

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Dapagliflozin Kullanan Diyabetik Hastalarda Serum Elektrolit Değerlerinin 6 Aylık Değişimini Gösteren Tek Merkez Gerçek Klinik Deneyim Verileri

Murat ÇALAPKULU<sup>1</sup>, Soner CANDER<sup>2</sup>, Özen ÖZ GÜL<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Dapagliflozin, SGLT-2 inhibisyonu ile üriner glukoz atılımını artırarak etki gösteren yeni bir grup antidiyabetik ilaçtır. Dapagliflozinin klinik uygulamaya girdikten sonra gerçek yaşam verilerinin değerlendirilmesi önemli bir durumdur. Çalışmamızda, tek merkezde takip edilen hastalarda dapagliflozinin elektrolit değerleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya 45-80 yaş arası, vücut kitle indeksi > 20 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c düzeyi %6,5 ile %13 arasında olan 31 tip 2 diyabet hastası dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi başladıktan sonra üçüncü ve altıncı ayda olmak üzere toplamda 3 retrospektif muayene verisi kaydedilerek değerlendirme yapıldı. Dapagliflozin tedavisi ile sodyum düzeyinde, üçüncü ayın sonunda 0,29 mEq/L ve altıncı ayında 0,90 mEq/L azalma saptandı. Potasyum düzeyinde üçüncü ve altıncı aylarda sırasıyla 0,17 mEq/L ve 0,11 mEq/L azalma saptandı. Kalsiyum düzeyinde üçüncü ve altıncı aylarda sırasıyla 0,1 mg/dl ve 0,04 mg/dl azalma saptandı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda sodyum, kalsiyum ve potasyum değerlerinde üçüncü ve altıncı ayda gözlenen azalmaların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı. Literatür tarandığı zaman da dapagliflozin tedavisi sırasında sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan değişiklikler izlenmiş olduğu görüldü. Bu da bizim çalışmamızla tutarlılık göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** SGLT-2. Sodyum. Potasyum. Kalsiyum. Diyabetes mellitus. Dapagliflozin.

**Serum Electrolyte Values of Type 2 Diabetic Patients During Dapagliflozin Treatment: Actual Clinical Experience Data for Six Months From A Single Center**

### ABSTRACT

Dapagliflozin is a new group of oral antidiabetic drug that acts by increasing urinary glucose excretion via inhibiting SGLT-2 receptors. With numerous controlled experimental studies of dapagliflozin, evaluation of real-life data after entry into clinical practice is an important condition. In our study, the effects of dapagliflozin on serum electrolyte values were investigated retrospectively as real life data. A total of thirty-one type 2 diabetic patients with HbA1c level between 6.5% and 13%, between the ages of 45-80 years and whose body mass index (BMI) was > 20 kg/m<sup>2</sup> were enrolled in the study. Three retrospective examination, one before treatment and others after three and six months of treatment were recorded. Data were evaluated as before treatment and post-treatment third and sixth month. Dapagliflozin reduced sodium levels by 0.29 mEq/L at 3 months and 0.90 mEq/L at 6 months. Potassium level decreased 0.17 meq / lt in the third month and 0.11 meq / lt in the sixth month, calcium level decreased 0.1 mg/dl in the third month and 0.04 mg/dl in the sixth month. As a result of the statistical analysis, it was determined that the decreases in sodium, calcium and potassium values in the third and sixth months were not statistically significant. Studies have shown that there is no significant change in sodium, potassium and calcium levels during dapagliflozin treatment. As a result of our research, the changes observed in the serum electrolyte values were similar to the literature.

**Key Words:** SGLT-2. Sodium. Calcium. Potassium. Diabetes mellitus. Dapagliflozin.

Geliş Tarihi: 14 Temmuz 2018  
Kabul Tarihi: 25 Ekim 2018

Dr. Murat ÇALAPKULU  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Görükle, Bursa.  
Tel.: 0506 611 01 16  
E-posta: calapkulumurat89@gmail.com

Diabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği, insülinin etkilediği dokulardaki defektler ya da her ikisi nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinleri yeterince kullanamadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır<sup>1</sup>. Avrupa'da 20-79 yaş arasındaki diyabet prevalansının 2017 yılında %8,8 iken 2045 yılında %10,2 olacağı tahmin edilmektedir<sup>2</sup>. Tip 2 diyabetliler, tüm diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır<sup>3</sup>. Kilo kaybı, egzersiz, diyet kısıtlamaları gibi yaşam tarzı değişiklikleri Tip 2 DM hastalarının baş-

langıç tedavisinde yer alır. Yaşam tarzı değişiklikleri hastaların çoğunda yeterli olmaz ve farmakoterapi gerekir<sup>4</sup>.

Böbrekler glukoneogenez yoluyla glukoz üreterek ve plazmadan süzülen glukozu reabsorbe ederek vücut glukozunu yükseltir<sup>5</sup>. Glukoz reabsorpsiyonunun %90'undan proksimal tübüllerde bulunan sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) reseptörü sorumludur<sup>6</sup>. SGLT-2'nin inhibe edilmesi glukozun böbreklerden geri emilimini azaltır ve idrar ile glukoz atılmasını artırarak plazma glukoz düzeyinin azalmasını sağlar<sup>7</sup>. Dapagliflozin, 2012 yılında Avrupa Birliği'nde, 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabet tedavisinde kullanılması için onaylanmış olan ilk SGLT-2 inhibitörü ilaçtır<sup>8</sup>. Özellikle aşırı kilolu ya da obez diyabetik hastaların tedavilerinde kilo kaybettirici özelliği olmasından dolayı fayda sağlamaktadır. Bu yararlarının yanında SGLT-2 inhibisyonu ile idrarla artan glukoz atımı osmotik diürece neden olmaktadır. Osmotik diürez nedeniyle hastalarda intravasküler hacim kaybı meydana gelmekte ve bu durum elektrolit bozukluğuna zemin hazırlayabilmektedir. Ayrıca diyabetik hastaların bazıları eşlik eden böbrek yetmezliği, antihipertansif tedaviler (angiotensin converting enzim inhibitörleri, angiotensin II reseptör blokerleri, tiazid grubu diüretikler) nedeniyle hiperkalemi ve hiperkalsemiye yatkın olabilirler. Bu nedenle bir SGLT-2 inhibitörü olan dapagliflozinin serum elektrolit değerleri üzerine etkisi önem arz etmektedir

Bu çalışmada, dapagliflozin kullanan hastaların elektrolit değerlerinde saptanan değişimler retrospektif olarak değerlendirildi. Verileri tek merkezli gerçek yaşam çalışması verileri olarak elektronik dosyalar taranarak toplandı ve hastaların üçüncü ve altıncı aydaki takipleri değerlendirildi. Literatür incelendiği zaman dapagliflozin kullanımı ile ilgili az sayıda gerçek yaşam verisi ile yapılan çalışma olduğu görüldü. Bu çalışmanın diyabet tedavisinde dapagliflozin kullanımının serum elektrolit değerleri üzerindeki değişimler hakkında fikir vermesi ve literatüre katkı sunması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'ne Eylül 2016 – Kasım 2017 tarihleri arasında izlenen ve ilk defa dapagliflozin kullanan tip 2 DM hastaları dahil edildi. Çalışmamızda 78 dosya retrospektif olarak tarandı. İlaç başlamadan önce, ilaç başladıktan sonra 3. ay ve 6. ay takibi olan ve değerlendirilen verileri mevcut bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya 22 kadın 9 erkek olmak üzere toplam 31 hasta alındı. Hastalara ait veriler dosyaları detaylı olarak incelenerek elde edildi. Hipertansiyon varlığı, hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar dosyalar ayrıntılı

incelenerek kaydedildi. Hastaların 7 tanesi 5 seneden fazla süredir antihipertansif tedavi olarak diüretik almakta olup dapagliflozin başlamadan önce elektrolit bozukluğu mevcut değildi. Elektrolit değerleri için uygun laboratuvarlarda ölçülmüş olan sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeyleri kaydedildi. Hastaların dapagliflozin kullanmadan önce, üçüncü ay ve altıncı ay değerlerinden 0-3 aylık ve 0-6 aylık değişimler hesaplandı.

## İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için üniversitemiz network ağından ulaşılabilen SPSS for Windows, versiyon 23 (IBM Corporation, New York, United States) uygulama-istatistiksel analiz programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılım varsayımının sağlanması durumuna göre bağımsız gruplarda bağımsız örneklem T testi istatistiği veya Mann Whitney U varyans analizi testi kullanıldı. Bağımlı gruplarda numerik verileri karşılaştırmak için normal dağılım varsayımının sağlanması durumuna göre bağımlı örneklem T testi veya Wilcoxon testi kullanıldı. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler (sodyum, potasyum, kalsiyum, kilo gibi) için verilerin dağılım yapısına göre ortalama (+/- standart sapma) ya da median (min-max), kategorik değişkenler (cinsiyet gibi) içinse sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi. Anlamlılık düzeyi olarak p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

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

Tablo-I'de dapagliflozin başlanan hastalarda araştırılan parametrelere ait bazal karakteristikler ve ortalamaların kadın ve erkeklerdeki dağılımları aynı tabloda gösterilmektedir. Tablo-II ve tablo-III' de dapagliflozin başlanması sonrasında hastaların üçüncü ve altıncı ay değerleri ile birlikte üç ve altı aylık ortalama farklar verilmiştir. Dapagliflozin başladıktan sonra hastaların sodyum düzeyinde üçüncü ayın sonunda 0,29 mEq/L ve altıncı ayında 0,90 mEq/L azalma saptanmıştır. Potasyum düzeyinde üçüncü ve altıncı aylarda

## Dapagliflozin ile Serum Elektrolitleri

sırasıyla 0,17 mEq/L ve 0,11 mEq/L azalma saptanmıştır. Kalsiyum düzeyinde üçüncü ve altıncı aylarda sırasıyla 0,1 mg/dl ve 0,04 mg/dl azalma saptanmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda sodyum, kalsiyum ve potasyum değerlerinde üçüncü ve altıncı ayda gözlenen azalmaların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır.

**Tablo I:** Parametrelerin ilaç başlamadan önceki ortalama değerleri

	Tüm hastalar	Erkek	Kadın
Yaş	57,39 (±9,2)	60,2 (±10)	56,2 (±8,9)
Potasyum	4,74 (±0,46)	4,7 (±0,37)	4,7 (±0,5)
Kalsiyum	9,46 (±0,39)	9,5 (±0,39)	9,4 (±0,4)
Sodyum	138,74(±2,04)	139,78(±1,39)	138,32(±2,1)

**Tablo II:** Parametrelerin 3 aylık değişimi

	0. Ay	3. Ay	p	0-3 Aylık değişim
Potasyum	4,74 (±0,46)	4,56 (±0,42)	0,053	-0,17 (±0,49)
Kalsiyum	9,46 (±0,39)	9,3 (±0,29)	0,148	-0,1 (±0,38)
Sodyum	138,74(±2,04)	139,03 (±2,1)	0,58	-0,29(±2,9)

**Tablo III:** Parametrelerin 6 aylık değişimi

	0. Ay	6. Ay	p	0-6 Aylık değişim
Potasyum	4,74 (±0,46)	4,6 (±0,32)	0,17	-0,11 (±0,44)
Kalsiyum	9,46 (±0,39)	9,51 (±0,34)	0,52	-0,04 (±0,39)
Sodyum	138,74(±2,04)	139,65(±2,3)	0,07	-0,90(±2,6)

Tablo-IV'de dapagliflozin kullanan hastaların üçüncü ve altıncı ayda serum elektrolit düzeylerinde gözlenen ortalama değişimleri 55 yaş altında ya da üstünde olması, cinsiyeti, hastalık süresi, hipertansiyon olup olmaması ve insülin tedavisi alıp almamasına göre gruplandırılarak karşılaştırılması verilmiştir. İnsülin tedavisi alan hastalarda altı ay sonunda potasyum değerinde 0,2 mEq/L (±0,43) artış saptanırken insülin tedavisi almayanlarda 0,22 mEq/L (±0,4) azalma saptandı. Bu sonuç üçüncü ve altıncı ayda gözlenen potasyum düzeyindeki değişimler (tablo-I ve tablo-II) anlamlı saptanmadığı için tarafımızca anlamlı bulunmadı.

## Tartışma

Glukoz geri emiliminin %90'ından proksimal tübülde bulunan SGLT-2 reseptörü sorumludur<sup>6</sup>. Dapagliflozin SGLT-2 molekülünü inhibe ederek insülin salınımından bağımsız olarak kan şekerini düşürür<sup>7</sup>. Bu çalışmanın amacı diyabet tedavisinde kullanılan dapagliflozin molekülünün serum elektrolit düzeylerine etkisini araştırmaktır. Bu nedenle dapagliflozin kullanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi başlandıktan sonra üçüncü ve altıncı ayda olmak üzere toplamda 3 retrospektif muayene verisi kaydedildi ve elektrolit düzeylerinde gözlenen değişimler hesaplandı.

Literatür değerlendirildiği zaman, dapagliflozin ile yapılan çalışmaların çoğunda hastaların ortalama yaşları 50 ile 63 arasında değişmekte olup bizim çalışmamıza katılan hastaların ortalama yaşı ile uyumluydu.<sup>9-16</sup>

**Tablo IV:** Elektrolit değerlerinin 3. ve 6. aydaki değişimleri

		Sodyum	Sodyum	Potasyum	Potasyum	Kalsiyum	Kalsiyum
		0-3.ay değişim	0-6.ay değişim	0-3.ay değişim	0-6.ay değişim	0-3.ay değişim	0-6.ay değişim
YAŞ	<55	0,66(±3,4)	1,13(±2,79)	-0,09(±0,52)	0,01(±0,42)	0,02(±0,4)	0,12(±0,38)
	≥55	-0,06(±2,29)	0,68(±2,62)	-0,26(±0,46)	-0,23(±0,4)	-0,21(±0,3)	-0,03(±0,3)
	p	0,49	0,65	0,34	0,12	0,08	0,26
CİNSİYET	E	-0,77(±2,4)	0,44(±1,81)	-0,31(±0,22)	0(±0,3)	-0,2(±0,23)	-0,03(±0,2)
	K	0,72(±3,02)	1,09(±2,97)	-0,12(±0,56)	-0,15(±0,4)	-0,06(±0,4)	0,07(±0,43)
	p	0,19	0,55	0,18	0,38	0,38	0,48
DİYABET SÜRESİ	<10	0,5(±3,1)	1,21(±2,99)	-0,18(±0,46)	0,005(±0,4)	0,03(±0,44)	0,1(±0,4)
	≥10	0,11(±2,8)	0,64(±2,44)	-0,17(±0,53)	-0,2(±0,4)	-0,2(±0,29)	-0,005(±0,3)
	p	0,72	0,56	0,96	0,19	0,06	0,43
HT	var	0,47(±3,2)	0,88(±2,64)	-0,1(±0,53)	-0,12(±0,4)	-0,08(±0,3)	0,05(±0,48)
	yok	0,07(±2,52)	0,92(±2,81)	-0,27(±0,44)	-0,09(±0,5)	-0,12(±0,4)	0,03(±0,26)
	p	0,71	0,96	0,36	0,87	0,74	0,9
İNSÜLİN TEDAVİSİ	var	0,25(±3,73)	0,75(±3,77)	-0,88(±0,57)	0,2(±0,43)	-0,05(±0,5)	0,12(±0,48)
	yok	0,30(±2,67)	0,95(±2,28)	-0,21(±0,47)	-0,22(±0,4)	-0,12(±0,3)	0,017(±0,3)
	p	0,96	0,85	0,55	0,01	0,65	0,51

HT: Hipertansiyon

List ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, dapagliflozin başlamadan önce sodyum değeri 137,6 ( $\pm$ 1,9) mEq/L olan denekleri ilaç başlandıktan 12 hafta sonra tekrar değerlendirilmişler ve sodyum düzeyinin 0,15 ( $\pm$ 0,06) mEq/L azaldığını saptamışlardır<sup>17</sup>. Aynı çalışmada ilaç başlanmadan önce kalsiyum değerini 9,3 ( $\pm$ 0,4) mg/dl olarak saptarken 12 hafta sonra tekrar değerlendirdiklerinde 0,12 ( $\pm$  0,44) mg/dl azaldığı saptamışlar ama bu değişimleri istatistiksel açıdan anlamlı bulmamışlardır<sup>17</sup>. Rosenstock ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diyabet süresi ortalama 5,75 yıl olan ve dapagliflozin kullanmaya başlayan hastaların sodyum düzeyinde 0,7 ( $\pm$ 0,2) mmol/lt değişim saptamışlar ve yine List ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bu değişimi istatistiksel açıdan anlamlı bulmamışlardır<sup>18</sup>. Plasebo kontrollü çalışmalarda sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeyleri başlangıca göre 24. haftada ve 102. haftada değerlendirilmiş ve elektrolit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır<sup>19</sup>. Biz de çalışmamızda sodyum ve kalsiyum düzeylerindeki değişimleri 3. ve 6. ayda değerlendirdik ve gözlediğimiz değişimlerin literatürde yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğunu ve istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını saptadık. Ayrıca sodyum ve kalsiyum düzeylerinde gözlenen değişimleri yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hipertansiyon öyküsü ve insülin kullanımının etkilemediğini saptadık.

List ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dapagliflozin başlamadan önce potasyum değeri ortalama 4,1 mEq/L olan denekleri ilaç başlandıktan 12 hafta sonra tekrar değerlendirmişler ve potasyum değerinin 0,00  $\pm$  0,32 mEq/L değiştiği saptanmışlardır<sup>17</sup>. Bu değişimi istatistiksel açıdan anlamlı kabul etmemişlerdir ( $p=0,88$ )<sup>17</sup>. Rosenstock ve arkadaşları da çalışmalarında dapagliflozin kullanmaya başlayan hastaların potasyum düzeylerini 24 hafta sonra değerlendirmişler ve 0,01 ( $\pm$ 0,04 mmol/L) artış saptanmışlardır ve bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını görmüşlerdir<sup>18</sup>. Yshai Yavin ve arkadaşları 14 randomize, plasebo kontrollü, çift kör tip 2 DM çalışmalarını analiz ettikleri bir çalışmada dapagliflozin kullanımının şiddetli hiperkalemi ya da hipokalemi ile ilişkisi olmadığı göstermişlerdir<sup>20</sup>. On iki klinik çalışmanın birleştirilmiş veri analizinde dapagliflozin tedavisi sonrasında 24. ya da 102. haftada potasyum düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre anlamlı değişiklik gösterilmemiştir<sup>19</sup>. Biz de çalışmamızda tedavi başlamadan önce ortalama potasyum değerini 4,74 mEq/L saptadık ve ilaç kullanımından üç ay sonra 4,56 mEq/L, altı ay sonra 4,6 mEq/L saptadık. Bu değişimleri literatürde yapılan çalışmalar ile benzer şekilde istatistiksel açıdan anlamlı bulmadık. Ayrıca potasyum düzeylerinde gözlenen değişimleri yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve hipertansiyon öyküsünün etkilemediğini saptadık. (Tablo-III'de gösterildiği üzere dapagliflozin kullanan hastalarda 6. ayda saptanan potasyum değişimi istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı için dapagliflozin ile birlikte insülin kullanan hastalar-

da saptanan potasyum değişimi anlamlı kabul edilmedi.)

Sonuç olarak biz çalışmamızda diyabetik hastalarda dapagliflozin kullanımının literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeylerinde olumsuz bir değişikliğe yol açmadığını saptadık. Bu çalışmanın sonucu bize dapagliflozinin klinik pratikte diyabet hastalarının tedavisinde rutin elektrolit takibi yapılmadan güvenli bir şekilde kullanılabilceğini göstermektedir. Bu konuda daha kesin bir sonuca varabilmek için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz

## Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği DM ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu 2017.
2. IDF diabetes atlas - 2017 Atlas [Internet]. [cited 2017 Dec 25]; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>
3. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report, 2014: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014.
4. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan; 32: 193-203.
5. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2009;58(4):773-95.
6. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261(1):32-43.
7. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev* 1994;74(4):993-1026.
8. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(7):669-72.
9. Vivian EM. Dapagliflozin: a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2015;72(5):361-72.
10. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
11. *Diabetes Atlas 3rd Edition*, Brussels, International Diabetes Federation, 2006.
12. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. *Principles of Diabetes Mellitus*. 2002, pp 107-21.
13. Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D. (eds), *Textbook of Type 2 Diabetes*. New York, Martin Dunitz Group 2003. çeviri Ed: Akman AC. I.Baskı. AND Yayıncılık, Düzey Matbaası İstanbul 2004;1-12.
14. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-67, 69-81, 215-17.
15. American Diabetes Association *From Diabetes Care Vol 30, Supplement 1*, 2007.
16. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL, Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. *Type 1 diabetes through the life*

## Dapagliflozin ile Serum Elektrolitleri

- span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37(7):2034–54.
17. 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.
  18. Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, List JF. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care* 2012;35(7):1473–8.
  19. Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, de Bruin TWA, Apantovitch AM, List JF. Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf* 2014;37(10):815–29.
  20. Yavin Y, Mansfield TA, Ptaszynska A, Johnsson K, Parikh S, Johnsson E. Effect of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Potassium Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pooled Analysis. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* 2016;7(1):125–37.

