              | 46,6±8,8       | 0,101             | 0,267  |
| LDL (mg/dL)                             | 126,7±29,7            | 112,6±28,9     | 0,085             | 115,6±22,9            | 109,7±33,0     | 0,301             | 0,428  |
| Trigliserit (mg/dL)                     | 167,5 (72-656)        | 210(68-425)    | 0,943             | 166(55-432)           | 164,5(60-835)  | 0,648             | 0,399  |
| Açlık kan şekeri (mg/dL)                | 175,5 (116-440)       | 125,0(80-533)  | <b>&lt;0,001*</b> | 161(108-388)          | 119(90-262)    | <b>&lt;0,001*</b> | 0,755  |
| Kreatinin (mg/dL)                       | 0,81±0,14             | 0,77±0,12      | <b>0,009*</b>     | 0,81±0,13             | 0,81±0,15      | 0,779             | 0,049* |
| GFR (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )        | 95,2±9,5              | 95,0±19,1      | 0,981             | 97,8±9,6              | 97,1±11,1      | 0,525             | 0,800  |
| Albumin (g/dL)                          | 4,5±0,3               | 4,6±0,3        | 0,079             | 4,6±0,4               | 4,7±0,2        | 0,239             | 0,927  |
| ÜRE (mg/dL)                             | 31,9±7,5              | 35,1±9,0       | <b>0,050*</b>     | 29,8±6,5              | 33,5±6,9       | <b>0,001*</b>     | 0,706  |
| Ürik asit (mg/dL)                       | 4,7±1,1               | 4,5±1,1        | 0,278             | 5,2±1,7               | 4,6±1,3        | 0,763             | 0,414  |
| Total protein (mg/dL)                   | 7,1±0,5               | 7,0±0,4        | 0,959             | 7,1±0,4               | 7,1±0,5        | 0,527             | 0,658  |

|                   |            |            |                   |             |            |                   |       |
|-------------------|------------|------------|-------------------|-------------|------------|-------------------|-------|
| Sodyum (mmol/L)   | 139,3±2,3  | 139,4±1,8  | 0,832             | 139,5±2,7   | 139,4±1,9  | 0,953             | 0,939 |
| Potasyum (mmol/L) | 4,6±0,3    | 4,4±0,4    | <b>0,050*</b>     | 4,6±0,4     | 4,4±0,3    | <b>0,036*</b>     | 0,478 |
| Fosfor (mg/dL)    | 3,5±0,5    | 3,7±0,5    | <b>0,048*</b>     | 3,5±0,5     | 3,8±0,8    | <b>0,040*</b>     | 0,174 |
| Magnezyum (mg/dL) | 1,8±0,2    | 1,9±0,2    | <b>0,008*</b>     | 1,8±0,2     | 1,9±0,2    | <b>0,043*</b>     | 0,516 |
| Kalsiyum (mg/dL)  | 9,5±0,4    | 9,8±0,5    | <b>0,048*</b>     | 9,5±0,4     | 9,8±0,4    | <b>0,027*</b>     | 0,880 |
| ALT (U/L)         | 25(9-164)  | 20(13-100) | <b>0,025*</b>     | 33(10-142)  | 27(16-69)  | <b>0,022*</b>     | 0,981 |
| AST (U/L)         | 18(10-117) | 15(4-63)   | <b>0,001*</b>     | 22,5(11-89) | 18(10-71)  | <b>0,002*</b>     | 0,558 |
| GGT (U/L)         | 27(9-147)  | 24(10-96)  | <b>0,011*</b>     | 35(16-159)  | 26(16-107) | <b>0,031*</b>     | 0,591 |
| ALP (U/L)         | 84(55-159) | 76(53-163) | <b>0,012*</b>     | 90(54-143)  | 82(54-125) | <b>0,035*</b>     | 0,984 |
| HbA1C (%)         | 9,2±1,6    | 7,7±1,5    | <b>&lt;0,001*</b> | 9,1±2,0     | 7,6±1,2    | <b>&lt;0,001*</b> | 0,690 |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

Δp: Tedavi öncesi ve sonrası değişimlerin tedavi grupları arasındaki karşılaştırması

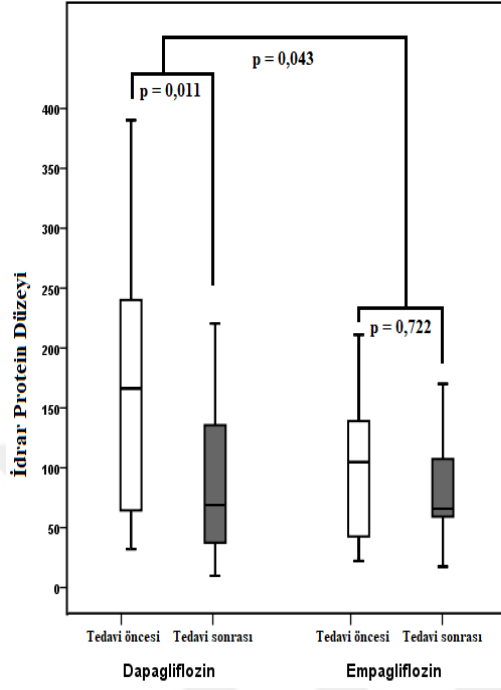
Tedavi sonrası her iki grupta da tam idrar tetkiki dağılımlarındaki değişim benzer saptandı.

Dapagliflozin grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla ortalama spot idrar protein, spot idrar kreatinin, spot idrar mikroalbumin düzeyleri ve spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 22).

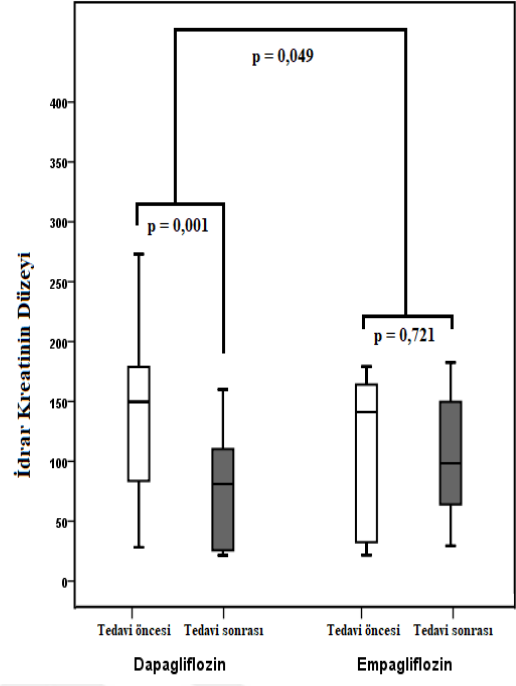
Empagliflozin grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla ortalama spot idrar mikralbumin düzeyi ve spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı düşük saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 22).

Tedavi sonrası spot idrar bulgularından spot idrar protein ve kreatinin düzeylerindeki azalma dapagliflozin grubunda empagliflozin grubuna kıyasla daha fazla saptandı (Şekil 5) (Tablo 13).

mg/L



mg/dL



**Şekil 5.** Tedavi gruplarına göre tedavi sonrası spot idrar protein ve kreatinin düzeylerindeki değişimler

**Tablo 22.** Tedaviye göre tedavi sonrası spot idrar bulgularındaki değişimler

| Spot İdrar Bulguları                         | dapagliflozin<br>n=36 |                  | p             | empagliflozin<br>n=31 |                  | p             | Δp            |
|----------------------------------------------|-----------------------|------------------|---------------|-----------------------|------------------|---------------|---------------|
|                                              | Tedavi Öncesi         | Tedavi Sonrası   |               | Tedavi Öncesi         | Tedavi Sonrası   |               |               |
| Tam idrar tetkiki                            |                       |                  |               |                       |                  |               |               |
| normal                                       | 31(86,1)              | 32(88,9)         | 0,792         | 27(87,1)              | 29(93,5)         | 0,257         | 0,611         |
| lökosit pozitif                              | 4(11,1)               | 3(8,3)           |               | 3(9,7)                | 2(6,5)           |               |               |
| eritrosit                                    | 1(2,8)                | 1(2,8)           |               | 1(3,2)                | 0(,0)            |               |               |
| Spot idrar protein<br>(mg/L)                 | 138,8(14-390,3)       | 70,4(9,8-340,0)  | <b>0,011*</b> | 83,9(22,2-768,8)      | 62,8(17,5-170,0) | 0,722         | <b>0,043*</b> |
| Spot idrar<br>kreatinin(mg/dL)               | 132,5(28,2-336,6)     | 81,1(21,5-312,0) | <b>0,001*</b> | 106,3(21,6-179,2)     | 69,1(24,8-182,5) | 0,721         | <b>0,049*</b> |
| Spot idrar<br>mikroalbumin (mg/L)            | 12,4(0,1-76,1)        | 3,6(0,6-34,3)    | <b>0,011*</b> | 7,2(2,4-450)          | 3,8(0,4-15,3)    | <b>0,050*</b> | 0,991         |
| İdrar protein/kreatinin<br>(mg/g kr)         | 104,7(10,9-260)       | 86,8(38-200)     | 0,778         | 78,9(51-877)          | 90,8(52,8-233)   | 0,139         | 0,737         |
| İdrar<br>mikroalbumin/kreatinin<br>(mg/g kr) | 9,3(0,3-75,8)         | 4,4(1,4-65,5)    | <b>0,050*</b> | 6,7(3-513,4)          | 5,4(1,5-32)      | <b>0,017*</b> | 0,352         |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

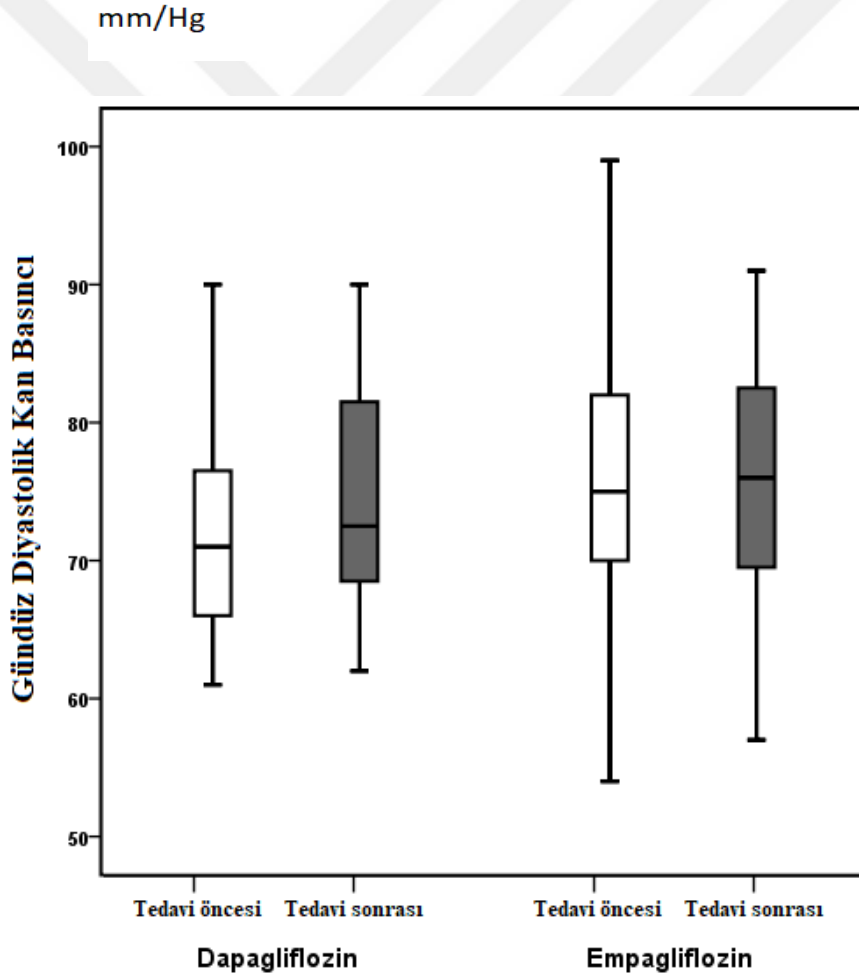
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi.

Δp : Tedavi öncesi ve sonrası değişimlerin tedavi grupları arasındaki karşılaştırması

Dapagliflozin grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla ortalama gündüz diyastolik kan basıncı düzeyinde artış saptandı ( $72,6 \pm 8,5$  mmHg karşı  $75,2 \pm 7,9$  mmHg;  $p=0,034$ ), diğer ambulator kan basıncı düzeyleri tedavi öncesine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 23).

Empagliflozin grubunda ise tüm ambulator kan basıncı düzeyleri tedavi öncesine kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 23).

Tedavi sonrası ortalama gündüz diyastolik kan basıncı düzeyinde artış dapagliflozin grubunda empagliflozin grubuna kıyasla daha fazla saptandı (Şekil 6). Diğer ambulator kan basınçlarındaki değişimler tedavi grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 23).



**Şekil 6.** Tedavi gruplarına göre tedavi sonrası gündüz diyastolik kan basıncındaki değişimler

**Tablo 23.** Tedavi gruplarına göre tedavi sonrası ambulatuvar kan basınçlarındaki değişimler

| Spot İdrar Bulguları          | Dapagliflozin<br>n=36 |                    | p             |  | Empagliflozin<br>n=31 |                    | p     |  | Δp            |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------|--|-----------------------|--------------------|-------|--|---------------|
|                               | Tedavi Öncesi         | Tedavi Sonrası     |               |  | Tedavi Öncesi         | Tedavi Sonrası     |       |  |               |
| 24 saat                       |                       |                    |               |  |                       |                    |       |  |               |
| SKB (mmHg)                    | 119,3±15,9            | 122,2±15           | 0,141         |  | 120±12,4              | 120,9±14,6         | 0,739 |  | 0,515         |
| DKB (mmHg)                    | 71,2±8,1              | 73,3±7,5           | 0,088         |  | 74,0±8,5              | 73,5±7,6           | 0,729 |  | 0,164         |
| Gündüz                        |                       |                    |               |  |                       |                    |       |  |               |
| SKB (mmHg)                    | 121,1±16,9            | 124,7±15,3         | 0,095         |  | 122,4±13,3            | 122,8±14,3         | 0,872 |  | 0,369         |
| DKB (mmHg)                    | 72,6±8,5              | 75,2±7,9           | <b>0,034*</b> |  | 76,3±9,5              | 75,8±8,0           | 0,811 |  | <b>0,043*</b> |
| Gece                          |                       |                    |               |  |                       |                    |       |  |               |
| SKB (mmHg)                    | 115,0±13,8            | 116,9±15,2         | 0,360         |  | 111,7±22,8            | 116,4±16,1         | 0,293 |  | 0,550         |
| DKB (mmHg)                    | 68,1±8,0              | 69,1±7,4           | 0,448         |  | 69,5±8,6              | 69,0±8,8           | 0,789 |  | 0,498         |
| Sistolik dipper değişimi (%)  | 5((-5,5)-(15,9))      | 5,5((-3,3)-(19,9)) | 0,187         |  | 5,3((-12,2)-(21,6))   | 5((-11,4)-(16))    | 0,603 |  | 0,267         |
| Diastolik dipper değişimi (%) | 6,7((-10,5)-(20,9))   | 7,9((-5,3)-(20,3)) | 0,239         |  | 6,8((-5,8)-(30,2))    | 7,9((-8,4)-(27,5)) | 0,814 |  | 0,574         |
| Ortalama kalp hızı (/dk)      | 76,9±8,5              | 78,4±7,6           | 0,792         |  | 77,4±10,0             | 79,0±9,6           | 0,257 |  | 0,914         |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi.

Δp : Tedavi öncesi ve sonrası değişimlerin tedavi grupları arasındaki karşılaştırması

Dapagliflozin ve empagliflozin gruplarında tedavi sonrası yan etkiler benzer saptandı (Tablo 24).

Tedavi sonrası tüm hasta grubunda ortalama 2,9 kg kilo kaybı saptandı. Her iki grubun birbirine üstünlüğü yoktu.

**Tablo 24.** Tedavi gruplarına göre yan etkilerin dağılımı

| Yan etkiler       | Dapagliflozin<br>n=36 | Empagliflozin<br>n=31 | p     |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| Dizüri            |                       |                       |       |
| Semptom yok       | 32(88,9)              | 29(93,5)              | 0,813 |
| Semptom var       | 4(11,1)               | 2(6,5)                |       |
| Kilo kaybı (kg)   | 2,6(0-12)             | 3,2(0-18)             | 0,88  |
| GIS yan etki      |                       |                       |       |
| Yok               | 31(86,1)              | 27(87,1)              | 0,999 |
| Dispepsi          | 5(13,9)               | 4(12,9)               |       |
| İYE               |                       |                       |       |
| Saptanmadı        | 33(91,7)              | 29(93,5)              | 0,999 |
| Saptandı          | 3(8,3)                | 2(6,5)                |       |
| Diğer yan etkiler |                       |                       |       |
| Çarpıntı          | -                     | 1(3,2)                | 0,418 |
| Poliüri           | 1(2,8)                | -                     |       |
| Vajinit           | 2(5,6)                | -                     |       |

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamız hipertansif olmayan Tip2 DM hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin 24 saat AKBÖ ile nokturnal kan basıncına etkisini gösteren ender çalışmalardan biridir.

Tip2 DM sıklıkla orta ve ileri yaş hastalığı olup bizim çalışmamızda yaş ortalaması  $52,4 \pm 8,4$  yıl saptandı. Radaideh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması  $50,8 \pm 9,8$  saptanmış olup bizim çalışmamız ile benzerdi (53).

Khalaf ve arkadaşlarının yaptığı diyabetik hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %41'i kadın, %59'u erkek saptanmış olup bizim çalışmamızda %58,2'si erkek %41,8'si kadın olup benzerdir (54). Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) verilerine göre diyabetes mellitus kadınlarda daha sık görülmektedir (55).

Ülkemizde diyabetik hastaların ortalama HbA1c tespiti için Turan E. ve arkadaşlarının 264 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise HbA1c  $8,7 \pm 2,4$  saptanmış (56). Bizim çalışmamızda ise HbA1c ortalaması  $9,1 \pm 1,8$  yüksek olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında çalışmalarda benzer HbA1c düzeylerinin olduğu görülmüştür (57).

Litaratürde diyabetes mellitus tanılı hastaların %52,8'inde hiperlipidemi görülmüştür (58). Çalışmamızda ise bu oran %89 olarak saptanmıştır. Bu durum; hekim veya hasta kaynaklı olarak hastaların antihiperlipidemi tedavi almama veya alıyorsa da yetersiz dozda alma ile ilgili ilişkili olabilir.

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) dislipidemi kılavuzuna göre diyabetli hastaların çoğu yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir. Komorbid durum ve ek risk faktörü olmaksızın diyabetik hastalarda LDL-K değeri  $<100$  mg/dL olmalıdır (59). Komorbid durum ve komplikasyonlar eklendiğinde LDL-K değerinin  $<70$  mg/dl olması hedeflenmektedir. Ancak bizim çalışmamızda hastaların ortalama LDL-K değeri  $120,5 \pm 26,6$  mg/dl saptanmış olup hedef değerlerin üzerindeydi. SGLT-2 inhibitörü başlamadan önce hastaların %32,8'i statin kullanmaktaydı. Kardivasküler hastalık açısından yüksek risk sayılan Tip2 DM de hastaların yarısından daha azının statin tedavisi almakta olduğunun tespit edilmesi LDL-K yüksek bulunması ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum

antihiperlipidemi tedavi almama ve alıyorsa da yetersiz dozda alma ile de ilişkili olabilir. Diyabetik hastalarda trigliserit hedef değeri <150 mg/dl'dir. Bizim çalışmamızda da trigliserit ortalaması 166 mg/dl olarak saptanmış olup hedef değerin üzerindedir.

SGLT-2 inhibitörleri sadece glisemik kontrol üzerine etkili olmayıp lipid profili üzerine etkileri gösterilmiştir (60). Cha ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-2 inhibitörleri karşılaştırıldığında; SGLT-2 inhibitörlerinin LDL-K düzeylerini arttırdığı bulunmuştur (61). Başka çalışmalarda HDL-K düzeyini arttırdığı görülmüştür (62). Bu durum SGLT-2 inhibitörünün hepatik ve renal glukoneogenezi arttırarak, LDL kullanımının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda LDL-K düzeyinde azalma saptanmıştır. Bu durum hepatosteatoz ve kilodaki azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Empagliflozin'in etkilerinin değerlendirildiği EMPA-REG çalışmasında, tedavi sonucu serum trigliseritlerinde azalma, HDL kolesterolde bir artış saptanmıştır. HDL kolesterol kardiyovasküler riskle ters orantılıdır ve koruyucu etkisi vardır (63). Bizim çalışmamızda da benzer oranda HDL-K değerinde minimal artış, trigliserit düzeyinde azalma saptanmıştır.

Eriksson ve arkadaşlarının non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda yaptığı çalışmada dapagliflozin ile ALT, AST ve GGT düzeylerinde anlamlı düşme saptanmıştır (64). Bizim çalışmamızda SGLT-2 inhibitör tedavisi sonrası ALT, AST, GGT, ALP düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmış olup AST düşüşü belirgin olarak azalmıştır ( $p<0,001$ ). Bu bulgu hepatosteatoz ve kilodaki değişikliklerle ilişkili olabilir.

List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama 12 hafta dapagliflozin kullanımı sonrası anlamlı hematokrit yüksekliği saptanmıştır (65). Yoshimoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise dapagliflozinin kreatinin düzeyini değiştirmedeği ancak üre düzeyinde artışa sebep olduğu görülmüştür (66). Bizim çalışmamızda da SGLT-2 inhibitörü sonrası hastalarda anlamlı düzeyde üre yüksekliği saptanmıştır. Dapagliflozin kullanan grupta ise empagliflozin kullanan gruba göre minimal serum kreatinin düzeyinde azalma saptanmıştır. Wanner ve arkadaşlarının SGLT-2 inhibitörleri ile olan çalışmasında GFR'de 3–4 ml/dk düştüğü gösterilmiştir (67). Bizim çalışmamızda ise GFR düzeyinde düşüş saptanmadı. Literatürdeki birçok

çalışmada ilk haftalarda GFR düzeyinde düşüş saptansa da sonraki haftalarda GFR de belirgin düşüş saptanmamıştır. Bu durum ortalama izlem süresi ile ilişkili olabilir.

Merlin ve arkadaşlarının çalışmasında SGLT-2 inhibitörlerinin dehidratasyona sekonder plazma konsantrasyonunda bağlı hemoglobin, albumin ve üre düzeylerinde %3-7 artış gösterilmiştir (68). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrası ortalama hemoglobin, albumin ve üre düzeyi anlamlı yüksek saptandı. Bu durum empagliflozin ve dapagliflozin kullanan her iki grupta da benzer olup diürece sekonder değerlendirildi.

SGLT-2 inhibitörleri renal hastalık progresyonunu, Tip2 DM hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskine bağlı olmaksızın %45 oranında azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (69). Mikroalbuminüride azalma, SGLT-2 inhibitörlerinin intraglomerüler basıncı azaltması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu olup mikroalbuminüri düzeyinde her iki grupta belirgin azalma saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda her iki grupta da spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı anlamlı olarak düşük saptandı. Çalışmamızda tedavi sonrası spot idrar bulgularından üriner protein ve üriner kreatinin düzeylerindeki azalma; dapagliflozin grubunda empagliflozin grubuna kıyasla daha fazla saptandı. Dapagliflozinin bu konuda empagliflozine üstünlüğü olabilir. Ancak bu konuda daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Hayvan çalışması verileri, empagliflozinin böbrek hasarını iyileştirme yeteneğinin, glikozürinin artmasına ve muhtemelen sistemik ve renal arter sertliğindeki azalmaya bağlı olabileceğini düşündürmektedir (70).

Zaccardi ve arkadaşlarının çalışmasında SGLT-2 inhibitörleri ile yaptıkları metaanalizde, diğer antidiyabetik tedavilerden bağımsız HbA1c düzeyini 7–10 mmol/mol (0.6–0.9%) azalttığı gösterildi (71). Bizim çalışmamızda da HbA1c düzeyi %9.1'den %7.7'ye anlamlı derece düşüş saptandı ( $p<0,001$ ). Çalışmada hem empagliflozin kolunda, hem dapagliflozin kolunda benzer HbA1c düşüşü yaşandı.

Tip 2 DM tanılı hastalarda HbA1c düzeyi ile nokturnal SKB ve DKB arasında güçlü bir ilişki vardır. Ancak SGLT-2 inhibitörlerinin kan basıncı düşürmesinde, HbA1c azalması ve kilo kaybı ilişkisi saptanmamıştır (72) .

Lambers ve arkadaşlarının plaseboya oranla 24 hastaya dapagliflozin 10 mg vererek, ortalama 12 haftalık izlemle yaptığı çalışmada ortalama yaş 52.7 idi. Bizim

çalışmamızın yaş ortalaması 52,4 yıl olup benzerdi. Lambers ve arkadaşlarının çalışmasında 24 saat SKB ortalaması  $131\pm12$  mmHg, 24 saat DKB ortalaması  $77\pm7$  mmHg, gündüz SKB ortalaması  $138\pm12$  mmHg, gece SKB ortalaması  $120\pm13$  mmHg olarak saptandı. Gündüz ve gece DKB ölçümleri kayıt edilmemişti (73). Bizim çalışmamızda ise SGLT-2 inhibitörü öncesi ölçümlerde hastaların 24 saat SKB ortalama  $119,6\pm14,3$  mmHg, 24 saat DKB ortalama  $121,6\pm14,7$  mmHg, gündüz SKB ortalama  $121,7\pm15,2$  mmHg, gece SKB ortalama  $113,5\pm18,5$  mmHg saptandı. Lambers'ın çalışmasına göre bizim çalışmamızda ortalama kan basınçları belirgin düşüktü. Bunda Lambers'ın çalışmasına diüretik kullanan ve kontrolsüz hipertansif hastaların çalışmaya alması etkili olmuştur. Bizim çalışmamızda antihipertansif kullanan ve kontrolsüz kan basıncı olan hastalar çalışma dışı tutulmuştu. Lambers ve arkadaşlarının çalışmasının sonucunda 24 saat SKB'de  $-5.6\pm11.6$  mmHg azalma, gündüz SKB'de  $-8.8\pm12.25$  mmHg azalma, gece SKB'de  $-1.9\pm12.5$  mmHg azalma saptanmıştır (73). DKB veri bilgisi yoktu. Bizim çalışmamızda dapagliflozin 10 mg kullanan grupta AKBÖ ile yapılan ölçümlerde kan basıncında anlamlı düşüklük saptanmadı. Hatta gündüz DKB ölçümlerinde minimal artış saptanmıştır. Ancak SGLT-2 inhibitörlerinin normotansif kişilerde DKB'de kayda değer bir değişiklik saptanmadığına dair çalışmalar mevcuttur (74).

Tikkanen ve arkadaşlarının plaseboya oranla 276 hastaya empagliflozin 10 mg tedavisi ile yaptığı çalışmada yaş ortalaması 60.6 olarak saptandı. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması daha düşüktü. Tikkanen ve arkadaşlarının çalışmasında 24 saat SKB ortalaması  $131.3\pm13.0$  mmHg, 24 saat DKB ortalama  $75.1\pm8.3$  mmHg idi. Diğer basınçlar kaydedilmemişti (75). Bizim çalışmamıza göre bazal kan basınçları belirgin yüksekti. Çalışmanın sonucunda 24 saat SKB'de  $-2.99\pm8.86$  mmHg düşüş, 24 saat DKB'de  $-1.1\pm4.96$  mmHg düşüş, gündüz SKB'de  $-3.4\pm9.55$  mmHg, gündüz DKB'de  $-1.28\pm5.41$  mmHg, gece SKB'de  $-2.22\pm10.21$  mmHg, gece DKB'de  $-0.8\pm6.21$  mmHg düşüş saptanmıştır. Ancak bu çalışmaya da hipertansif ve diyabetik hastalar alınmıştır. Bizim çalışmamızda empagliflozin 10 mg verilen grupta 24 saat DKB, gündüz DKB ve gece DKB değerlerinde anlamlı düşüş saptanmamıştır.

Weber ve arkadaşlarının plaseboya oranla 267 hastaya dapagliflozin 10 mg vererek ortalama 12 haftalık izlem süresi ile yaptığı çalışmada yaş ortalaması 55.6 idi. Bizim çalışmamızla benzerdi. Weber'in çalışmasında tedavi öncesi 24 saat SKB ortalaması  $145.9 \pm 11.7$  mmHg, 24 saat DKB ortalaması  $87.0 \pm 6.9$  mmHg, gündüz SKB ortalaması  $149.1 \pm 11.6$  mmHg, gece SKB ortalaması  $139.7 \pm 14.7$  mmHg olarak saptanmıştı (76). Bizim çalışmamıza göre bazal kan basınçları belirgin yüksekti. Çalışmanın sonucunda 24 saat SKB'de  $-9.62 \pm 20.1$  mmHg, 24 saat DKB'de  $-6.15 \pm 13.73$  mmHg, gündüz SKB'de  $-10 \pm 20.43$  mmHg, gece SKB'de  $-8.8 \pm 22.88$  mmHg düşüş saptanmıştır. DKB verileri kayıt edilmemiş. Bizim çalışmamızın dapagliflozin kolunda belirgin SKB ve DKB düşüşü saptanmamıştır. Ancak Weber'in çalışmasına hipertansif hastalar dahil edilmiştir. Weber ve arkadaşlarının dapagliflozinin hipertansif ve TİP2 DM'de 24 saat SKB değerini düşürdüğü gösterilmiştir (77). Bu duruma çalışmaya bazal kan basıncı yüksek olan hastaların dahil edilmesi etkili olmuş olabilir.

Ayrıca bizim çalışmamızın her iki kolunda tedavi sonrası 24 saat SKB ortalaması  $121.6 \pm 14.7$  mmHg, 24 saat DKB ortalaması  $73.4 \pm 7.5$  mmHg, gündüz SKB ortalaması  $123.8 \pm 14.8$  mmHg, gündüz DKB ortalaması  $75.5 \pm 7.9$  mmHg, gece SKB ortalaması  $116.7 \pm 15.5$  mmHg, gece DKB ortalaması  $69.1 \pm 8.0$  mmHg olarak sonuçlandı. Anlamlı bir azalma tespit edilmedi. Bu sonuçta diğer çalışmalardan farklı olarak hipertansif ya da herhangi bir sebeple diüretik ya da beta blokör kullanan hastaların çalışma harici tutulması ve hasta popülasyonunun az sayıda olması etkili olmuş olabilir.

Literatürde dapagliflozinin 14 gün kullanımı sonrası AKBÖ ile yapılan ölçümlerde hastanın kan basıncı ritminin nondipper paternden dipper paterne döndüğü bildiren vakalar mevcuttur (78). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %22,4'ü SKB nondipper olup kontrolde dipper paterne dönmüştür. %25,4'ü diyastolik kan basıncı nondipper olup kontrolde dippere döndüğü görüldü. %17.9'unda ise 24 saatlik AKBÖ ile hem SKB hem de DKB nondipper paternden, dipper paterne döndü. Sirkadiyen kan basıncının bu değişiminde dapagliflozin grubunda empagliflozin grubuna göre anlamlı fark saptanmadı.

Mazidi ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde SGLT-2 inhibitörlerinin SKB ve DKB plaseboya oranla sırasıyla -2.45 mmHg ve -1.46 mmHg azalttığı gösterilmiştir (79). Bizim çalışmamızda SGLT-2 inhibitörleri ortalama 18 haftalık izlemde SKB ve DKB’de azalma saptanmamıştır. Ancak SGLT-2 inhibitörlerinin gerçek kan basıncını düşürücü etkileri farklı popülasyonlarda; vücut kitle indeksi (BMI), etnik köken, başlangıç kan basıncı ve sirkadiyen kan basıncı profili dahil olmak üzere çok çeşitli uyumsuz değişkenlere dayalı olduğundan metaanalizlerdeki sonuçların geliştirilmesi gerekebilir. SGLT-2 inhibitörü tarafından AKBÖ üzerindeki etkiyi değerlendirmek için, SGLT-2 inhibitörünün kesilmesinden sonra AKBÖ verilerini incelenmesi gerekir. Kan basıncındaki iyileşme sadece SGLT-2 inhibitöründen değil, aynı zamanda tuz kısıtlamasından da etkilenebilir.

Baker ve arkadaşlarının çalışmasından SGLT-2 inhibitörlerinin plaseboya kıyasla gündüz SKB ve DKB sırasıyla -3.76 ve -1.83 mmHg azalttığı; gece SKB - 2.61 mmHg gösterilmiştir (80). SGLT-2 inhibitörlerinin bu kan basıncı etkisi genellikle diürete sekonder natriüretik etkilerine bağlı diğer mekanizmalar da mevcuttur. Birçok çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinin farklı etkileri, kilo azaltma, vasküler kalınlık azaltma ve insülin rezistansı azaltma, diüretik etkileri ile kan basıncını düşürmektedir (81). Baker ve arkadaşlarının çalışma sonrası alt grup analizlerinde başlangıçta daha yüksek KB seviyeleri (> 140/90 mmHg) olan hastalarda daha fazla KB düşüşünün elde edilebileceğini göstermiştir (82).

Sakai ve arkadaşlarının 1031 hastanın katıldığı çalışmada bir başka SGLT-2 inhibitörü olan luseogliflozinin BMI>30 kg/m<sup>2</sup> yüksek grupta SKB ve DKB daha efektif düşürdüğü gösterilmiştir (83). Bizim çalışmamızda ortalama BMI düzeyi 29,0±3,5 kg/m<sup>2</sup> olup daha düşüktü.

Willam L.ve arkadaşlarının metanaliz çalışmasında SGLT-2 inhibitorlerinin 24 saat ortalama SKB’de -3.76 mmHg ve DKB’de -1.83 mmHg azalttığı gösterilmiş. Ancak bu metaanalizdeki çalışmaların çoğunda hasta grupları hipertansif hastalardan oluşmaktaydı. Ayrıca bu metaanalizde SGLT-2 inhibitörlerinin kan basıncı düşürücü etkisi kilo değişimi ilişkili bulunmamıştır (84).

David ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Dapagliflozin 10 mg verilerek ortalama 24 hafta yapılan izlemde SKB ve DKB’de hipertansif hastalarda sırasıyla -

3.6 ve -1.2 mmHg ve hipertansif olmayan hastalarda sırasıyla -2.6 ve -1.2 mmHg sistolik ve diyastolik kan basınçlarında başlangıca göre düşürmüştür (85). Bizim çalışmamızda SKB ve DKB'de azalma saptanmamıştır. Bu durum bizim izlem süremizin 19 hafta olup daha kısa olması ile ilişkili olabilir. Aynı çalışmada kalp hızında değişiklik görülmemiştir. Bununla birlikte, klinik çalışmalarda, SGLT-2 inhibitörlerinin uygulanmasını takiben kalp hızında telafi edici artışlar olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da SGLT-2 inhibitörü sonrası kalp hızında anlamlı artış saptanmıştır. Çalışmamızın her iki kolunda da kalp hızında benzer artış saptanmış olup empagliflozinin dapagliflozine üstünlüğü görülmemiştir. Mevcut durum dehidratasyona sekonder kalp atım hızı artışı olabileceği yönünde değerlendirilmiştir.

EMPA-REG BP çalışmasında Tip2 DM ve hipertansif hastalarda ortalama 12 hafta izlemde empagliflozinin 10 ve 25 mg kullanımında sistolik kan basıncında (-4.16'ya karşı -3.44 mmHg) ve diyastolik kan basıncında (-1.72'ye karşı -1.36 mmHg), 24 saatlik ambulator KB' de, günlük 25 mg ile karşılaştırıldığında 10 mg'a kıyasla biraz daha büyük bir azalma göstermiştir (75). Aynı çalışmada kalp hızında klinik olarak önemli bir değişiklik olmamıştır. Yine aynı çalışmada empagliflozinin bazal kan basıncı daha yüksek olan hastalarda SGLT-2 inhibitörünün daha büyük kan basıncı düşüşü sağladığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda empagliflozin 10 mg kullanılmış olup AKBÖ anlamlı kan basıncı düşüşü saptanmamıştır. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozinin kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve SVO riskini plaseboya göre TİP2 DM'de azalttığı gösterilmiştir (86).

Karg ve arkadaşlarının dapagliflozin ortalama 6 haftalık kullanımı ile yaptıkları çalışmada açlık kan şekerini anlamlı derece azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada BMI'de anlamlı azalma saptanmıştır (87). Bizim çalışmamızda da AKŞ anlamlı derece azalmış olup literatür ile uyumludur. AKŞ azalma çalışmanın her iki grubunda da benzer olarak saptandı.

Bailey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dapagliflozin kullananlarda serum sodyum, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonunda belirgin değişiklik saptanmamış. Ancak dapagliflozin kullananlarda serum magnezyum ve fosfor düzeyinde minimal artış, ürik asit düzeyinde minimal azalma saptanmıştır (88). Bizim çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü tedavisi sonrası serum sodyum düzeyi değişiklik saptanmazken,

fosfor, magnezyum ve kalsiyum düzeyinde anlamlı artış, potasyum düzeyinde ise anlamlı azalma saptanmıştır. Bu durum çalışmanın her iki grubunda da benzer özellikteydi.

Literatürde SGLT-2 inhibitörlerinin kilo kaybına sebep olduğunu gösterilmiştir (89). Her gün idrarda günlük 60-80 gr glikoz kaybı, her gün 30 dakika koşmaya benzer şekilde, günde 1000-1300 kJ (230-310 kcal) enerji kaybına eşittir. SGLT-2 inhibitörü tedavisi bu nedenle, günde 1000-1300 kJ (230-310 kcal) negatif enerji dengesi oluştururlar. Bu negatif denge 6 ay sürdürülürse vücut ağırlığında ortalama 7 kg kayıp beklenir. İlk zamanlar kaybı hızlı olabilir. Tedaviye başladıktan sonraki 7 gün içinde 1 kg'lık kayıplar gözlemlenir ve çoğu çalışma tedavinin ilk 6 ayında 2–3 kg'lık kayıp bildirmiştir (68) . Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu ortalama 2.9 kg kilo kaybı saptanmıştır. Kilo kaybı her iki grupta da benzer özellikteydi.

Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörü sonrası sirkadiyen kan basıncı nondipper paternden dipper paterne dönen hastalar saptadık. Ancak bunun hangi mekanizmayla olduğunu net olarak belirli değildir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları tek merkezde prospektif olarak yapılmış olması ve sonuçların genel popülasyona genellenememesidir. Az sayıda hasta grubu ile çalışılması, plasebo kontrol grubunun olmaması, hastaların diyetle aldıkları tuz miktarının bilinmemesidir. Ayrıca çalışmamızda 24 saat SKB ve DKB 'de anlamlı azalma saptanmamasında hastaların bazal kan basıncı düzeyinin düşük olması, diyetle alınan tuz miktarının kontrol edilememesi gibi faktörler ön planda düşünüldü. Ek olarak kontrol ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin koronavirus pandemisi döneminde yapılması nedeniyle hastalardaki stres, endişe, gece uyku düzensizliği gibi psikosoyol risk faktörleri ile ilişkili olabileceği de düşünüldü. Daha fazla hasta sayısı ile çalışılarak, hastaların aldığı tuz miktarının kontrol edilerek, ortalama izlem süresi daha uzun olacak şekilde, plasebo kontrollü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

SGLT-2 inhibitörleri Tip2 DM'nin medikal tedavisinden kullanılan oral antidiyabetik ajanlardır. ADA 2019 kılavuzunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı ve kronik böbrek hastalığı olanlarda yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisinden sonra ikinci seçenek olarak önerilmektedir.

Çalışmamızda hipertansiyonu olmayan Tip2 DM'de sirkadiyen ritmin nondipper paternden dipper paterne dönüşümünü sağlayabileceğini saptadık. Sirkadiyen kan basıncının bu değişiminde dapagliflozin grubunda empagliflozin grubuna göre anlamlı fark saptanmadı. 24 saat SKB, DKB ortalamalarında belirgin düşüş sağlanmadığı görülmüştür. SGLT-2 inhibitörleri efektif kan basıncı düşüşünü zayıf kontrollü hipertansif Tip 2 DM hastalarında daha iyi göstermektedir. Bu duruma hipertansif hastaların çalışmaya alınmaması, bazal kan basıncı düzeyinin düşük olması, hastaların diyetle aldıkları tuz oranı farklılığı, hastaların psikososyal risk faktörlerinin kontrol edilememesi, çalışmanın az sayıda hasta grubu ile yapılması ya da izlem süresinin kısa olması etkili olmuş olabilir. Bu konuda daha uzun izlem süreli, daha fazla hasta grubunda, plasebo kontrollü ve tedaviyi bıraktıktan sonra da AKBÖ izlemi yapılacak şekilde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ek olarak SGLT-2 inhibitörü sonrası AKŞ, HbA1c, AST, GGT, ALT, ALP, kreatinin, potasyum, LDL düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. Serum fosfor, magnezyum, kalsiyum, üre, hemoglobin, albumin düzeylerinde anlamlı artış saptandı. Tedavi sonrası hastalarda ortalama 2.9 kg kilo kaybı saptandı.

Ayrıca SGLT-2 inhibitörleri sonrası her iki grupta üriner mikroalbumin/kreatinin oranında belirgin düşüş saptanmıştır. SGLT-2 inhibitörlerinin renoprotektif etki sağladığını kuvvetlendirmektedir. Dapagliflozin grubunda üriner protein, kreatinin ve serum kreatinin de anlamlı düşüş saptadık. Dapagliflozin renoprotektif etkisinin daha güçlü olabileceğine dair yeni randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes care* 37. Supplement 1 (2014): s81-s90.
2. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus present and future perspectives. *Nature reviews endocrinology*. 2012;8(4):228.
3. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019;1.
4. Millar-craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian of blood-pressure. *Lancet* 1978;1.
5. O'Brien E, Sheridan J, O' Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397-400.
6. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.
7. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019; s22.
8. King H, Aubert RE, and Herman WH, Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care*, 1998. 21(9): 1414-31.
9. IDF Diabetes Atlas. 8th Edition: International Diabetes Federation: 2017.
10. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçağ N, et al. (Eds). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 9. Baskı, (TEMED) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2017.
11. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42(2):359-62.
12. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R, Karen A. Donato, Robert H. Eckel, Barry A. Franklin et al *Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome*. *Circulation*. 2005;112:2735- 2752.
13. Yki-Jaervinen H. Insulin Resistane in Type 2 Diabetes. In: Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes*, 3rd Ed, Oxford: Blackwell Science, 2003; Ch. 22. p22.1-22.19.
14. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed. USA: McGraw Hill Education; 2015.
15. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1997;20:1183–97.
16. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
17. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019;16.
18. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26: 3160-3167.

19. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal G. *İç Hastalıkları 3. Baskı*, Ankara 2012.
20. Yenigün M, Mikro ve makroanjiopatiler: Kardiyovasküler diabet. Edt. Yenigün Mİ U Basımevi, 1997: 150-222.
21. Türk Diyabet Vakfı Diyabet Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2018. 2018:25-34.
22. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, et al. *Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: nutrition intervention*.
23. 5. *Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes care. 2019;42(Suppl 1):S46-s60.*
24. De Feo P, Di Loreto C, Ranchelli A, Fatone C, Gambelunghe G, Lucidi P, et al. *Exercise and diabetes. Acta bio-medica : Atenei Parmensis. 2006;77 Suppl 1:14-7.*
25. *TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2018;77-88.*
26. Nathan DM, Buse JB. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care 2008;31(1):173-175.*
27. <http://www.reaktifhipoglisemi.com/Tr/content3.asp?m1=1&m2=3&m3=120> Erişim Tarihi: 11.03.2019.
28. *TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2018;88-96.*
29. *Circadian blood pressure rhythm as a possible key target of SGLT2 inhibitors used for the treatment of Type 2 diabetes Kouichi Tamura, Hiromichi Wakui, Kengo Azushima, Kazushi Uneda and Satoshi Umemura Hypertension Research advance online publication, 2016.*
30. Ito M, Tanaka T. *The Anticipated Renoprotective Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors Intern Med. 2018 Aug 1; 57(15): 2105–2114. Published online 2018 Feb 28 .*
31. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. *SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. Diabetes Care 2016;39(Suppl. 2):S165–S171 | DOI: 10.2337/dcS15-3006 .*
32. Heerspink HJ, Johnsson E, Gause-Nilsson I, Cain VA, Sjöström CD. *Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers. Diabetes Obes Metab. 2016 Jun; 18(6):590-597. .*
33. *Cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors are possibly associated with normalization of the circadian rhythm of blood pressure Hypertension Research advance online publication, 19 January 2017.*
34. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et. al. *Heart disease and stroke statistics--2011.*
35. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M. ve ark., 2007 *ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertensio.*

36. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et. al. Heart disease and stroke statistic update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011, 123.
37. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L et. al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96-104.
38. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and.
39. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2008;26:1290-9 .
40. Segura J, Banegas JR, Ruilope LM. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in Daily clinical practice: data from the Spanish ABPM registry. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41:30-6.
41. Williams B, Mancia G, Spiering W. et. al. 2018 ESH/ESC Guidelines Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021-3104.
42. Head GA, Mihailidou AS, Duggan KA, Beilin LJ, Berry N, et. al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:c1104.
43. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, et. al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7;1.
44. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, et. al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1219-29.
45. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919-1927.
46. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57:3-10.
47. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure 39 measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1).
48. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et. al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014 Jul;32(7):1359-66.
49. Komşuoğlu B, Ural E, Ural D. Klinik Kardiyoloji. Birinci basım. Nobel Yayınları.
50. Kario K. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nature reviews. Nephrology*. 2013;9:726-738.
51. Victor RG, Libby P. Systemic Hypertension. Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Philadelphia, Pa:19103-2899; 2018.

52. *TEMED Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, 2018 s;37.
53. Radaideh A-RM, Mo MKN, Amari FL, Bateiha AE, El-Khateeb MPMS, Naser PAS, et al. *diabetes mellitus in Jordan. Saudi Med J.* 2004;25(8):1046-50.
54. Khalaf KM, Khudhair MS, Ashor AW. *Vitamin B12 status and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association.* 2019;69(Suppl 3)(8):S40-s4.
55. *World Health Organization – Diabetes country profiles.* 2016.
56. Elif Turan, Bülent Savut *Diyabeti Olan Hastalarda Bel Çevresi ve Boyun Çevresinin; Glukoz, HbA1c Lipid Parametreleri Arasındaki İlişki, Bozok Tıp Dergisi, Cilt 5 ,Sayı 2, 2015.*
57. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. *Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. Diabetes care.* 2012;35(7):147.
58. De Sereday M, Gonzalez C, Giorgini D, De Loredo L, Braguinsky J, Cobeñas C, et al. *Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. Diabetes & metabolism.* 2004;30(4):335-9.
59. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman M, Drexel H. *Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 2017.
60. Dziuba J, Alperin P, Racketa J, Illoeje U, Goswami D, Hardy E, et al. *Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes. Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2014;16(7):628-35.
61. Cha S-A, Park Y-M, Yun J-S, Lim T-S, Song K-H, Yoo K-D, et al. *A comparison of effects of DPP-4 inhibitor and SGLT2 inhibitor on lipid profile in patients with type 2 diabetes. Lipids in health and disease.* 2017;16(1):58.
62. Bays HE, Sartipy P, Xu J, Sjöström CD, Underberg JA. *Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels. Journal of clinical lipidology.* 2017;11(2):450-8.
63. Luconi M, Raimondi L, Di Franco A, Mannucci E. *Which is the main molecular target responsible for the cardiovascular benefits in the EMPA-REG OUTCOME trials Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2016;26(12):1071-8.
64. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson P-A, Johansson L, Kvarnström M, Moris L, et al. *Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: Diabetologia.* 2018;61(9):1923-34.
65. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. *Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes care.* 2009;32(4):650-7.
66. Yoshimoto T, Furuki T, Kobori H, Miyakawa M, Imachi H, Murao K, et al. *Effects of sodium glucose cotransporter2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. Journal of Investigative Medicine.* 2017;65(7):1057.

67. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al (2016) Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375: 323–334.
68. Merlin C. Thomas, David Z. I. Cherney. *The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure* 2018.
69. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31-39. .
70. Aroor AR, Das NA, Carpenter AJ, et al. Glycemic control by the SGLT2 inhibitor empagliflozin decreases aortic stiffness, renal resistivity index and kidney injury. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:108.
71. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. (2016) Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 18:783–794.
72. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 330–339.
73. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucoseregulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 853–862.
74. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2009) 32:650–7.
75. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38: 420–428.
76. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on reninangiotensin system blockade. *Blood Press*. 2016;25:93–103.
77. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin vs. placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 211–220.
78. Mori H, Okada Y, Kawaguchi M, Tanaka Y. A case of type 2 diabetes with a change from a non-dipper to a dipper blood pressure pattern by dapagliflozin. *J UOEH* 2016; 38:149–153.
79. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:pil:e004007.
80. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:pil:e005686.
81. Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. Mechanisms of blood pressure reduction with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17: 1581–1583.

82. *Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB.* Effects of sodium-glucose co transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8:262–75 e9.
83. *Sakai S, Kaku K, Seino Y, Inagaki N, Haneda M, Sasaki T, et al.* Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified according to baseline body mass index: pooled analysis of data from 52-week phase III trials. *Clin Ther.* (2016) 38:843–62.e9.
84. *William L. Baker, PharmD; Leo F. Buckley, PharmD; Michael S. Kelly, PharmD;.* Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005686.
85. *C David Sjöström, Peter Johansson, Agata Ptaszynska, Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes; 2015.*
86. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
87. *M. V. Karg, A. Bosch, D. Kannenkeril, K. Striepe, C. Ott, M. P. Schneider, F. Boemke-Zelch, P. Linz, A. M. Nagel, J. Titze, M. Uder and R. E. Schmieder-Karg et al .* SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:5.
88. *Bailey CJ, Gross JL, Bastone L et al.* Dapagliflozin as an add-on to metformin lowers hyperglycaemia in type 2 diabetes patients inadequately controlled with metformin alone. *Diabetologia* 2009; 52 (Suppl 1): S76.
89. *Blonde L, Stenlof K, Fung A, Xie J, Canovatchel W, Meininger G.* Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. *Postgrad Med* 2016; 128: 371–380.

## 8. EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Kararı



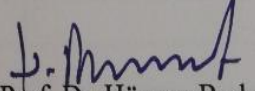
T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Şehir Hastanesi  
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-19-182

182-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Genel Dahiliye Kliniği’nden “Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Sodyum Glukoz co-transporter 2 (SGLT2) İnhibitörlerinin Sirkadiyen Kan Basıncı Ritmine Etkisi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

16/01/2020

  
Prof. Dr. Hürrem Bodur  
Etik Kurul Başkanı

## Ek-2: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kararı



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre çalışma ile ilgili kayıtların tamamının çalışmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

| Dokümanın Adı                       | Tarih      | Versiyon No |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| Protokol                            | 16.01.2020 | 3.0         |
| Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | 16.01.2020 | 3.0         |
| Olgu Rapor Formu                    | 16.01.2020 | 3.0         |
| Bütçe                               | 08.05.2020 | -           |
| Etik Kurul Kararı                   | 25.06.2020 | E1/182/2019 |

İlgi (a) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Çalışma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

**İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.**

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT  
Kurum Başkanı a.  
Daire Başkanı

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### 1.Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ayşenur KARAHAN  
Doğum yeri ve tarihi : Mersin-1991  
Uyruğu : T.C  
Medeni durumu : Evli  
İletişim adresi ve telefonu : Bağlıca Mah.1333 sk. Bağlıköy sitesi daire:24  
Etimesgut/ANKARA  
Tel : 0506 052 23 41  
Mail adresi : a.meteris@hotmail.com  
Yabancı dili : İngilizce

### II- Eğitimi

Bozyazı İlköğretim Okulu (1997-2005)  
Mersin Fen Lisesi (2005-2009)  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

### III- Ünvanları

2016 - asistan doktor

### IV- Mesleki Deneyimi

Mersin Bozyazı Devlet Hastanesi (2015-2016)  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2016-2019)  
Ankara Şehir Hastanesi (2019-halen)

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği