



T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABET HASTALARINDA DİPEPTİDİLPEPTİDAZ-4 (DPP4)
İNİBİTÖRLERİNİN KULLANIMININ DİYABET KOMPLİKASYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DİLAN AKYEL ATMACA**

ANKARA, 2019



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABET HASTALARINDA DİPEPTİDİLPEPTİDAZ-4 (DPP4)
İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMININ DİYABET KOMPLİKASYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİ

(Proje No: KA19/55)

DR. DİLAN AKYEL ATMACA
(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALTUĞ KUT

ANKARA, 2019

TEŞEKKÜR

Ülkemizde bilime en büyük katkıyı yapan, mesleğimizi icra edebilmemizin önünü açan büyük önder *Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK*'e teşekkürü bir borç bilirim.

Aile Hekimliği ihtisasına başladığım ilk günden beri hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, iyi birer hekim olarak yetişmemiz için her türlü imkanı sağlayan, çok yönlü insanlar olabilmemize olanak tanıyan aynı zamanda tez danışmanım olan Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Altuğ KUT*'a, bilgisi, çözüm odaklı yaklaşım tarzı, tez hazırlık sürecinde sonsuz sabrı ile desteklerini esirgemeyen bir diğer danışmanım *Prof. Dr. M. Ergun ÖKSÜZ*'e, ihtisas süresince beraber çalışma fırsatı yakaladığım için kendimi şanslı saydığım hocalarım *Dr. Öğr.Üyesi Dr. Cihan FİDAN*'a, *Dr. Öğr.Üyesi Dr. Fisun SÖZEN*'e, *Öğr. Gör. Dr. M. Gökhan EMİNSOY*'a, *Uzm. Dr. Funda Salgür*'e sonsuz teşekkür ederim.

Zor koşullarda icra ettiğimiz mesleğimizi çekilir kılan, dostluğu ve yol arkadaşlığına minnettar olduğum *Uzm. Dr. Gamze Kevser Gürsul*'a ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Varlığı ile güven veren, hayat arkadaşım, sevgili eşim *Gökşin ATMACA*'ya,

Evlatları olmaktan her zaman gurur duyduğum, sevgileriyle, fikirleriyle, özgür bir birey olarak beni yetiştiren canım babam *Ecz. İhsan Akyel*'e, canım annem *Nil Akyel*'e ve biricik kardeşim *Hazal Akyel*'e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilan AKYEL ATMACA

Temmuz, 2019

ÖZET

Diyabet, sebep olduğu komplikasyonlar ile mortalite ve morbiditeyi arttıran, yaşam kalitesini düşüren, tedavi maliyetleri yüksek, yüksek prevalansa sahip kronik bir hastalıktır. Diyabet tedavisinin en önemli amaçlarından biri komplikasyonların önlenmesi, geciktirilmesi veya kontrol altında tutulmasıdır. Görece yeni bir ilaç grubu olan, etki mekanizmaları ve komplikasyonlar üzerindeki etkileri hala araştırılmaya devam eden dipeptidil peptidaz 4 enzim inhibitörleri (DPP4 inhibitörleri) tedavide diğerk antidiyabetik ilaçlarla beraber kullanılmaktadır. Bu araştırmada DPP4 inhibitörlerinin diyabet komplikasyonları üzerine olan etkisinin tespit edilmesi amaçlanmaktadır.

Araştırma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniklerine 28.04.2011-31.12.2018 tarihleri arasında başvuran, dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalar arasından örneklem genişliği hesaplanarak 197 hasta ile yürütülmüştür.

DPP4 inhibitörlerinin tedaviye eklendiğı hasta grubunda, insülin kullanan hasta grubuna nazaran diyabete bağı tüm komplikasyonların daha az görüldüğü tespit edilmiştir.

Diyabete bağı komplikasyon oranlarını azalttığı gösterilmiş olan DPP4 inhibitörlerinin birinci basamak sağlık hizmeti veren hekimler tarafından da reçete edilebilmesinin diyabete bağı morbidite oranlarının ve tedavi maliyetlerinin azaltılmasında gerekli bir adım olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabet, DPP4, Komplikasyon

SUMMARY

Diabetes is a chronic disease that increases mortality and morbidity with its complications, decreases the quality of life and has considerable treatment costs and a high prevalence. One of the most significant goals of diabetes treatment is to prevent, delay or control its complications. Dipeptidyl peptidase 4 enzyme inhibitors (DPP4 inhibitors), which is a relatively new drug category and whose effects on the mechanisms of action and complications are still being investigated, are used together with other antidiabetic drugs. This study aims to investigate the effect of DPP4 inhibitors on diabetes complications.

This study was carried out with 197 patients admitted to the Endocrinology outpatient clinics of Başkent University, Faculty of Medicine between 28/04/2011 and 31/12/2018 by calculating the sample size.

The results revealed that all diabetic complications were less common in the patient group where DPP4 inhibitors were added to the treatment compared to the insulin group.

It is thought that DPP4 inhibitors, found to reduce the rate of diabetes-related complications, can also be prescribed by primary health care physicians, which is a necessary step in reducing diabetes-related morbidity rates and treatment costs.

Key words: Diabetes, DPP4, complication

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetin Tanımı	3
2.2. Diyabetin Epidemiyolojisi	3
2.3. Diyabetin Tanısı	4
2.4. Diyabetin Sınıflaması	6
2.4.1. Prediyabet	6
2.4.2. Diyabetin Etiyolojik Sınıflaması	6
2.5. Tarama	6
2.6. Diyabet Komplikasyonları.....	8
2.6.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları	11
2.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz	11
2.6.1.2. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)	12
2.6.1.3. Laktik Asidoz	13
2.6.1.4 Hipoglisemi	13
2.6.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	14
2.6.2.1. Kardiyovasküler (KV) Risk.....	14
2.6.2.1.1. Risk Faktörleri	14
2.6.2.1.2. KV Koruma	15
2.6.2.2. Diyabetik Retinopati.....	16
2.6.2.3. Diyabetik Nefropati	17
2.6.2.4. Diyabetik Nöropati	19
2.6.2.4.1. Periferik Nöropati	19

2.6.2.4.1.1. Distal Polinöropati.....	19
2.6.2.4.1.2. Fokal Nöropati.....	20
2.6.2.4.2. Otonom Nöropati.....	20
2.6.2.5. Diyabetik Ayak.....	22
2.7. Diyabet Tedavisi.....	22
2.7.1. Oral Antidiyabetik ve İnsülinomimetik İlaçlar.....	22
2.7.1.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar.....	23
2.7.1.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar.....	23
2.7.1.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri.....	24
2.7.1.4. İnsülinomimetik İlaçlar.....	24
2.7.1.5. Sodyum Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri.....	27
2.7.2. İnsülin Tedavisi.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Araştırmanın Amacı.....	30
3.2. Araştırma Projesi.....	30
3.3. Araştırma Evreni ve Evrenin Tanımlanması.....	30
3.3.1. Araştırmaya Kabul Kriterleri.....	30
3.3.2. Araştırmanın tipi.....	31
3.3.3. Araştırmanın Örnekleme.....	31
3.3.4. Araştırmanın Veri Kaynakları.....	33
3.3.5. Araştırmanın Süresi.....	34
3.4. İstatistik.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri.....	36
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR DİZİNİ

DPP4	Dipeptidil peptidaz 4
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
TURDEP-2	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
TECOS	Sitagliptin'in Kardiyovasküler Sonuçlarını Değerlendirme Çalışması (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
ADA	Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
APG	Açlık Plazma Glukozu
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
A1C	Hemoglobin A _{1c} (HbA _{1c})
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired Fasting Glucose-IFG)
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired Glucose Tolerance-IGT)
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
BMI	Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)
SGA	Düşük Doğum Ağırlıklı (Small for Gestational Age)
IDMPS	Uluslararası Diyabet Tedavi Pratikleri Kayıt Çalışması (International Diabetes Management Practices Study)
DCCT	Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial)
UKPDS	İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (The United Kingdom Prospective Diabetes Study)
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
HHD	Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
IO HAT	Uluslararası Hipoglisemi Değerlendirme Aracı Çalışması (The International Operations Hypoglycemia Assessment Tool)
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KAH	Koroner Arter Hastalığı
AKS	Akut Koroner Sendromlar
EKG	Elektrokardiyografi

ADVANCE	Diyabet ve Vasküler Hastalıkta Eylem: Preteraks ve Diamicron-MR Kontrollü Değerlendirme (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation)
ACCORD	Diyabette Kardiyovasküler Riski Kontrol Etme Eylemi (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)
WESDR	Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy)
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
ESRD	End Stage Renal Disease
RENAAL	Tip2 diyabet Hastalarında Son Dönem Böbrek Yetmezliği Gelişme Riski ve Nefropati (The Risk Of Developing End-Stage Renal Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Nephropathy: The RENAAL Study)
eGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EASD	Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (European Association for the Study of Diabetes)
SU	Sulfonilüre
GLN	Glinid
TZD	Tiazolidindion
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptit-1 (Glucagon Like Peptide-1)
GIP	Glukoza Bağlı İnsülinotropik Peptit (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
FDA	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (The U.S. Food and Drug Administration)
PND	Paroksizmal Nokturnal Dispne
SQL	Yapılandırılmış Sorgu Dili (Structured Query Language)
IBM	Uluslararası İş Makineleri (International Business Machines)
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences)
GATA	Gülhane Askeri Tıp Akademisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. DM ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri	5
Tablo 2. Türkiye’de Tip2 Diyabet’in Komplikasyonlarının Görülme Sıklığı.....	11
Tablo 3. İnsülinlerin Sınıflandırılması	28
Tablo 4. Çalışma Takvimi, Haziran 2018 – Temmuz 2019	34
Tablo 5. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların İlaç Kullanım Durumlarının Cinsiyete Göre Dağılımı	36
Tablo 6. İnsülin ve PP4 İnhibitörü Kullanan Hastaların Etken Maddeye Göre Dağılımları	37
Tablo 7. Sadece İnsülin Kullanan Hastaların Etken Maddeye Göre Dağılımları	38
Tablo 8. Tüm Hasta Grubunda Komplikasyon Görülme Yüzdeleri	38
Tablo 9. Komplikasyon Görülen Hastaların İnsülin ve DPP4 İnhibitörü/İnsülin Kullanan Hastalar Arasında Dağılım Yüzdeleri	40
Tablo 10. İnsülin ve DPP4 İnhibitörü Kullanan Grupta DPP4 İnhibitörü Başlangıç Tarihinden İtibaren İlk 90 Gün İçinde Komplikasyon Gelişen Hastaların Dağılımları	41
Tablo 11. İnsülin ve DPP4 İnhibitörü Kullanan Grupta (DPP4 İnhibitörü Başlangıç Tarihinden İtibaren İlk 90 Günden Sonra) ve İnsülin Kullanan Grupta Komplikasyon Gelişen Hastaların Dağılımı	42
Tablo 12. İnsülin ve DPP4 İnhibitörü Kullanan Grupta (DPP4 İnhibitörü Başlangıç Tarihinden İtibaren İlk 90 Günden Sonra) ve İnsülin Kullanan Grupta Komplikasyonlar Ortaya Çıktığında Diyabetin Süresi ve İlaç Kullanım Süresi	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Küresel İlk 10 Ölüm Sebebi (WHO Top Ten Causes of Death)	9
Şekil 2. Diyabet Hastalık Süresi ve Diyabet Komplikasyonları Görülme Yüzdesi (IDMPS)	10
Şekil 3. Monofilaman Testi	20
Şekil 4. DPP4 Enziminin Etkisi	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Giderek artan prevalansı ile diyabet tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (International Diabetes Federation, IDF) 2017 verilerine göre dünyadaki diyabetli hasta sayısı 424,9 milyondur ve bu sayının 2045 yılında 628,6 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (2). Diyabetin global prevalansı 1980'de %4,7 iken 2014'de %8.5'e yükselmiştir. 2010 yılında tamamlanan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-2)' Türkiye'de diyabet prevalansının %13,7 olduğunu belirtmektedir (3,4).

Diyabet, tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 7. sırada yer almaktadır (5). 2012 yılında tüm dünyada 3,7 milyon insanın diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği rapor edilmiştir (1).

Diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar akut ve kronik olarak sınıflanabilir. Akut komplikasyonlar hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar koma, laktik asidozdur. Kronik mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, nöropati, ve retinopati iken, makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardır (6). Türkiye'de diyabet komplikasyonlarının görülme sıklığı nefropati için %38, nöropati için %47,6, retinopati için %45, koroner arter hastalığı için %25,6, periferik arter hastalığı için ise %4'tür (7-10).

Diyabetin tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri, antidiyabetik ilaçlar ve insülin kullanılır. 2008 yılında kullanılmaya başlanan DPP4 inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin) ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında, bu ajanların kardiyoprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (11). Daha sonra yapılan klinik çalışmalarda bu kardiyoprotektif etki gösterilememiş, hatta kalp yetmezliği riskini arttırdığı tespit edilmiştir (12-14). 2015 yılında yapılan TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) çalışmasında ise sitagliptinin kardiyak olay sayısını arttırmadığı gösterilmiştir (15). Diyabet tanısı almış hastalarda DPP4 inhibitörlerinin kardiyak etkisi halen tam olarak tespit edilmemiş olmakla beraber, kardiyak komplikasyonları azalttığı yönünde görüşler mevcuttur (16).

Bu araştırmada diyabet tedavisinde kullanılan DPP4 inhibitörlerinin diyabetin komplikasyonları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetin Tanımı

Diyabetes mellitus (DM), pankreastan yeterli miktarda insülin salgılanamaması veya salgılanan insülinin etkili kullanılmamasına bağlı oluşan kronik, ciddi bir hastalıktır (1).

İnsülin, pankreastan salgılanan ve glukozun kan akımından hücre içine enerjiye çevrilmek üzere geçişi için gerekli olan hormondur. İnsülin azlığında veya hücrelerin insüline yetersiz yanıt vermesi durumunda, kan glukoz seviyesi artacak yani hiperglisemi oluşacaktır, oluşan bu hiperglisemi diyabetin karakteristik özelliğidir. Hiperglisemi, uzun süre kontrolsüz kalırsa, tüm vücuda zarar verecek ve yaşamı tehdit edecek kardiyovasküler hastalıklara, nefropatiye, nöropatiye ve göz komplikasyonlarına sebep olabilir (2).

2.2. Diyabetin Epidemiyolojisi

Giderek artan prevalansı ile diyabet tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur (1).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2017 verilerine göre dünyadaki diyabetli hasta sayısı 424,9 milyondur ve bu sayının 2045 yılında %48 artarak 628,6 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. 2017 verilerinde diyabetli hasta sayısının 327 milyonunu 20-64 yaş arası kişiler, 98 milyonunu ise 65-79 yaş arası kişiler oluşturmaktadır. Kuzey Amerika'da diyabetli hasta sayısı 46 milyon, Avrupa'da 58 milyon iken Ortadoğu ve Kuzey Afrika'da bu sayı 39 milyondur (2).

Diyabetin global prevalansı 1980'de %4,7 iken 2014'de %8,5'e yükselmiştir. Ülkemizde diyabet ve obezitenin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu gösteren ve 2010 yılında tamamlanan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı'(TURDEP)- II çalışmasına göre Türkiye'de diyabet prevalansı %13,7'dir (3,4).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ, World Health Organisation (WHO)] ile birlikte yayınlamış olduğu 'Türkiye Diyabet Programı 2015-2020' raporuna göre 2035 yılında Türkiye, diyabetli nüfus itibariyle diyabetin dünyada en yüksek olacağı ilk 10 ülke arasına girecektir (17,18).

2.3. Diyabetin Tanısı

Diyabet klinik olarak poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi klasik belirtiler ve/veya hastalığa spesifik nöropati, nefropati, retinopati gibi komplikasyonlar ile ortaya çıkabilir (6).

Diyabetin tanısı, Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin belirlemiş olduğu kriterler ile konmaktadır (19).

Diyabet tanısı konma sürecinde Tablo 1'de görülen değerler aşağıdaki gibi yorumlanır (19,20);

1. Açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dl : En az 8 saatlik tam açlık sonrası
2. Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. Saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl
3. Diyabet semptomları ve ≥ 200 mg/dl rastgele plazma glukoz düzeyi: Günün herhangi bir saatinde öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz değeri, poliüri polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı
4. HbA1C \geq %6.5 (≥ 48 mmol/mol): HbA1C standartize metotlarla ölçülmelidir

Açlık venöz plazma glukoz düzeyinin en az 2 ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması, yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın rastgele venöz plazma glukozunun 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların varlığı ile ve ikinci bir ölçüm ile doğrulama kaydıyla tanı konulabilir (19,20).

Hemoglobin A1C, glikozillenmiş hemoglobindir ve standart yöntemlerle ölçümü ile diyabet tanısı koymada kriter olarak yerini almıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm

laboratuvarların kullandıkları A1C ölçüm yöntemlerinin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır (21).

Tanı için kullanılan oral glukoz tolerans testinde 75 gr glukoz kullanılır ve 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması ile diyabet tanısı konulabilir (22)

Tablo 1. DM ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri*

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

*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (***)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: G

likozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose-IFG), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance-IGT), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.4. Diyabetin Sınıflaması

2.4.1. Prediyabet

Daha önce ‘Sınırdaki Diyabet’, ‘Latent Diyabet’ ya da halk arasında bilinen şekliyle ‘Gizli şeker’ diye anılan BGT ve BAG, artık ‘Prediyabet’ olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir (23).

Tablo 1’de görüleceği üzere, ‘İzole BAG’ için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık ‘İzole BGT’ için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. ‘Kombine BAG + BGT’ olarak bilinen durumda ise hem APG 100-125 mg/dl, hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasındadır. Bu kategori, glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder (23,24).

2.4.2. Diyabetin Etiyolojik Sınıflaması

Diyabet 4 şekilde sınıflanır (25):

1. Tip1 diyabet (pankreasta otoimmün aracılı β hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikliği mevcuttur)
2. Tip2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti mevcuttur)
3. Gestasyonel diyabet (GDM) (Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)
4. Diğer sebeplere bağlı spesifik diyabet tipleri (monogenetik diyabet sendromları, ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet, ilaçların sebep olduğu diyabet gibi)

2.5. Tarama

Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun 2017’de yayınladığı Diyabet Atlası’na göre dünya genelinde 20-79 yaş arası kişilerde tanı konulmamış diyabet oranı tahmini 212.4

milyondur (%50). TURDEP-II çalışmasına göre Türkiye’de diyabet prevalansı %13.7 iken tanı konulmamış diyabet prevalansı %7.5’dir. Yani diyabeti olan her 2 kişiden biri diyabetli olduğunu bilmemektedir. Diyabet tanısının mümkün olduğu kadar erken konulması hastalığın izleminde ve komplikasyonlar ortaya çıkmadan önlenbilmesinde önemlidir (2,3).

Asemptomatik bireylerde diyabet veya prediyabet için tarama kriterleri Amerikan Diyabet Derneği tarafından aşağıdaki şekilde belirlenmiştir (25);

Asemptomatik Yetişkinlerde Diyabet veya Prediyabet İçin Tarama Kriterleri;

1. Kilolu veya obez (Vücut Kitle İndeksi (BMI) ≥ 25 kg/ m²) yetişkinlerde aşağıdaki risk faktörlerinden biri veya daha fazlası mevcutsa tarama düşünülmelidir:
 - Birinci derece akrabalarda diyabet olması
 - Yüksek riskli ırk/etnisite grubuna dahil olmak (örn: Afrikan Amerikan, Latin, Kızılderili, Asyalı Amerikan, Pasifik Adalı)
 - Kardiyovasküler hastalık öyküsü
 - Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg veya hipertansif tedavi alan)
 - HDL kolesterol seviyesi < 35 mg/dL (0,90 mmol/L) ve/veya Trigliserid seviyesi > 250 mg/dL (2,82 mmol/L)
 - Polikistik over sendromu tanılı kadınlar
 - Fiziksel inaktivite
 - İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (örn: ciddi obezite, akantozis nigrikans)
2. Prediyabetli hastalar (A1C ≥ 5.7 [39 mmol/mol], BGT veya BAG) yıllık taranmalıdır.
3. Daha önce GDM tanısı almış kadınlar ömür boyu en az 3 yılda bir taranmalıdır.
4. Diğer tüm hastalar 45 yaşından sonra taranmaya başlanmalıdır.
5. Test sonuçları normal olan hastalar en az 3 yıl aralıklarla yeniden test edilmeli ya da yeni risk faktörlerinin eklenmesi durumunda daha sık taranmalıdır.

Asemptomatik Çocuklarda ve Adölesanlarda Risk Temelli Tip2 Diyabet veya Prediyabet İçin Tarama Kriterleri (25,26);

Kilolu (≥ 85 persentil) veya obez (≥ 95 persentil) gençlerde* veya aşağıdakilerden biri veya daha fazlası olanlarda tarama düşünülmelidir:

- Çocuğun gebeliği süresince annede GDM hikayesi
- Birinci veya ikinci derece yakınlarında Tip2 diyabet öyküsü
- Irk/etnisite (Kızılderili, Afrikan Amerikan, Latin, Asyalı Amerikan, Pasifik Adalı)
- İnsülin direnci veya insülin direnci ile ilişkili durumlara dair belirti olması (Akantozis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu ve düşük doğum ağırlıklı (SGA) doğum)

*Puberte başlangıcından veya 10 yaşından sonra (Hangisi önce başlarsa). Test sonuçlarının normal olması durumunda en az 3 yıl aralıklarla taranmaları veya BMI'da artış olması durumunda daha sık taranmaları önerilir.

Türkiye için tarama kriterlerini içeren Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nun önerileri de ADA önerileriyle örtüşmektedir.

2.6. Diyabet Komplikasyonları

Diyabet komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak olarak sınıflandırılmıştır (6);

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar hiperglisemik durum
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

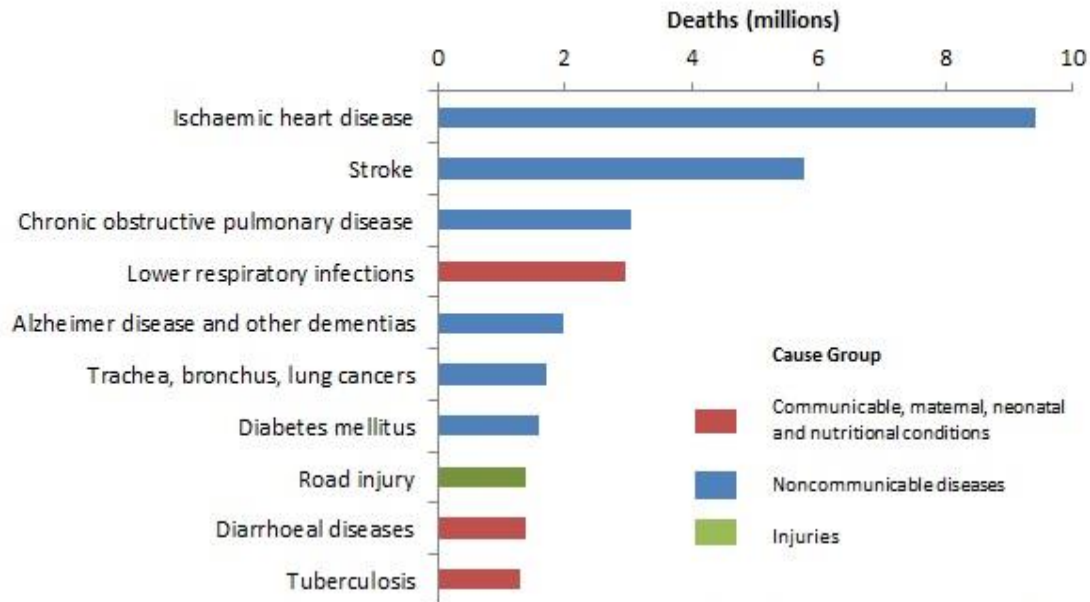
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Diyabetin tüm tipleri, iyi kontrol sağlanamadığında vücutta birçok bölgeyi etkileyen, hastanede yatışa ve erken ölümlere sebebiyet veren komplikasyonlara sebep olabilir. Diyabetli hastalarda yaşamı tehdit eden sağlık sorunlarının görülme riski fazladır ve bu tıbbi bakım maliyetlerini arttıran ve yaşam kalitesini düşüren bir durumdur. Sürekli devam eden kan glukoz seviyesi yüksekliği kalp, göz, böbrek ve sinirleri etkileyen vasküler hasarlara sebep olur. Diyabet kardiyovasküler hastalıkların, körlüğün, böbrek yetmezliğinin ve alt ekstremitte amputasyonların önde gelen sebeplerinden biridir (2). Diyabet komplikasyonları diyabete bağlı ölümlerin artmasına sebebiyet vermektedir.

Top 10 global causes of deaths, 2016



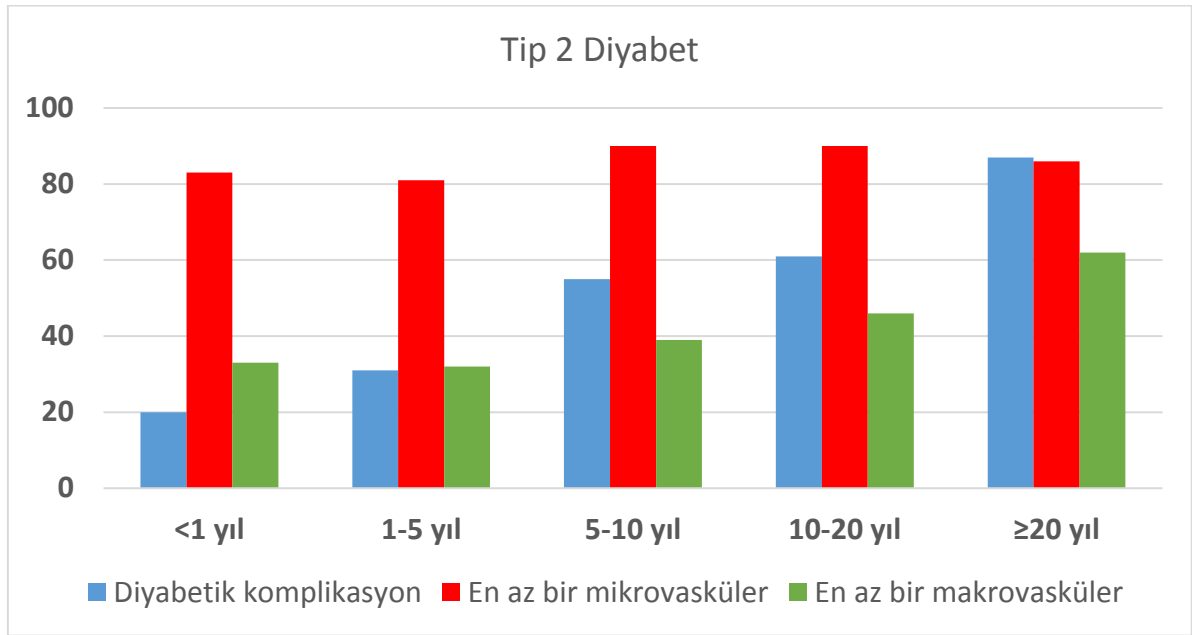
Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

Şekil 1 Küresel İlk 10 Ölüm Sebebi (WHO Top Ten Causes of Death) (5).

Diyabet, tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 7. sırada yer almaktadır (Şekil 1) (5). 2012 yılında tüm dünyada 3,7 milyon insanın diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği rapor edilmiştir (1).

Diyabet hastalarının büyük çoğunluğunda komplikasyonlar gelişir, hatta hastaların %50'sinde tanı anında komplikasyon mevcuttur (27).

2012 yılında tamamlanan Uluslararası Diyabet Tedavi Pratikleri Kayıt Çalışması-Türkiye 5. Dönem Sonuçları (IDMPS-Turkey's 5th Wave Results) Tip2 diyabet hastalarının %49'unda diyabete bağlı komplikasyonlar olduğunu göstermiştir. En az bir komplikasyonu olan Tip2 diyabet hastalarının %88'i mikrovasküler, %43'ü makrovasküler komplikasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Diyabet hastalık süresi ile komplikasyon görülme sıklığı doğru orantılı olarak artmaktadır, ≥ 20 yıl hastalık süresine sahip diyabetlilerin %87'sinde komplikasyon mevcuttur (Şekil 2) (8).



Şekil 2 Diyabet Hastalık Süresi ve Diyabet Komplikasyonları Görülme Yüzdesi (IDMPS)

Diyabet komplikasyonlarını incelemek amacıyla yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan özellikle iki tanesi komplikasyonlar ve tedavi yönetimi açısından başka bir çok çalışmaya öncü olmuştur.

Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ile İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS), komplikasyonları önlemenin temel koşulunun glisemik kontrolü iyileştirmek olduğunu göstermişlerdir. DCCT çalışması Amerika'da Tip1 diyabetlilerle yapılan çok merkezli bir çalışmadır. 1983-1993 yılları arasında geleneksel ve yoğun insülin tedavisi uygulanan iki gruptan oluşan 1441 Tip1 diyabetli hasta, ortalama olarak 6.5 yıl izlenmiştir. Çalışma sonuçları yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta diyabet kontrolünün iyileşmesine bağlı olarak; retinopatide %34-76, nöropatide %60 ve nefropatide %35-56

oranında bir azalmanın olduğunu göstermiştir. DCCT çalışması Tip1 diyabette kan şekeri kontrolü ile kronik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi net olarak açıklamıştır (28).

UKPDS, primer amacı yoğun glisemik kontrol sağlanması ile komplikasyonların insidansı arasındaki ilişkiyi belirlemek olan bir çalışmadır. UKPDS çalışmasında, İngiltere, İskoçya, İskandinavya ve Kuzey İrlanda'daki 23 merkezde 5100 Tip2 diyabet hastası izlenmiş, uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılmıştır. UKPDS çalışmasında da diyabetin yönetimindeki iyileşmeye paralel olarak kronik komplikasyonlarda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın temel sonuçlarında mikrovasküler komplikasyonların genel olarak %25 oranında azaldığı belirlenmiştir. HbA1c'deki %1'lik azalmaya karşılık mikrovasküler komplikasyonların %35, miyokard infarktüsünün %16, diyabete bağlı ölümlerin %21 oranında azaldığı rapor edilmiştir (29).

Tablo 2'de Türkiye'de Tip2 diyabetin komplikasyonlarının görülme sıklığı verilmiştir.

Tablo 2. Türkiye'de Tip2 Diyabet'in Komplikasyonlarının Görülme Sıklığı*

			Prevalans
Kronik	Mikrovasküler	Nefropati	%38,0*
		Nöropati	%47,6*
		Retinopati	%45,0*
	Makrovasküler	Koroner arter hastalığı	%25,6*
		Periferik damar hastalığı	%4,0*

*(7-10)

2.6.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

2.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA), mutlak insülin eksikliğiyle beraber ağır hiperglisemi olması ve bunun sonucunda lipolizin baskılanamamasına bağlı olarak ketonemi ve ketonüri görülmesi ile sonuçlanan, bilinç durumu normalden tam komaya kadar ilerleyebilen akut ve

ağır bir metabolik komplikasyondur. Daha sık olarak Tip1 diyabette görülse de enfeksiyon, travma, ameliyat, diyet sırasında yapılan hatalar nedeniyle Tip2 diyabette de görülebilmektedir. 2008 yılında Kuzey İsvet'te yapılan retrospektif bir çalışmada DKA'nın insidansı 5.9/100.000 hasta olarak bulunmuştur. Bu hastaların %32'si Tip2 diyabet, %68'i Tip1 diyabettir (30).

Serum glukoz düzeyi genellikle 300 mg/dl üzerindedir. Ketonemi, kan asit baz dengesinde bozulma, artmış anyon açığı, dehidratasyon ve eşlik eden lökositoz laboratuvar bulgularında görülebilir (31,32).

2.6.1.2. Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

Hiperozmolar hiperglisemik durum, patogenez olarak diyabetik ketoasidoza benzemekle beraber, DKA'dan farklı olarak plazmada insülin az miktarda da olsa vardır ve dehidratasyon ön plandadır. Mutlak insülin eksikliği olmadığından keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. Laboratuvar olarak plazma glukoz düzeyi 600 mg/dl'nin üzerindedir. Dehidratasyon ve plazma osmolaritesinin yüksek olması nedeniyle hastalarda nörolojik defisitler görülebilir. Genel olarak orta yaşta görülür. Mortalitesi %12-42 arasında değişmektedir (32). 2014 yılında yapılan bir çalışmaya göre diyabetik hastaların, hastaneye yatış sebeplerinin %1'i HHD olarak belirlenmiştir. Rapor edilen mortalite %10-20 arasında bulunmuş ve bu değerin DKA mortalitesine göre 10 kat fazla olduğu belirtilmiştir (33).

DKA ve HHD'de tedavinin hedefleri; dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve ozmolalitesini normal sınırlara getirmek, idrar ve serumdaki keton cisimlerini temizlemek, elektrolit dengesini düzeltmek ve metabolik dekompanse durumun gelişim sürecindeki kolaylaştırıcı faktörleri tanımlamaktır (32).

2.6.1.3. Laktik Asidoz

Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı olarak gelişen, dokulara oksijen dağılımının ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz tablosudur.

Laktik asidoz genellikle metformin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada metformin, sulfonilüre ve diğer antidiyabetik ilaçların laktik asidoz riski araştırılmıştır. Metformin kullanan hastalarda laktik asidoz insidansı 3.3/100.000 hasta yılı, 4.8/100.000 hasta yılı ise sulfonilüre kullanan hastalarda tespit edilmiştir. Laktik asidoz gelişen hastaların çoğunda komorbid durumların eşlik ettiği gözlemlenmiştir (34). Tedavide laktik asidoz oluşumuna sebep olan olayların tespiti ve semptomatik tedavi yaklaşımı önerilmektedir (32).

2.6.1.4 Hipoglisemi

Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlanmasının bir sonucu olarak hipoglisemi görülebilir. Genel olarak hipoglisemi tanısı için 'Whipple triadı' kullanılır. Whipple triadı serum glukoz seviyesinin 50 mg/dl'nin altında olması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesidir. Bazı hastalar serum glukozu 50 mg/dl altına inmeden de semptom hissedebilmektedir. Bu semptomlar, terleme, titreme, bulantı, çarpıntı, baş ağrısı, halsizlik, konuşmada güçlük konfüzyon gibi adrenerjik ve nöroglükopenik semptomlardır. Genellikle insülin kullanan hastalarda fazla doz ilaç kullanılması veya ilaç alımından sonra yetersiz besin alınması ile ortaya çıkmaktadır (35).

Hipoglisemi oluşumundan çoğunlukla ilaçlar sorumlu tutulmaktadır. UKPDS verilerine göre metformin kullanan hastaların %2.4'ünde, sulfonilüre kullananların %3.3'ünde ve insülin kullananların %11.2'sinde tıbbi müdahale ve hastaneye yatışı gerektiren hipoglisemi olmuştur (36).

2017 yılında yayınlanan ve insülin kullanan diyabetik hastalarda hipogliseminin global prevalansını tespit etmeyi amaçlayan IO HAT (The International Operations Hypoglycemia Assessment Tool) çalışmasında, 4 haftalık izlem sonunda Tip2 diyabetli hastaların %95.3'ünde hipoglisemi rapor edilmiştir (37).

Tedavi hipogliseminin düzeltilmesidir (32).

2.6.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

2.6.2.1. Kardiyovasküler (KV) Risk

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip2 diyabetlilerde, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabet hastalarında ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Akut koroner sendromlar (AKS), miyokard infarktüsü öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık aterosklerotik olarak kabul edilmektedir (38). Artmış KVH riski, diyabetin süresi, hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, cinsiyet, pıhtılaşma anomalileri ve diğer faktörlerle ilişkilidir (39).

2.6.2.1.1. Risk Faktörleri

Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabeti olan tüm hastalar KV risk faktörleri açısından (hipertansiyon, dislipidemi, sigara, ailede erken KAH öyküsü ve albuminüri varlığı) yılda bir kez değerlendirilmeli ve gerekiyorsa tedavi edilmelidir (32).

Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmeli ve KV koruma programlarına öncelikli olarak dahil edilmelidir (32):

1. Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥ 50 olan kadın diyabetliler
2. Ayrıca, yaşı 45 olan erkek ve 50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması:
 - Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
 - Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
 - KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)
 - Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol >200 mg dl veya Kan basıncı >180 mmHg)
 - Diyabet süresi uzun (15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler

KAH riski olan hastalar istirahat elektrokardiyo grafi (EKG) ile taranmalıdır.

2.6.2.1.2. KV Koruma

Tip2 diyabette KAH riskini azaltmak için glisemik kontrol sağlanmalı, buna ek olarak yaşam tarzı değişimi, lipid ve kan basıncı kontrolü, antiagregan kullanımı, sigara gibi zararlı etkenlerden uzak durulmasını içeren multifaktöryel yaklaşım tarzı benimsenmelidir (32).

KAH olan diyabetli hastalarda glisemik kontrol hedeflerinin sağlanması önemlidir. Fakat UKPDS çalışmasından elde edilen sonuçlar ışığında başlatılan ve intensif glisemik kontrolün mikro ve makrovasküler hasar üzerine ek yararlarını araştıran ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) çalışmasının ve ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) çalışmasının sonuçlarının ortaya koyduğu üzere Tip2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini azaltmadığını, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceği görülmüştür. Bu sebeple, özellikle ileri yaşta, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri olan ve hipoglisemi riski yüksek Tip2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol hedeflenmemelidir (40,41).

2.6.2.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, kronik yüksek kan glukoz seviyesinin sebep olduğu, retinal kapillerlerde tıkanıklık veya sızıntıya bağlı olarak oluşan bir durumdur. Görme kayıplarına ve ilerlemesi durumunda körlüğe sebep olabilir. Diyabetik retinopati erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir (2). 1980’li yıllarda yayınlanan Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması (The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy-WESDR) diyabet süresi uzadıkça, diyabetik retinopati görülme sıklığının arttığını göstermiştir (42). Diyabetli hastalarda retinopati görülme prevalansı %35’dir (43). Türkiye’de retinopati prevalansı ise %45’dir (8).

Tip2 diyabetlilerde, tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir (32).

Retinopati muayenesi Göz Hastalıkları hekimi tarafından dilate edilmiş pupillada, indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilerek yapılır. Klinik bulgular aşağıdaki gibidir(44-47);

- Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar
- Pre-proliferatif: Eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)
- Proliferatif retinopati: Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.
- Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir.

Gereğinde lazer fotokoagülasyon, vitrektomi ve anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ile diğer farmakolojik tedaviler uygulanmalıdır. Diyabetik maküler ödemin tedavisinde, anti-VEGF ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bu sebeple, maküla ödemi olan diyabetli hastalarda, monoterapi ya da lazer ile birlikte kombine tedavide intravitreal anti-VEGF kullanılması standart tedavi olarak önerilmektedir (44-47).

Proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda primer sekonder KV koruma için aspirin kullanılmasında bir sakınca yoktur (32).

2.6.2.3. Diyabetik Nefropati

Kronik böbrek hastalığı (KBH), diyabetin direkt sonucu olarak veya diyabetle ilişkili hipertansiyona bağlı olarak oluşabilir. Ayrıca polinöropatik mesane disfonksiyonunun, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının ya da makrovasküler anjiyopatinin sonucu olarak da oluşabilir (2).

Diyabetik nefropati, glomerül içi arteriollerin hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile ortaya çıkan, diyabetin mikrovasküler komplikasyonudur (48).

Amerika verilerine göre diyabet hastalarının %40'ında kronik böbrek hastalığı mevcuttur, bu hastaların %19'u evre 3 veya daha ileri evrededir (49). 2014 yılında 54 ülkeden toplanan verilere göre son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY-ESRD) %80'ninden diyabet, hipertansiyon veya her ikisinin kombinasyonu sorumludur. Diyabete atfedilen SDBY oranı %12 ile %55 arasında değişmektedir. SDBY prevalansı diyabeti olan kişilerde olmayanlara göre 10 kata daha yüksektir (50).

2003 yılında Uluslararası Nefroloji Derneği'nin yayınladığı RENAAL (The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study) çalışmasında tek değişkenli analizler yapılmış, serum kreatinin seviyesini ikiye katlayan veya SDBY'ye gidişin göstergesi olan 23 farklı risk faktörü bulunmuştur. Yapılan çok değişkenli analizlerde 4 bağımsız risk faktörü gösterilmiştir, bunlar; proteinüri, serum kreatinini, serum albümini ve hemoglobin seviyesidir. Bunlar içerisinde proteinürinin en güçlü gösterge olduğu ifade edilmektedir (51).

Erişkinlerde erken dönem nefropati araştırması için mikroalbuminüri ölçümüyle birlikte eGFR (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, Estimated Glomerular Filtration Rate)'nin hesaplanması gerekir. eGFR, glomerüler filtrasyon hızının matematiksel bir

formülle hastanın serum kreatinin seviyesine, yaşına, cinsiyetine göre hesaplanması ile bulunur. Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albümin/kreatinin oranı bakılmalıdır. Tarama yapılan hastalarda yılda bir kez değerlendirme, mikroalbuminüri gelişen hastalarda progresyonu izlemek için daha sık değerlendirme yapılmalıdır. Mikroalbuminüri, albümin/kreatinin >30 mg/g, makroalbuminüri (proteinüri veya aşikar nefropati) albümin/kreatinin >300 mg/g olarak tanımlanır (52).

eGFR değerine göre evreleme aşağıdaki gibi yapılır;

1. Evre eGFR ≥ 90 ml dk 1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
 2. Evre eGFR 60-89 ml dk 1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
 3. Evre eGFR 30-59 ml dk 1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
 4. Evre eGFR 15-29 ml dk 1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
 5. Evre eGFR 15 ml dk 1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.
- (52).

UKPDS nefropati gelişiminin geciktirilmesinde kan glukozu ve kan basıncı kontrollerinin önemini belirtmiştir (53). Hipertansiyonun tedavi edilmesi kardiyovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişimini dramatik olarak azaltır. Hipertansiyon, renal komplikasyonlar oluşmamış olsa dahi, diyabetik hastalarda sık görülmektedir. Tip2 diyabet hastalarının %70'i normoalbuminik olsa dahi kan basınçları 140/90 mmHg'dan yüksektir (54). Yapılan çalışmalara göre renin-anjiyotensin sistemini hedef alan ilaçların kan basıncını düşürücü etkisinin yanında renal ve kardiyovasküler koruma sağladığı gösterilmiştir (55).

2.6.2.4. Diyabetik Nöropati

Yüksek kan glukoz seviyeleri tüm vücutta sinir hasarına sebep olabilir. Nöropati, diyabette sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Sinir hasarı oldukça ileri düzeyde olabilir ve farkedilmeyen yaralanmalara sebep olabilir, ülserasyon, ciddi enfeksiyon veya bazı vakalarda amputasyonlara kadar ilerleyebilir. Diyabetik nöropati, otonomik, motor ve sensöriyal nöronları etkileyebilir. Periferik nöropati, ekstremitelerin distal nöronlarını, özellikle de ayak sinirlerini etkileyen en yaygın diyabetik nöropati şeklidir. Genellikle duyu nöronlarını etkileyerek simetrik tutulum yapar ve ortaya çıkan hissizlik nedeniyle hastaların travmaları farketmemesi sonucu diyabetik ayak oluşmasına sebebiyet verebilir. Nöropati ayrıca erektil disfonksiyon, sindirim ve üriner sistem sorunları ve kardiyak otonomik disfonksiyona yol açabilir (2).

2.6.2.4.1. Periferik Nöropati

2.6.2.4.1.1. Distal Polinöropati

Diyabetik nöropatinin en yaygın görülen şeklidir. Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür. Proprioepsiyon (vücudun pozisyon) ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir. Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır. Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı), sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. El ve ayaklarda distalden proksimale 'eldiven-çorap' tarzı tutulum tipiktir (56).

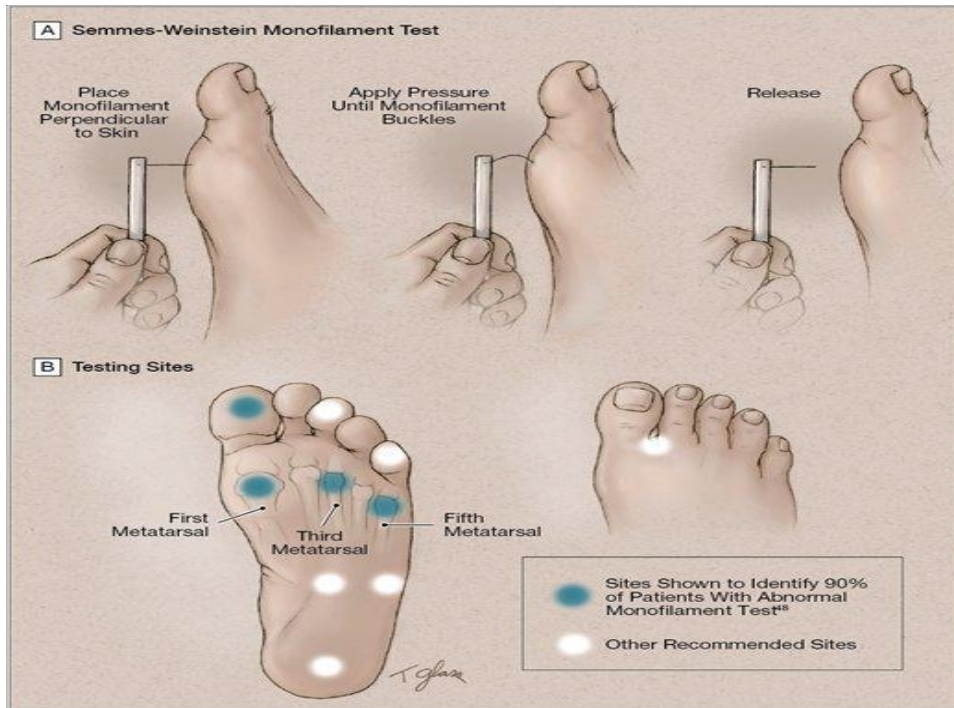
Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde hissedilen derin ağrı ve yırtıcı tarzda ağrılar, özellikle geceleri oldukça sıkıntılı ve huzursuz edici bir hal alır. Ayak ülserleri, infeksiyonlar ve nöro-osteo-artropati (Charcot ayağı: eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterizedir) gelişebilir. Uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir. Bazen asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda kendi kendini sınırlayıcı veya ilerleyici bir klinik tablo gösterebilir (56).

2.6.2.4.1.2. Fokal Nöropati

Birden başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilen özelliğindedir.

- Kraniyal mononöropatiler: Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur.
- Radikülopati: Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.
- Pleksopati: Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur.

Diyabetik hastalarda her yıl nöropati taraması yapılmalıdır. Fizik muayene ve monofilaman testi taramada kullanılır (Şekil 3). Tedavi semptomatiktir (57-62).



Şekil 3. Monofilaman Testi (57).

2.6.2.4.2. Otonom Nöropati

- Ortostatik hipotansiyon
- Kardiyak denervasyon sendromu: KV refleksleri etkiler.

- Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir.
 - Disritmiler (sıklıkla taşikardi)
 - Egzersiz toleransında azalma
 - Sessiz (ağrısız) miyokard infarktüsü
 - Ani ölüm görülebilir.
 - Gastrointestinal nöropati
 - Mide boşalması gecikir (gastroparezi)
 - Motilite azalır (yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma görülebilir)
 - Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir (Brittle diyabet: Tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonu bozulur)
 - Konstipasyon (kolon atonisi)
 - Gece diyareleri
 - Kolesistit, safra çamuru (safra kesesi atonisi)
 - Genitoüriner nöropati
 - Erektile disfonksiyon
 - Retrograd ejakülasyon ve infertilite
 - Kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas
 - Mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinens, infeksiyon)
 - Hipogliseminin farkına varamama (hypoglycemia unawareness): Hipoglisemiye kontregülatuar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelir.
 - Otonom sudomotor disfonksiyon: Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı
 - Gustator terleme (santral hiperhidroz): Özellikle yemekten hemen sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve vazodilatasyon (flushing)
- (32).

2.6.2.5. Diyabetik Ayak

Diyabetli bir hastada yaşam boyu diyabetik ayak ülseri gelişme riski %25'e kadar çıkabilir. Diyabetik ayak gelişimine neden olan olaylar içerisinde en yaygın sebepler nöropati, deformite ve travmadır (63).

Diyabetik ayak ülserleri, hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına, tedavi maliyetinin ciddi düzeyde yükselmesine, alt ekstremitte amputasyonlarına ve mortalite artışına neden olur. Non-travmatik ayak amputasyonlarının %50-70'i diyabete bağlı olarak gelişmektedir. Bunların %85'inde ülserden önce yara mevcut olduğu bilinmektedir. Diyabetli hastanın en sık hastaneye yatış ve en uzun süre hastanede kalış nedenini oluşturur. İlk amputasyondan sonraki 3-5 yıl içinde, %50'den fazla hastanın diğer bacağı için de amputasyon söz konusu olmaktadır. Ayağında yeni ülser saptanan diyabetlilerde rölatif ölüm riskinin yaklaşık 2.5 kat arttığı gösterilmiştir. Bu nedenlerle, diyabetik ayak ülserine yaklaşımda amaç, ülserle ilgili amputasyonların mümkün olduğunca azaltılmasıdır. Bu amaca ulaşılabilmesi için hastanın multidisipliner bir anlayış içinde yakın takip ve tedavisi şarttır (64,65).

2.7. Diyabet Tedavisi

Diyabet tedavisinin amacı komplikasyonları önlemek veya geciktirmek ve hastaların yaşam kalitesini sürdürmektir. 2015 yılında ADA ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (European Association for the Study of Diabetes-EASD)'nin yayınladığı 'Tip2 Diyabetli Hastalarda Hiperglisemi Tedavisi' başlıklı raporda hasta odaklı tedavi yaklaşımı benimsenmiş, glisemik hedeflerin bireyselleştirilmesi önerilmiştir. Hastalara yaşam tarzı değişiklikleri, diyabetik diyet, fiziksel aktivite, kilo kaybı, sigaranın bırakılması, psikolojik destek gibi konularda eğitim verilmesi diyabet tedavisinde çok önemli bir yer tutmaktadır (66). Tüm bu önerilere ek olarak farmakolojik ajanlar kullanılır.

2.7.1. Oral Antidiyabetik ve İnsülinomimetik İlaçlar

Ülkemizde oral antidiyabetik ve insülinomimetik ilaçlar başlıca beş gruba ayrılır (32).

- İnsülin salgılatıcılar (sekretogog)
- İnsülin duyarlaştırıcılar (sensitizer)
- İnsülinomimetik ajanlar
- Alfa glukozidaz inhibitörleri
- Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri

2.7.1.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar

Bu grupta, pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını artıran **sulfonilüreler (SU)** ile, etki mekanizması benzer, ancak etki süresi daha kısa olan **glinidler (GLN ; meglitinidler)** yer alır. Her ikisi de β -hücreyi plazma membranı üzerindeki K_{ATP} kanallarını, glukozdan bağımsız olarak, sırası ile uzun ve kısa süreli kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır. Yan etki olarak hipoglisemi, kilo artışı, allerji, hepatotoksisite yapabilirler. Gebelik, ağır enfeksiyon, hipoglisemiye yatkınlık, hiperglisemik acil durumlar (DKA, HHD), dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetmezliğinde kontrendikedirler (32).

2.7.1.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar

Bu grupta, biguanid ve tiazolidindion (TZD, glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır. Biguanidler karaciğer düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak, TZD'ler ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin direncini azaltarak etki gösterir (32).

Biguanid grubunda günümüzde sadece **metformin** kullanılmaktadır. Karaciğerde Tip2 diyabette artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, kas glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırır. Ayrıca barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır, insülin duyarlılığını artırır ve iştahı kısmen baskılar. Yan etki olarak gastrointestinal sistemde gaz, şişkinlik, diyare gibi etkiler, B12 vitamin eksikliği yapar. Karaciğer yetmezliği, kronik alkolizm, periferik damar hastalığı, majör cerrahi girişimlerde kontrendikedir (32).

Tiazolidindion (TZD, glitazon) grubunda ülkemizde yalnızca **pioglitazon** mevcuttur. Periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı artırır. Yan etki olarak ödem, anemi, kilo artışı, LDL kolesterol artışı, karaciğer transaminazlarında yükselme gibi etkileri vardır. Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2.5x normal üst sınır) olan vakalarda, gebelikte, böbrek yetmezliğinde kullanımı kontrendikedir (32).

2.7.1.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glukozidaz inhibitörleri, intestinal α -glukozidazı kompetitif olarak inhibe ederek karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. Başlıca avantajları; tokluk kan glukozunu düşürmesi, hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin bulunmamasıdır. Bu grupta ülkemizde sadece **akarboz** vardır. Yan etki olarak kabızlık, şişkinlik, karaciğer enzim artışı yaparlar. Gebelikte, laktasyonda, malabsorpsiyonda, inflamatuvar barsak hastalıklarında, sirozda kullanımları kontrendikedir (32).

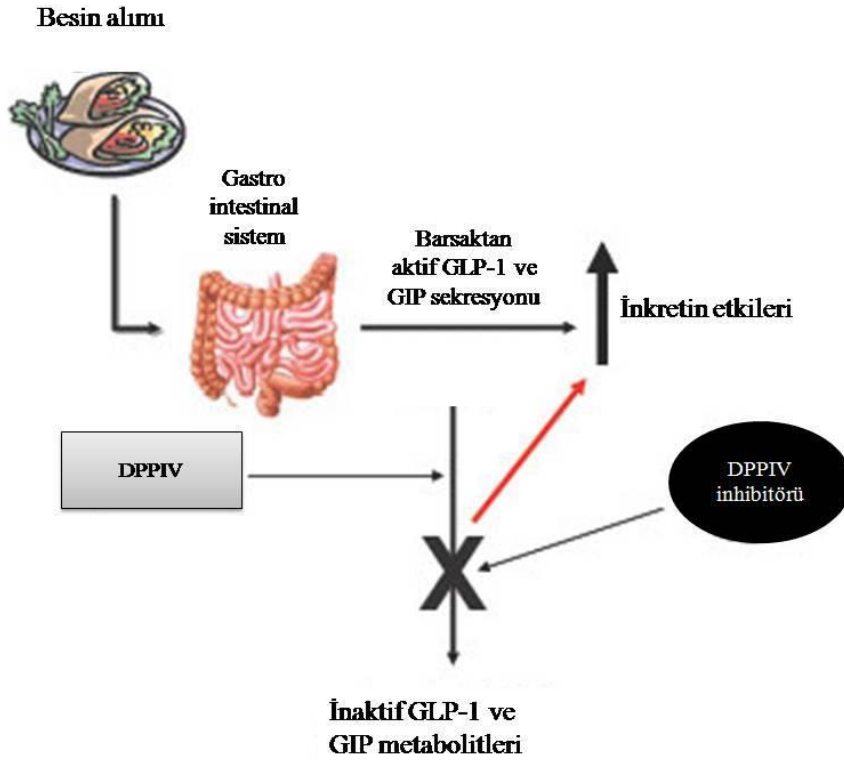
2.7.1.4. İnsülinomimetik İlaçlar

Bu grupta amilin agonistleri ve inkretin bazlı ilaçlar yer alır. Genel olarak endojen insülin sekresyonunu arttırarak etkilerini gösterirler.

Amilin Analogları: Bir β -hücre hormonu olan 'amilin'in sentetik analogu olan **pramlintid**, insülin tedavisine destek amacıyla, Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaktadır. Pramlintid, glukagon sekresyonunu azaltır, mide boşalmasını yavaşlatır ve doyumluk hissini artırır ve bir miktar kilo kaybı sağlar. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir, günde üç kez subkutan injeksiyon gerektirir (32).

İnkretin Bazlı İlaçlar: Beslenmeyi takiben ileal L hücrelerinden glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) salgılanır. GLP-1'e, glukozu bağlı insülinotropik peptit (GIP) eşlik eder.

Etkileri insülin salınımının stimüle edilmesi, glukagon salınımının inhibe edilmesi ve gastrik boşalmanın geciktirilmesi yönündedir. Oral alınan glukozun aynı miktarda intravenöz yolla alınan glukozu göre pankreastan daha yüksek dozda insülin salgılatması durumuna ‘inkretin etki’, GLP-1 ve GIP’e ise inkretin hormonlar denir. Fizyolojik olarak GLP-1, dakikalar içerisinde dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) enzimi ile yıkılır (Şekil 4). İnkretin bazı ilaçlar GLP-1 analogları ve DPP4 inhibitörleridir. İnsülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak arttırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür (67,68).



Şekil 4 DPP4 Enziminin Etkisi (69).

GLP-1 analogları; DPP4 enzim yıkımına dirençli halde üretilir, yarılanma ömürleri saatler veya günlere kadar uzayabilir. Biyokimyasal yapıları nedeniyle subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılırlar (67,68). Bu grupta **eksenatid**, **liraglutid**, **liksisenatid** yer almaktadır. Yan etki olarak kalp hızında minimal artış, pankreatit riskinde artış yapabilirler. Gastroparezi, safra yolları hastalıklarında ve gastroözofageyal reflüde kullanımından kaçınmak gerekir (32).

DPP-4 İnhibitörleri (Gliptinler); GLP-1 ve GIP yıkımını DPP-4 enzimini inhibe ederek geciktirirler, insülin sekresyonunu glukozu bağımlı olarak arttırlar. Bu grupta

sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin yer alır. Oral kullanılırlar. Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'a göre bu ilaçlar, diğer oral antidiyabetik ilaçlarla veya insülinle yeterli glisemik kontrol sağlanamadığında kullanılabilir. Sitagliptin ülkemizde 2008 yılında, vildagliptin 2010'da, saksagliptin ve linagliptin 2011 yılında kullanıma sunulmuştur. Alogliptin ülkemizde yoktur (32,70).

Vildagliptinin, yapılan çalışmalarda 12 haftalık kullanım sonunda HbA1c'yi %0.4 azalttığı gösterilmiştir. Sitagliptinin, yine 12 haftalık kullanım süresi sonunda HbA1c'de %0.7 azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (71).

DPP4 inhibitörleri ile ilgili yapılan diyabetik kemirgenler üzerindeki prelinik çalışmalarda plazma glukoz seviyesini düşürücü etkileri gösterilmiştir (72). Zucker yağlı fareleri üzerinde yapılan bir çalışmada DPP4'lerin glukoz toleransını arttırdıkları gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada 12 haftalık kullanımda insülin ve glukoz üzerine olan etkilerini pankreas beta hücre yoğunluğunu değiştirmeden ve hücre morfolojilerini bozmadan yaptığı da gösterilmiştir (73). Benzer etkiler insan çalışmalarında da gösterilmiştir (74). DPP4 inhibitörleriyle ilgili yapılan bir başka hayvan çalışmasında, bu ajanların kardiyoprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (11). 2013 yılında yapılan alogliptinin kardiyovasküler sonuçları (EXAMINE) ve sitagliptinin kardiyovasküler sonuçları (SAVOR-TIMI) ile ilgili çalışmalarda bu kardiyoprotektif etki gösterilememiş, hatta kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışı arttırdıkları gösterilmiştir. Fakat kardiyovasküler riski arttırmadığı gösterilmiştir (12,13). 2015 yılında sitagliptinin kardiyovasküler sonuçları (TECOS) çalışmasında yine sitagliptinin kardiyovasküler riski arttırmadığı gösterilmiştir (15). Diyabet tanısı almış hastalarda DPP4 inhibitörlerinin kardiyak etkisi halen tam olarak tespit edilmemiş olmakla beraber, kardiyak komplikasyonları azalttığı yönünde görüşler mevcuttur (16).

Sitagliptin anafilaksi, anjioödem ve Stevens-Johnson sendromu ile ilişkilidir. Bu nedenle sitagliptin ve içeriğindeki herhangi bir maddeye allerjisi olan hastalarda kontrendikedir (75).

2013 yılında yayınlanan bir çalışma sitagliptin kullanımının akut pankreatit nedeniyle hastaneye yatışları arttırdığını göstermiştir (76).

Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (The U.S. Food and Drug Administration, FDA), sitagliptin kullanan hastalarda bildirilen postmarketing raporlarda akut pankreatit olması sebebiyle, geçmişinde pankreatit öyküsü olan hastalarda sitagliptinin dikkatli kullanılmasını önermektedir (77). Pankreatit gelişim mekanizması ve ilişkisi henüz tam olarak netleştirilemediğinden bu konuda yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

DPP4 inhibitörü ilaçların atılımında böbreklerin rolü olması sebebiyle sitagliptin eGFR 30 ml/dk altında, vildagliptin eGFR 15 ml/dk altında olan hastalarda kullanılmamalıdır. Saksagliptin eGFR 15 ml/dk altında olan hastalarda kontrendikedir. Linagliptin eGFR 15-60 ml/dk olan hastalarda güvenle kullanılabilir (32).

2.7.1.5. Sodyum Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri

'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artır. İnsülden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden, diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Bu grupta **canagliflozin**, **dapagliflozin**, **empagliflozin** yer alır. Yan etki olarak, genitoüriner enfeksiyonlar, poliüri, LDL kolesterol düzeyinde artış yapabilirler. Bildirilen DKA (öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) vakaları da mevcuttur. eGFR <45 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda kullanımı önerilmez (32).

2.7.2. İnsülin Tedavisi

İnsülin, glukozun hücre içine girişini sağlayarak, glikojen depolanmasını arttırarak, hepatik glukoz çıkışını baskılayarak, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe ederek etki gösterir. Rekombinant DNA tekniğiyle üretilen insan insülinleri ve insülin analogları kullanılır (32).

Dünyada genel olarak 1 ml'de 100 IU bulunan insülinler (U-100) kullanılmaktadır. Bazı insülin türlerinde U-200, U-300 insülinler de bulunmaktadır (32).

Tip2 diyabet hastalarında, oral antidiyabetik ajanlarla iyi metabolik kontrol sağlanamadığında, ağır hiperglisemik semptomlar olduğunda, akut komplikasyonlar görüldüğünde, gebelik ve laktasyon döneminde, majör cerrahi operasyonlar sürecinde insülin tedavisine geçilebilir (32).

Tablo 3'te insülin tipleri görülmektedir.

İnsülin Tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Prandiyal (bolus) insülinler				
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
	Kristalize insan insülin U-500(*)	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Aspart insülin			
	Lispro insülin			
	Lispro insülin U-200(**)			
Bazal insülinler				
Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	1-3 st	8 st	12-16 st
Uzun etkili(*) (Bazal analog)	Glargin insülin	60-90 st	Piksiz	20-26 st
	Biyobenzer glargin insülin			
	Detemir insülin			
Ultra uzun etkili (Bazal analog)	Degludec insülin(**)	2 st	Piksiz	40 st
	Degludec insülin U-200(**)	2 st	Piksiz	40 st
	Glargin insülin U-300	6 st	Piksiz	30 st
Hazır karışım (bifazik) insülinler				
Hazır karışım human (Regüler NPH)	%30 kristalize %70 NPH insan insülin	30-60 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Lispro NPL)	%25 insülin lispro %75 insülin lispro protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro %50 insülin lispro protamin			
Hazır karışım analog (Aspart NPA)	%30 insülin aspart %70 insülin aspart protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%70 insülin aspart %30 insülin aspart protamin			
	%50 insülin aspart %50 insülin aspart protamin			
Hazır karışım analog (Aspart+Degludec)(**)	%30 insülin aspart %70 insülin degludec	10-15 dk	Değişken	40 st

Tablo 3. İnsülinlerin Sınıflandırılması

(*)Uzun etkili (bazal) analog insülinler eşdeğer etkili değildir. Bazal insülin olarak glargin kullanıldığında insülin gereksinimi, detemir'e göre %25-35 daha azdır. Detemir insülinin günden güne varyasyonu ve kilo aldırıcı etkisi glargin'e göre (0.5-1 kg) biraz daha azdır. Düşük dozlarda detemir (bazı vakalarda glargin) insülinin etki süresi kısaldır, bu nedenle özellikle tip 1 diyabetlilerde, bazal insülin gereksinimi 0.35 IU/kg gün ise ikinci bir doz gerekebilir. (**)Ülkemizde yoktur.

İnsülin tedavisinin etkili sonuç verebilmesi, doğru kullanımına, uygun hasta seçimine ve hasta eğitime, beslenme değişikliklerine bağlı doz ayarlanmasına, fiziksel aktiviteye, kiloya ve güvenli glisemik hedeflere bağlıdır. Çoğu Tip2 diyabet hastasına hastalık başlangıcından 5-10 yıl sonra enjeksiyon tedavisi gerekmektedir (32).

Bazal insülin, uzun etkili insülinidir ve vücudun bazal metabolik insülin gereksinimini karşılamaktadır. Tip2 diyabetli hastalarda insülin tedavisine başlamak için ilk tercih edilen insülin formudur (32).

Orta ve hızlı etkili insülinler, genellikle bazal insülin ile yeterli glisemik hedef sağlanamayan hastalarda öğün öncesi kullanılmak üzere verilirler (66).

Bazal insülin ve oral antidiyabetik ilaçların kombine kullanımı, etkili glisemik kontrol sonuçları oluşturur, hipoglisemi ve kilo artışı yapma riski, karışım insülin veya prandial insülinlerin oral antidiyabetiklerle olan kombinasyonlarından daha azdır (78).

İnsülin kullanımının avantajı, insülinin glukozu geniş bir aralıkta, doza bağımlı olarak istenilen her glisemik hedefe düşürmesidir. İnsülin formlarının mikrovasküler komplikasyonları azalttığı, uzun süreli takiplerde, tüm mortalite sebeplerini ve diyabete bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir (79,80).

İnsülin tedavisinin dezavantajları kilo alımı, enjeksiyon ihtiyacı, optimum etkinlik için doz ayarlaması, glukozun monitörize edilme zorunluluğu ve hipoglisemidir (81). Hipoglisemi insülin tedavisinin en sık görülen komplikasyonudur. DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisi grubunda hipoglisemi sıklığı, konvansiyonel tedavi grubuna göre 3 kat daha fazla görülmüştür (28). İnsülin tedavisinde görülebilecek diğer komplikasyonlar, kilo artışı, hepatomegali, ödem, lipoatrofi, lipohipertrofi, enjeksiyon yerinde kanama, sızma ve ağrıdır (32).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Diyabetin yönetiminde tedavi rejimine eklenmesi durumunda DPP4 inhibitörlerinin, diyabetin komplikasyonlarının ortaya çıkmasını engellediği veya geciktirdiğini göstermek amaçlanmaktadır.

3.2. Araştırma Projesi

Bu araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 12.02.19 tarihinde onaylanmıştır.

Çalışmanın proje numarası KA 19/55 olarak belirlenmiştir.

3.3. Araştırma Evreni ve Evrenin Tanımlanması

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniklerine 28.04.2011-31.12.2018 tarihleri arasında başvuran hastalar çalışma grubunu oluşturmakta olup toplam 29.294 hasta araştırma evrenini oluşturmaktadır.

3.3.1. Araştırmaya Kabul Kriterleri

1. En az 5 yıldır diyabet tanısı olan,
2. Başkent Üniversitesi polikliniklerinde en az 1 yıldır takipte olan veya en az 2 başvuruda görülmüş olan,
3. Aynı anda standart tedavi + DPP4 inhibitörü + İnsülin veya standart tedavi + insülin kullanan olan,
4. DPP4 inhibitörlerini en az 2 ilaç raporu süresi veya 4 yıl kullanmış olan,
5. İnsülin rejimlerini en az 2 ilaç raporu süresi veya 4 yıl kullanmış olan,

6. Yukarıda bahsedilen kriterlere göre araştırmanın evreninde tarama yapıp, kriterleri sağlayan hastalar araştırmanın örneklemini oluşturacaktır. Kontrol grubuna seçilecek olan insülin rejimi alan hastalar da yukarıda sayılan kriterler kullanılarak seçilecektir.

3.3.2. Araştırmanın tipi

Araştırma retrospektif kohort tipindedir.

3.3.3. Araştırmanın Örneklemi

Gerekli örnek genişliğinin hesaplanmasında Pearson Ki-kare testi için kullanılacak Phi ilişki katsayısına ilişkin öngörülen $w=0,20$ kullanılmış olup serbestlik derecesi 1 (2x2'lik tablo için) alınmıştır. Buna göre çalışma için minimum örnek genişliği; Pearson Ki-kare testi için $w=0,20$ iken %80 test gücünü %95 güven düzeyinde sağlayacak olan toplam örnek genişliği 197 olarak hesaplanmıştır.

Hastane veri tabanından 28.04.2011-31.12.2018 tarihleri arasında endokrin polikliniklerine başvuran hastalar arasından tek bir hasta için aynı anda veya farklı zamanlarda insülin tiplerinden herhangi birine ve DPP4 inhibitörlerinden herhangi birine ait ilaç kullanım raporu bulunan hastalar seçilmiş, 1844 adet mükerrer olmayan hasta tespit edilmiştir. Tespit edilen bu hasta grubunun tamamı çalışmanın dahil edilme kriterlerine göre 28.04.2011 tarihinden 31.12.2018 tarihine kadar olan anamnezleri, laboratuvar verileri ve tanı kodları açısından incelenerek kriteri sağlayan 94 hasta çalışmaya alınmıştır.

Yine aynı tarihler arasında tek bir hasta için insülin tiplerinden herhangi birine ait ilaç kullanım raporu olan, mükerrer olmayan ve insülin ve DPP4 inhibitörlerinden herhangi birini kullandığı tespit edilen hasta grubuyla ortak olmayan 4650 hasta tespit edilmiştir. İnsülin kullanan hasta grubundan çalışmaya dahil edilecek hastalar seçilirken, insülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan hasta grubundan çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları ve yaş ortalamalarının standart sapması göz önünde bulundurularak (yaş ortalaması \pm SS, 66,8 \pm 9,4) rastgele sayılar tablosundan hastalar seçilmiştir. Seçilen hastalar

çalışmanın dahil edilme kriterlerine göre 28.04.2011 tarihinden 31.12.2018 tarihine kadar olan anamnezleri, laboratuvar verileri ve tanı kodları açısından incelenerek örneklem büyüklüğü olarak tespit edilen 197 hasta sayısına ulaşılan kadar taramaya devam edilmiştir. Gerekli örneklem büyüklüğü sağlandığında tarama durdurulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen hastaların komplikasyon yönünden değerlendirilmelerine ilişkin izlenen yol aşağıda anlatılmıştır;

Yüksek tansiyon, göğüs ağrısı (stabil-unstabil angina), miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom, koroner veya diğer arteriyel revaskülarizasyon, ateroskleroz, çarpıntı, paroksizmal nokturnal dispne (PND), son EKG ve kardiyak test sonucuna göre KAH tanısı alan hastalar KVH var olarak kabul edilmiştir.

İntermittan klodikasyon, variköz venler, eski damar trombüsleri olan hastalar periferik arter hastalığı (PAH) var kabul edilmiştir.

Hastaların retinopati yönünden değerlendirmesi Göz Hastalıkları hekiminin muayenede diyabetik retinopati var/yok ibaresine ve diyabetik retinopati tanısı almış olmasına göre değerlendirilmiştir.

Nefropati değerlendirmesinde hastaların albümin/kreatinin oranına bakılarak, albümin/kreatinin >30 mg/g olan hastalar nefropati var, <30 mg/g olan hastalar nefropati yok şeklinde değerlendirilmiştir.

Nöropati değerlendirmesinde, muayenede nöropati tiplerinden herhangi birine sahip olan, nöropati tedavisi başlanmış olan veya Nöroloji bölümünce değerlendirilip nöropati tanısı almış olan hastalar nöropati var kabul edilmiştir.

Hipoglisemi değerlendirmesinde, evde kan glukoz seviyesi ölçümlerinde dökümente edilmiş hipoglisemi değeri olan, hipoglisemi semptomları göstermiş olan ve hastane başvurusunda hipoglisemi değerleri veya semptomları tespit edilmiş olan hastalar hipoglisemi var kabul edilmiştir.

DKA ve HHD değerlendirmesinde hastane başvurusunda ilgili tanıları almış olan hastalar DKA veya HHD var kabul edilmiştir.

İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta, DPP4 inhibitörü bařlangıç tarihinden itibaren ilk 90 gün içerisinde gerçekleřen komplikasyonların ilaç etkisine atfedilemeyeceęi dūřünölerek, bu ilk 90 günde oluřan komplikasyonlar ayrı deęerlendirilmiřtir.

3.3.4. Araştırmanın Veri Kaynakları

Araştırmada hastalara ait verilerin incelenmesinde hastane veri tabanı olan NUCLEUS Medikal Bilgi Sistemi v9.25.38 kullanılmıştır.

3.3.5. Araştırmanın Süresi

Tablo 4. Çalışma Takvimi, Haziran 2018-Temmuz 2019

2018-2019	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz
PLANLAMA AŞAMASI														
Literatür Tarama														
Araştırma Önerisinin Hazırlanması														
Araştırma Projesinin Verilmesi														
UYGULAMA AŞAMASI														
Verilerin Toplanması														
Verilerin Bilgisayara Aktarılması														
ANALİZ AŞAMASI														
Verilerin Analizi (Tablo ve Grafiklerin Oluşturulması)														
Verilerin Yorumu														
RAPOR AŞAMASI														
Tez raporunun hazırlanması														
Tez raporunun sunulması														

3.4. İstatistik

Araştırma verisi, SQL (Structured Query Language) sorgulaması ile hastane kayıt veritabanından çekilerek, hasta dosyaları bilgisayar ortamında kodlanmış ve veri IBM® (International Business Machines) SPSS® (Statistical Package For Social Sciences) Statistics 24.0 (IBM Corp, USA) programına girilerek bu program aracılığıyla değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama (\pm) standart sapma, minimum, maksimum değerler, kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde varsayımlara bağlı olarak İki Yüzde Arası Farkın Önemliliği Z Testi, Ki-Kare Testi ya da Fisher'in Kesin Testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler ($n \geq 50$ ise Kolmogorov-Smirnov Testi, $n < 50$ ise Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelenmiştir. Sayısal değişkenlerin analizinde Student t testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $< 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması $66,8 \pm 7,7$ (min:39, maks:88) yıldır. Hastaların %46,1'i (n=91) kadın, %53,9'u (n=106) ise erkektir ve kadın:erkek oranı 0,85'tir.

Araştırmaya katılan hastaların %47,7'si (n=94) insülin ve DPP4 inhibitörü kullanmakta iken, %52,3'ü (n=103) sadece insülin kullanmaktadır. İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan hastaların %47,8'i (n=45) kadın olup, %52,2'si (n=49) erkektir. Sadece insülin kullanan hastaların %44,6'sı (n=46) kadın iken, %55,4'ü (n=57) erkektir. İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan hastalar ile sadece insülin kullanan hastalar arasında cinsiyet bakımından fark yoktur (Tablo 5).

Tablo 5. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların İlaç Kullanım Durumlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

	n(%)		
	Kadın	Erkek	Toplam
İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullananlar	45 (%47,8)	49 (%52,2)	94 (%100)
Sadece insülin kullananlar	46 (%44,6)	57 (%55,4)	103 (%100)

Araştırmaya katılan hastaların diyabet tanısı alma yaş ortalaması $48,7 \pm 9,4$ 'tür (min:17, maks:77). İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan hastaların yaş ortalaması $66,8 \pm 9,4$ (min:39, maks:88) iken bu hasta grubunun diyabet tanısı alma yaş ortalaması $48,7 \pm 10$ 'dur (min:26, maks:77). Sadece insülin kullanan hasta grubunda ise yaş ortalaması $66,8 \pm 5,7$ (min:55, maks:75) iken aynı hasta grubunda diyabet tanısı alma yaş ortalaması $48,7 \pm 8,9$ 'dur (min:17, maks:67).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta DPP4 inhibitörü ilaçlardan sitagliptin kullanma oranı %68,1 (n=64), vildagliptin kullanma oranı %26,6 (n=25), saksagliptin kullanma oranı %5,3'tür (n=5). Aynı grupta insülin preparatlarından degludec kullanım oranı %1,1 (n=1), detemir kullanım oranı %29,8 (n=28), glargin kullanım oranı %20,2 (n=19), aspart kullanım oranı %11,7 (n=11), aspart+protamin

kullanım oranı %24,5 (n=23), lispro kullanım oranı %3,2 (n=3), lispro+protamin kullanım oranı %9,6 (n=9) olarak tespit edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. İnsülin ve DPP4 İnhibitörü Kullanan Hastaların Etken Maddeye Göre Dağılımları

	n(%)
DPP4 İnhibitörleri	
Sitagliptin	64 (%68,1)
Vildagliptin	25 (%26,6)
Saksagliptin	5 (%5,3)
Toplam	94 (%100)
İnsülin	
Degludec	1 (%1,1)
Detemir	28 (%29,8)
Glargin	19 (%20,2)
Aspart	11 (%11,7)
Aspart+Protamin	23 (%24,5)
Lispro	3 (%3,2)
Lispro+Protamin	9 (%9,6)
Toplam	94 (%100)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan sadece insülin kullanan grupta insülin preparatlarından detemir kullanma oranı %7,8 (n=8), glargin kullanma oranı %4,9 (n=5), aspart kullanma oranı %14,6 (n=15), aspart+protamin kullanma oranı %51,5 (n=53), lispro kullanma oranı %4,9 (n=5), lispro+protamin %16,5 (n=17) olarak bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Sadece İnsülin Kullanan Hastaların Etken Maddeye Göre Dağılımları

	n(%)
İnsülin Preparatı	
Detemir	8 (%7,8)
Glargin	5 (%4,9)
Aspart	15 (%14,6)
Aspart+Protamin	53 (%51,5)
Lispro	5 (%4,9)
Lispro+Protamin	17 (%16,5)
Toplam	103 (%100)

Araştırmanın örneklemini oluşturan toplam 197 hasta içerisinde komplikasyon oranlarına bakıldığında %86,3'ünde (n=170) kardiyovasküler komplikasyon, %61,4'ünde (n=121) nörolojik komplikasyon, %21,3'ünde (n=42) periferik damar hastalığı, %23,4'ünde (n=46) retinopati, %54,8'inde (n=108) nefropati, %47,2'sinde (n=93) hipoglisemi izlenmiştir (Tablo 8). DKA 1 hastada izlenmiş olup, HHOK ise hiçbir hastada görülmemiştir.

Tablo 8. Tüm Hasta Grubunda Komplikasyon Görülme Yüzdeleri

Komplikasyon Adı	N=197	
	Komplikasyon Olan n(%)	Komplikasyon Olmayan n(%)
Kardiyovasküler	170 (%86,3)	27 (%13,7)
Nörolojik	121 (%61,4)	76 (%38,6)
Periferik Damar Hastalığı	42 (%21,3)	155 (%78,7)
Retinopati	46 (%23,4)	151 (%76,6)
Nefropati	108 (%54,8)	89 (%45,2)
Hipoglisemi	93 (%47,2)	104 (%52,8)

Komplikasyon görülen hastaların gruplara göre dağılımı incelendiğinde, insülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan hasta grubunda yer alan 94 hasta içerisinde kardiyovasküler komplikasyon oranı %87,2 (n=82), insülin kullanan grupta yer alan 103 hasta

içerisinde kardiyovasküler komplikasyon oranı %85,4 (n=88) olarak tespit edilmiştir (p=0,713). Diğer komplikasyonlar açısından da gruplar karşılaştırıldığında insülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan hasta grubunda yer alan 94 hasta içerisinde nörolojik komplikasyon oranı %62,8 (n=59), insülin kullanan grupta yer alan 103 hasta içerisinde nörolojik komplikasyon oranı %60,2 (n=62) bulunmuştur (p=0,711). İnsülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan hasta grubunda yer alan 94 hasta içerisinde periferik damar hastalığı oranı %17 (n=16), insülin kullanan grupta yer alan 103 hasta içerisinde periferik damar hastalığı oranı %25,2 (n=26) olarak bulunmuştur (p=0,155). İnsülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan hasta grubunda yer alan 94 hasta içerisinde retinopati oranı %9,6 (n=9), insülin kullanan grupta yer alan 103 hasta içerisinde retinopati oranı %35,9 (n=37) olarak tespit edilmiş olup gruplar arasındaki fark insülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan hastaların olduğu grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p<0,001**). İnsülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan hasta grubunda yer alan 94 hasta içerisinde nefropati oranı %54,3 (n=51), insülin kullanan grupta yer alan 103 hasta içerisinde nefropati %55,3 (n=57) olarak bulunmuştur (p=0,879). İnsülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan hasta grubunda yer alan 94 hasta içerisinde hipoglisemi oranı %46,8 (n=44) iken, insülin kullanan grupta yer alan 103 hasta içerisinde ise hipoglisemi oranı ise %47,6 (n=49) olarak tespit edilmiştir (p=0,915) (Tablo 9). DKA insülin kullanan grupta 1 hastada görülmüştür.

Tablo 9. Komplikasyon Görülen Hastaların İnsülin ve DPP4 İnhibitörü/İnsülin Kullanan Hastalar Arasında Dağılım Yüzdeleri

Komplikasyon Adı	n(%)			p-değeri
	İnsülin ve DPP4 İnhibitörü Kullanan (n=94)	İnsülin Kullanan (n=103)	Toplam	
Kardiyovasküler	82 (%87,2)	88 (%85,4)	170	0,713
Nörolojik	59 (%62,8)	62 (%60,2)	121	0,711
Periferik Damar Hastalığı	16 (%17)	26 (%25,2)	42	0,155
Retinopati	9 (%9,6)	37 (%35,9)	46	<0,001
Nefropati	51 (%54,3)	57 (%55,3)	108	0,879
Hipoglisemi	44 (%46,8)	49 (%47,6)	93	0,915

İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta, DPP4 inhibitörü başlangıç tarihinden itibaren ilk 90 gün içerisinde gerçekleşen komplikasyonların ilaç etkisine atfedilemeyeceği düşünülerek, bu ilk 90 günde oluşan komplikasyonlar ayrı değerlendirilmiştir. İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan hastalarda DPP4 inhibitörü başlangıç tarihinden itibaren ilk 90 gün içerisinde gerçekleşen komplikasyonlar incelendiğinde bu grupta gözlenen kardiyovasküler komplikasyonların %6'sı (n=5), nörolojik komplikasyonların %8,4'ü (n=5), periferik damar hastalığının %12,5'i (n=2), retinopatinin %11,1'i (n=1), nefropatinin %7,8'i (n=4), hipogliseminin %4,5'i (n=2) belirtilen zaman aralığı içerisinde gerçekleşmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. İnsülin ve DPP4 İnhibitörü Kullanan Grupta DPP4 İnhibitörü Başlangıç Tarihinden İtibaren İlk 90 Gün İçinde Komplikasyon Gelişen Hastaların Dağılımları

Komplikasyon Adı	n(%)
Kardiyovasküler	5 (%6)
Nörolojik	5 (%8,4)
Periferik Damar Hastalığı	2 (%12,5)
Retinopati	1 (%11,1)
Nefropati	4 (%7,8)
Hipoglisemi	2 (%4,5)

İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta, DPP4 inhibitörü başlangıç tarihinden itibaren ilk 90 günden sonra görülen komplikasyonlar ve insülin kullanan grupta gerçekleşen komplikasyonların dağılımı incelenmiştir (Tablo 11). Bu incelemeler sonucunda, insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta 82 kişide görülen kardiyovasküler komplikasyonun %10,9'unun (n=9) DPP4 inhibitörü başlangıcından 90 gün sonra, insülin kullanan grupta 88 kişide gerçekleşen kardiyovasküler komplikasyonun %31,8'inin (n=28) insülin başlangıç tarihinden sonra gerçekleştiği tespit edilmiştir ve iki grup arasındaki fark insülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Diğer komplikasyonlar için de aynı zaman diliminden sonra gerçekleşen komplikasyonlar incelenmiştir. İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta 59 kişide görülen nörolojik komplikasyonların %54,2'sinin (n=32), insülin kullanan grupta 62 kişide gerçekleşen nörolojik komplikasyonların %87'sinin (n=54) belirtilen zaman diliminden sonra gerçekleştiği tespit edilmiş olup iki grup arasındaki fark insülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta 16 kişide görülen periferik damar hastalığının %50'sinin (n=8), insülin kullanan grupta 26 kişide gerçekleşen periferik damar hastalığının %80,7'sinin (n=21) belirtilen zaman diliminden sonra gerçekleştiği tespit edilmiş olup iki grup arasındaki fark insülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,036). İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta 9 kişide görülen retinopatinin %44,4'ünün (n=4), insülin kullanan grupta 37 kişide gerçekleşen retinopatinin %94,6'sının (n=35) belirtilen zaman diliminden sonra gerçekleştiği tespit edilmiş olup iki grup arasındaki fark insülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002). İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta 51 kişide

görülen nefropatinin %50,9'unun (n=26), insülin kullanan grupta 57 kişide gerçekleşen nefropatinin %73,7'sinin (n=42) belirtilen zaman diliminden sonra gerçekleştiği tespit edilmiş olup iki grup arasındaki fark insülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,013). İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta 44 kişide görülen hipogliseminin %75'inin (n=33), insülin kullanan grupta 49 kişide gerçekleşen nefropatinin %93,8'inin (n=46) belirtilen zaman diliminden sonra gerçekleştiği tespit edilmiş olup iki grup arasındaki fark insülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,018) (Tablo11)

Tablo 11. İnsülin ve DPP4 İnhibitörü Kullanan Grupta (DPP4 İnhibitörü Başlangıç Tarihinden İtibaren İlk 90 Günden Sonra) ve İnsülin Kullanan Grupta Komplikasyon Gelişen Hastaların Dağılımı

Komplikasyon Adı	n(%)		p-değeri
	İnsülin ve DPP4 İnhibitörü Kullanan	İnsülin Kullanan	
Kardiyovasküler	9/82 (%10,9)	28/88 (%31,8)	0,001
Nörolojik	32/59 (%54,2)	54/62 (%87)	<0,001
Periferik Damar Hastalığı	8/16 (%50)	21/26 (%80,7)	0,036
Retinopati	4/9 (%44,4)	35/37 (%94,6)	0,002
Nefropati	26/51 (%50,9)	42/57 (%73,7)	0,013
Hipoglisemi	33/44 (%75)	46/49 (%93,8)	0,018

İnsülin ve DPP4 inhibitörünü aynı anda kullanan ve insülin kullanan hasta grupları komplikasyonlar ortaya çıktığında diyabet süreleri ve ilacı kullanım süreleri yönünden incelenmiştir (Tablo 12). İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta DPP4 inhibitörü başlandığında diyabetin süresi ortalama $12,2 \pm 7,8$ (min:1; maks:41,4) yıl iken, insülin kullanan grupta insülin başlandığında diyabetin süresi ortalama $10,2 \pm 7,3$ (min:0; maks:39,2) yıl olarak tespit edilmiştir. Kardiyovasküler komplikasyon geliştiğinde insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta hastalar DPP4 inhibitörünü ortalama $1,7 \pm 1,8$ (min:0; maks:5,3) yıldır kullanmakta iken, insülin kullanan grupta hastalar insülini ortalama $2,9 \pm 3,5$ (min:0; maks:14,8) yıldır kullanmakta idi (p=0,333). Nörolojik komplikasyon geliştiğinde insülin ve

DPP4 inhibitörü kullanan grupta hastaların DPP4 inhibitörünü ortalama $2\pm 1,7$ (min:0; maks:6,6) yıl kullandığı, insülin kullanan grupta ise hastaların insülini ortalama $3,6\pm 4,3$ (min:0; maks:18,7) yıldır kullandığı belirlenmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$). Periferik damar hastalığı oluştuğunda insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta hastaların DPP4 inhibitörünü ortalama $1,9\pm 2$ (min:0; maks:6,5) yıl, insülin kullanan grupta ise hastaların insülini ortalama $4,5\pm 4,8$ (min:0; maks:19,9) yıldır kullandığı gözlemlenmiştir ($p=0,148$). Retinopati geliştiğinde insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta hastaların DPP4 inhibitörünü ortalama $1,5\pm 1,3$ (min:0; maks:2,7) yıl, insülin kullanan grupta ise hastaların insülini ortalama $3,2\pm 3,8$ (min:0; maks:18) yıldır kullandığı tespit edilmiştir ($p=0,387$). Nefropati oluştuğunda insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta hastaların DPP4 inhibitörünü ortalama $2,4\pm 1,7$ (min:0; maks:7,1) yıl, insülin kullanan grupta ise hastaların insülini ortalama $4,3\pm 5$ (min:0; maks:19,9) yıldır kullandığı tespit edilmiştir ($p=0,029$). Hipoglisemi geliştiğinde insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta hastaların DPP4 inhibitörünü ortalama $3,2\pm 2,1$ (min:0; maks:7,1) yıl, insülin kullanan grupta ise hastaların insülini ortalama $3,6\pm 4,6$ (min:0; maks:22,6) yıldır kullandığı tespit edilmiştir ($p=0,593$) (Tablo 12).

Tablo 12. İnsülin ve DPP4 İnhibitörü Kullanan Grupta (DPP4 İnhibitörü Başlangıç Tarihinden İtibaren İlk 90 Günden Sonra) ve İnsülin Kullanan Grupta Komplikasyonlar Ortaya Çıktığında Diyabetin Süresi ve İlaç Kullanım Süresi

	Hastalık Süresi/İlaç Kullanım Süresi		
	Ortalaması, Standart Sapma		
	İnsülin ve DPP4 İnhibitörü	İnsülin	p-değeri
İnsülin veya DPP4 başlandığında DM yaşı	12,2±7,8	10,2±7,3	0,070
KV olay olduğunda ilaç kullanım yılı	1,7±1,8	2,9±3,5	0,333
Nörolojik olay olduğunda ilaç kullanım yılı	2±1,7	3,6±4,3	0,017
Periferik damar hastalığı olduğunda ilaç kullanım yılı	1,9±2	4,5±4,8	0,148
Retinopati olduğunda ilaç kullanım yılı	1,5±1,3	3,2±3,8	0,387
Nefropati olduğunda ilaç kullanım yılı	2,4±1,7	4,3±5	0,029
Hipoglisemi olduğunda ilaç kullanım yılı	3,2±2,1	3,6±4,6	0,593

5. TARTIŞMA

Diyabet, toplumda sık görülen, önlenebilir komplikasyonlar ile ilişkili karmaşık ve ciddi, kronik bir hastalıktır (82).

Dünya Sağlık Örgütü, giderek artan prevalansı, önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olması, tedavi maliyetlerinin yüksek olması, kişilerin yaşam kalitesini düşüren bir hastalık olması nedeniyle diyabeti önemli bir halk sağlığı problemi olarak görmekte ve öncelikli dört bulaşıcı olmayan hastalıktan biri olarak kabul etmektedir (1). Bu nedenle diyabetin erken dönemde teşhis ve tedavisi, hastalık komplikasyonlarının önlenmesi, geciktirilmesi veya kontrol altında tutulması, bireylerin yaşam kalitesini arttırmaya yönelik multidisipliner yaklaşımla diyabetin yönetilmesi büyük bir önem taşımaktadır.

Diyabete bağlı ölümlerin en önemli sebeplerinden biri diyabete bağlı gelişen komplikasyonlardır. Bu nedenle diyabet tedavisinde asıl amaç bu komplikasyonları önlemek veya geciktirmektir. 2008 yılında yayınlanan Danimarka’da yapılmış bir çalışmada diyabet hastalarında kardiyovasküler riski önlemenin KVH’ya bağlı ölümleri %53 oranında azalttığı görülmüştür (83).

Diyabet tedavisine son dekatta eklenen DPP4 inhibitörlerinin komplikasyonlar üzerine etkisi halen araştırılmakta olan bir konudur. DPP4 inhibitörlerinin özellikle kardiyovasküler komplikasyonları azalttığı düşünülmektedir.

Çalışmamızı dizayn ederken, DPP4 inhibitörlerinin mevcut tedavi rehberlerinde ve SUT’ta diğer tedavi metotlarına ek olarak başlanmasının önerilmesi sebebiyle, uzun süredir kullanılan ve hakkında yapılan bir çok yayın bulunan insülin ile birlikte kullanımını, diğer oral antidiyabetik ajanlarla insülinin kombine edildiği tedavi modeline karşı değerlendirmenin uygun olacağı kanısına vardık. Bu çalışma modelini oluşturmamızda diyabet tedavisinde öncü ve aydınlatıcı bir çalışma olan UKPDS çalışmasının 1998 yılında Lancet’te yayınlanan ve sülfonylure ve insülin tedavisinin konvansiyonel tedavi modeline karşı komplikasyon oranlarının karşılaştırıldığı UKPDS 33 çalışması ve 2012 yılında Kore’de yapılan insülin tedavisine sitagliptin eklenmesinin, halihazırda insülin kullanan hastalarda doz arttırılmasıyla kıyaslandığı bir çalışma etkili olmuştur (79,84).

Araştırmamıza dahil edilen 197 hastanın %46,1'i kadın iken %53,9'u erkektir. Erzurum'da 90'lı yıllarda yapılan diyabetin demografik ve klinik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada kadın oranı bizim çalışmamızdan daha fazla olup %57,8 idi. Yine aynı çalışmada araştırmaya dahilen edilen hastaların yaş ortalamaları 56 ± 10 yıl iken bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları $66,8 \pm 7,7$ yıl olarak tespit edildi ve daha yüksekti (85). 2006 yılında yayınlanan GATA (Gülhane Askeri Tıp Akademisi) öncülüğünde yapılan bir çalışmada diyabet hastalarının yaş ortalaması $52,6 \pm 13,9$ yıl idi, IDMPS çalışmasında Tip2 diyabetli hastaların yaş ortalaması $57 \pm 11,4$ yıl idi ve çalışmamızın yaş ortalamasından daha düşüktü (8,86).

Çalışmamızda hastaların ortalama diyabet tanısı alma yaşı $48,7 \pm 9,4$ yıl olarak bulunmuştur. Küresel diyabet prevalansı ile ilgili yapılan bir çalışmada gelişmekte olan ülkelerde diyabetli hastaların büyük çoğunluğunun 45-64 yaş arası kişilerden oluştuğu, gelişmiş ülkelerde ise hastaların çoğunun 65 yaşının üzerinde olduğu bildirilmiştir (87).

Araştırmamızda insülin ve DPP4 inhibitörlerini aynı anda kullanan hasta grubunda bazal insülin kullanım oranı %51,1, karışım insülin kullanım oranı %34,1, prandiyal insülin kullanım oranı %14,9 iken insülin kullanan hastalarda bazal insülin kullanım oranı %12,7, karışım insülin kullanım oranı %68, prandiyal insülin kullanım oranı %19,5 olarak bulunmuştur. IDMPS çalışmasında bazal insülin kullanım oranı %25, karışım insülin oranı ise %34 olarak belirtilmiştir (8).

Çalışma popülasyonumuzda toplam 197 hastada tespit etmiş olmuş olduğumuz komplikasyon sıklıkları kardiyovasküler komplikasyonlar için %86,7, nörolojik komplikasyonlar için %61,4, periferik damar hastalığı için %21,3, retinopati için %23,4, nefropati için %54,8, hipoglisemi için ise % 47,2 idi. Literatürde Türkiye için kardiyovasküler komplikasyon prevalansı %25,6, nöropati prevalansı %47,6, periferik damar hastalığı %4, retinopati prevalansı %45, nefropati prevalansı ise %38 olarak belirtilmektedir (7-10). Araştırmamızda elde ettiğimiz veriler sonucunda tüm komplikasyonların sıklığının literatürden yüksek olmasının sebepleri arasında, çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların yaş ortalamalarının 65 yaşın üzerinde olmasının ve insülin veya DPP4 inhibitörü başlandığında ortalama diyabet sürelerinin 10 yılın üzerinde olmasının yer aldığı düşünülmektedir. Bilindiği üzere diyabet tanısından 10 yıl sonra diyabete bağlı komplikasyonların görülme sıklığı

artmaktadır (8). UKPDS 16 çalışmasında erken yaşlarda diyabet tanısı alan ve daha uzun süre diyabet ile yaşayan hastalarda komplikasyon görülme riskinin arttığı ve klinik olarak komplikasyonlar yönünden sağlıklı görülen %18 hastada 6 yıl içinde komplikasyon gelişeceği ifade edilmektedir (88). Diyabetli hastaların çoğuna hipertansiyon da eşlik etmektedir. Literatürde diyabetli hastaların %70'inde kan basıncı yüksekliği olduğu veya hipertansiyon için tedavi edildiği bilgisi yer almaktadır (89). Komplikasyon gruplarını oluştururken hipertansiyonu kardiyovasküler komplikasyonlar içerisine dahil etmiş olmamız bu komplikasyon için elde ettiğimiz yüksek oranın bir diğer nedeni olabilir.

Komplikasyonların insülin ve DPP4 inhibitörlerini aynı anda kullanan hasta grubu ile insülin kullanan hasta grubu arasında dağılımına bakıldığında kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonların DPP4 inhibitörlerini içeren grupta daha fazla olduğu tespit edilmiştir (KV: %87,2, nörolojik: 62,8). Diğer tüm komplikasyonlar DPP4 inhibitörü ve insülin kullanan grupta daha az olarak gözlemlenmiştir. Retinopati için ise iki grup arasındaki fark DPP4 inhibitörlerini içeren grup lehine anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Fakat, insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta, DPP4 inhibitörü başlangıç tarihinden itibaren ilk 90 gün içerisinde gerçekleşen komplikasyonların ilaç etkisine atfedilemeyeceği düşünülerek bu süreç içerisinde gelişen komplikasyonlar ilaç etkisi değerlendirmelerine dahil edilmeyerek istatistiki değerlendirmeler yenilenmiştir. Bu süreyi belirlerken DPP4 inhibitörleri için yapılan prelinik çalışmalarda da aynı zaman diliminden sonra ilaç etkisinin araştırılmış olmasından yola çıkılmıştır (90).

Araştırmamızda insülin ve DPP4 inhibitörlerini aynı anda kullanan hasta grubunda DPP4 inhibitörü başlangıç tarihinden 90 gün sonra gelişen komplikasyonlar ve insülin kullanan hastalarda görülen komplikasyonlar incelendiğinde tüm komplikasyon tiplerinin DPP4 inhibitörlerinin dahil olduğu grupta insülin kullanan gruba göre daha az oranda görüldüğü tespit edilmiştir.

Araştırmamızda kardiyovasküler komplikasyonlar DPP4 inhibitörü eklenen grupta %10,9 oranında görülürken insülin kullanan grupta %31,8 oranında görülmüştür ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Danimarka'da yapılan bir çalışmada DPP4 inhibitörlerinin metformin ile kombine kullanan hastalar, metformini insülin ile birlikte kullanan hastalar ile karşılaştırılmış ve kardiyovasküler olayların ve tüm sebeplere

bağlı mortalitenin DPP4 inhibitörü ve metformin kullanan grupta daha az görüldüğü tespit edilmiştir (91). Çalışmamızdan elde edilen DPP4 inhibitörlerinin kardiyovasküler komplikasyonları arttırmadığı sonucu daha önce yapılmış olan iki önemli çalışma olan EXAMINE ve SAVOR TIMI 53 sonuçları ile de örtüşmektedir (12,13). DPP4 inhibitörlerinin dahil olduğu grupta KV komplikasyonların insülin kullanan gruba kıyasla daha az görüldüğü tespit edilmiş olmasına rağmen, komplikasyon gelişimi ilacın daha erken yıllarında meydana gelmiştir. Bu süre insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta $1,7\pm 1,8$ yıl iken, insülin kullanan grupta $2,9\pm 3,5$ yıldır. Komplikasyon görülme zamanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi ($p=0,333$) her iki grubun diyabet tanı süreleri birbirlerine yakın olmasına rağmen neden DPP4 inhibitörleri kullanan grupta az sayıda görülen komplikasyonun daha erken yıllarda ortaya çıktığı netleştirilememiştir.

Çalışmamızda nörolojik komplikasyon görülme yüzdesi insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta %54,2 iken, insülin kullanan grupta %87 olarak bulunmuştur ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Tip2 diyabet hastalarında, farklı çalışmalarda nöropati sıklığının %7 ile %80 arasında değiştiği ifade edilmektedir (92). Çalışmalar arasında bu denli farklı sonuçların olması hastaların farklı yaş gruplarında olmasına ve nöropati tanısını koymadaki zorluğa bağlı olabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada nöropati prevalansı %60 olarak bulunmuştur ve bu değer çalışmamızda yer alan DPP4 inhibitörlerini kullanan gruptan elde edilen değerden yüksektir (93). Kardiyovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi nörolojik komplikasyonlar da DPP4 inhibitörü kullanan grupta daha erken zamanlarda ortaya çıkmıştır (insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grup için ilacın başlangıcından sonra $2\pm 1,7$ yıl, insülin kullanan grup için ilacın başlangıcından sonra $3,6\pm 4,3$ yıl). Bu iki grup arasında komplikasyon görülme zamanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur ($p=0,017$).

Örneklekimizden elde ettiğimiz verilerde insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta periferik damar hastalığı görülme oranı %50, insülin kullanan grupta %80,7 bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark DPP4 inhibitörlerinin yer aldığı grup lehine istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,036$). Periferik damar hastalığı gelişimi kardiyovasküler komplikasyonlar ve diyabetik nöropati ile ilişkilidir. UKPDS 59 çalışması HbA1c'de her %1'lik artışın periferik damar hastalığı riskini %28 oranında arttırdığını ve diyabet süresi uzadıkça periferik damar hastalığı riskinin arttığını ifade etmektedir (94). Hindistan'da yapılan bir çalışmada diyabetik

hastalarda periferik damar hastalığı prevalansı %7,8 olarak bulunmuştur (95). Çalışmamızdaki periferik vasküler hastalık oranının bu denli yüksek olmasının sebebi hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Diğer komplikasyonlarda olduğu gibi insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta periferik damar hastalığı insülin kullanan gruba kıyasla ilaç başlangıcının erken dönemlerinde izlenmiştir (insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grup için ilacın başlangıcından sonra $1,9\pm 2$ yıl, insülin kullanan grup için ilacın başlangıcından sonra $4,5\pm 4,8$ yıl).

Araştırmamızda insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan hasta grubunda retinopati görülme oranı %44,4 iken, insülin kullanan hasta grubunda bu oran %94,6 olarak bulunmuştur ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$). Türkiye'de diyabetik retinopatinin epidemiyolojisi hakkında Taş ve arkadaşlarının 2000 yılında, 2362 hastayı inceledikleri, çok merkezli, kesitsel çalışmada diyabetik retinopati prevalansı %30,5 olarak bulunmuştur (96). IDF ise retinopati prevalansını %35 olarak belirtmektedir (2). Her iki yayındaki komplikasyon oranları çalışmamızdaki oranlardan düşüktür. İnsülin ve DPP4 inhibitörü kullanan grupta retinopati gelişen hastalar DPP4 inhibitörü başlangıcından $1,5\pm 1,3$ yıl içerisinde görülmüştür ve süre insülin kullanan grup için $3,2\pm 3,8$ yıldır. Gruplar arasında süre açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,387$).

Nefropati görülme oranları incelendiğinde yapmış olduğumuz araştırmada insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan hasta grubunda %50,9 oranında, insülin kullanan hasta grubunda %73,7 oranında nefropati izlenmiştir. DPP4 inhibitörlerinin dahil olduğu grupta nefropatinin daha düşük olarak tespit edilmesi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,013$). Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre diyabet hastalarının %40'ında kronik böbrek hastalığı mevcuttur (49). UKPDS 64 çalışmasına göre diyabet tanısından 10 yıl sonra mikroalbuminüri prevalansı %25'dir (97). Çalışmamızda nefropati oranının yüksek bulunmuş olmasının nedeni, proteinürinin kronik böbrek yetmezliğine gidişin önemli bir göstergesi olması nedeniyle mikroalbuminüri bulunan hastaları bu komplikasyon grubuna dahil etmiş olmamızdır. Nefropati görülme oranı DPP4 inhibitörlerinin dahil olduğu grupta anlamlı olarak daha az olsa da görülen komplikasyonlar daha erken safhalarda ortaya çıkmış olup DPP4 inhibitörü başlangıcından sonra $2,4\pm 1,7$ yıl içerisinde gerçekleşmiştir. İnsülin kullanan grupta nefropati meydana geldiğinde insülin tedavisi başlama zamanı $4,3\pm 5$ yıldır ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,029$).

Hipoglisemi görülme oranı insülin ve DPP4 inhibitörü kullanan hastaları içeren grubumuzda %75 iken, insülin kullanan hasta grubumuzda %93,8 olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasındaki fark DPP4 inhibitörlerini içeren grup lehine istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,018$). IO HAT çalışmasında Tip2 diyabet hastalarının %95,3'ünde hipoglisemi olduğu belirtilmiştir (37). Hipoglisemi insülin kullanan hastalarda oral antidiyabetik kullanan hastalara göre daha fazla görülmektedir (36). Çalışmamızda insülin ve DPP4 inhibitörlerini aynı anda kullanan grupta bazal insülin kullanım oranı (%51,1), insülin kullanan grupta ise karışım insülin kullanım oranı (%68) daha yüksektir. Bazal insülinlerin hipoglisemi yapma riski, karışım insülinlere göre daha düşüktür (78). Gruplar arasındaki farklılığa her iki grupta farklı insülin tiplerinin ağırlıklı olarak kullanılması etki etmiş olabilir. Hipoglisemi geliştiğinde hastaların ilaç kullanım süreleri DPP4 inhibitörlerini içeren grup için $3,2\pm 2,1$ yıl, insülin kullanan grup için ise $3,6\pm 4,6$ yıldır. Gruplar arasında ilaç kullanım süresinin hipoglisemiye etkisi açısından anlamlı bir fark yoktur ($p=0,593$).

Araştırmamızda DKA yalnızca insülin kullanan grupta yer alan 1 hastada görülmüştür. Bu hasta özel olarak incelendiğinde 8 yıldır diyabet hastası olduğu, beraberinde hipertansiyon, geçirilmiş iskemik serebrovasküler olay öyküsü olduğu, idiopatik ürtiker sebebiyle kortizol tedavisi aldığı ve DKA gelişmeden önceki gece insülin glargin dozunu yapmadığı görülmüştür.

Sonuçlar DPP4 inhibitörlerinin tüm komplikasyon oranlarını azalttığını göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

DPP4 inhibitörlerinin tedavi rejimlerine eklenmesi ile diyabet komplikasyonlarının gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapmış olduğumuz araştırmada, diyabete bağlı görülen tüm komplikasyon tiplerinin DPP4 inhibitörü kullanan hasta grubunda daha az görüldüğü tespit edilmiştir.

Elde ettiğimiz sonuçlarda DPP4 inhibitörlerinin komplikasyon tiplerini azalttığını tespit etmiş olsak dahi, bu grupta görülen komplikasyonlar ilaç kullanımının daha erken dönemlerinde görülmüştür. Bu konu üzerine yeni araştırmaların yapılması ve sebebinin netleştirilmesi gerekmektedir.

DPP4 inhibitörleri ile ilgili literatürde yapılmış çalışmalar olsa da bazı komplikasyon tiplerine özellikle kardiyovasküler komplikasyonlar üzerine etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olup hala araştırılması gereken bir konudur.

Retrospektif olarak yapmış olduğumuz çalışmamızda hastaların komorbid durumları, diyabet tedavisinde insülin veya DPP4 inhibitörleri dışında kullanılan diğer antidiyabetik ajan kombinasyonlarının etkisi dışlanamamıştır. Tasarlanacak olan bir müdahale çalışmasında bu faktörler açısından daha homojen bir grup üzerinde DPP4 inhibitörlerinin etkisinin incelenmesi karanlıkta kalan noktaları ayrıca aydınlatacaktır.

Üniversite hastanemiz bünyesinde hasta yaş ortalamamızın yüksek olmasının, yüksek komplikasyon oranları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Birinci basamak sağlık hizmetleri yönünden bakıldığında bir üçüncü basamak biriminde yürütülmüş olan bu çalışmanın verilerinin yansıtılmasında bazı zorluklar öngörülmektedir. Bunlardan en önemlisi halen birinci basamakta DPP4 inhibitörlerinin ve analog-miks ve premiks insülinlerin reçete edilememesi geldiği düşünülmektedir. Bu bağlamda birinci basamağın öneremediği ama takip edebildiği bir hasta grubu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Komplikasyon oranlarını belirgin olarak azalttığı düşünölen ve burada incelenen tedavi kombinasyonlarının birinci basamak sağlık hizmetlerinde reçete edilebilmesinin sağlanmasının ölkemiz sağlık kriterleri ve sağlık giderleri yönünden etkili olacağı açıktır. Halihazırda birinci basamakta reçete edilebilen diyabet tedavilerinin burada değindiğimiz tüm kaynaklarda komplikasyon oranlarını yükselttiği yönündeki eleştirilere katılmakla birlikte bu çalışmanın sonuçları ışığında sağlık politikası oluşturan ve uygulayan makamların dikkatine sunmak isterim.

7. KAYNAKLAR

1. WHO (World Health Organisation). Global Report on Diabetes. 2016.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 8th edition, 2017.
3. Satman I, Tutuncu Y, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Yilmaz T, Omer B, Kalaca S, Telci A, Cakir B, Tuomilehto J (2011) Diabetes Epidemic in Turkey: Results of The Second Population-Based Survey of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey (TURDEP-II). 47th EASD Annual Meeting, 12-16 Sept. 2011, Lisbon. Diabetologia 54 (Suppl. 1): 324, PS 007.
4. WHO (World Health Organisation), Fact sheets, Diabetes, (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, accessed 29 January 2019).
5. World Health Organization. The top ten causes of death, (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#>, accessed 29 January 2019).
6. Arslan M, Ayvaz C, Gedik O, Başkal N, Sözen T Endokrinoloji, İliçin G, Biberoglu K, Süleyman G, Ünal S, İç Hastalıkları 2. Baskı. Güneş Kitabevi Ankara, s. 2279-2232; 2003.
7. Öksüz E., Malhan S., Balbay Y., Bozkurt E., Annual cost of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus in Turkey. November 2018.
8. İlkova H., Damcı T., Karsidag K., Comlekci A., Ayvaz G. The International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) - Turkey's 5th Wave Results. Turk J Endocrinol Metab 2016;20:88-96.
9. Satman I., Imamoglu S., Yilmaz C., ADMİRE Study Group. Adherence to guidelines and its effect on glycemic control during the management of T2DM in Turkey: The ADMIRE Study. 2012: 153-172.
10. Fleurence & Hollenbeak. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
11. Pacheco BP, Crajoinas RO, Couto GK, Davel AP, Lessa LM, Rossoni LV, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 2011; 29: 520 – 528

12. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317 – 1326.
13. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 2013; 369: 1327 – 1335.
14. Clifton P. Do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors cause heart failure? *Clin Ther* 2014; 36: 2072 – 2079.
15. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232 – 242.
16. Yamamoto M, Seo Y, Ishizu T, Nishi I, Hamada-Harimura Y, Machino-Ohtsuka T, Sato K, Sai S, Sugano A, Obara K, Aonuma K. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular outcome and cardiac function in patients with diabetes and heart failure - Insights From the Ibaraki Cardiac Assessment Study-Heart Failure (ICAS-HF) Registry. *Circ J* 2017; 81: 1662–1669.
17. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Diabetes, National Diabetes Statistics Report, 2017.
19. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–97.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl.1):S1-S94.
21. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: Abbreviated report of a WHO Consultation. World Health Organization 2011, WHO/NMH/CHP/CPM/11.1
22. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017;66(2):241-55.

23. Satman I, Omer B, Tutuncu Y. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
24. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–7.
25. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S13–S28.
26. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;41:2648–2668
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK prospective diabetes study VIII. study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877–890.
28. DCCT research group. *New England Journal of Medicine* 329 :997-986,1993.
29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405-412, 2000.
30. Z. H. Wang, E. Kihl-Selstam, J. W. Eriksson. Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes a population-based study from Northern Sweden. *Diabet. Med.* 25, 867–870 (2008)
31. ADA Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl.1):94-102.
32. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2017.
33. Francisco J. Pasquel and Guillermo E. Umpierrez. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care* 2014;37:3124–3131
34. Michael Bodmer, Christian Meier, Susan S. Jick, Christoph R. Meier. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia. *Diabetes Care* 31:2086–2091, 2008
35. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990;150:589-93

36. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study. 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249–1258, 1995.
37. Rifat Emral, Faruque Pathan, Carlos Augusto Yepes Cortés, M. Hesham El-Hefnawy. Self-reported hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: results from an international survey on 7289 patients from nine countries. *Diabetes Research And Clinical Practice* 134 (2017) 17–28.
38. Booth GL, Kapral MK, Fung K. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non diabetic people a population based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.
39. Kuusisto, J., Mykkanen, L., Pyorala, K., & Laakso, M. (1994). NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 43, 960±967.
40. Ismael-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al, for the ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; published online June 29.
41. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560–2572.
42. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 182: 527-532; 1984.
43. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556–64.
44. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
45. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment study findings. *Ophthalmology* 1978;85:82-106.

46. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four year results of a randomized trial Diabetic Retinopathy Study report 5. Arch Ophthalmol 1990;108:958-64.
47. Cunningham ET r, Adamis AP, Alta eel M. A phase II randomized double masked trial of pegaptanib, an anti vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. Ophthalmology 2005;112:1747-57.
48. American Diabetes Association Diabetic Nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment Diabetes Care 2005 Jan; 28(1): 164-176.
49. Dean J. Organising care for people with diabetes and renal disease. J Ren Care 2012; 38 Suppl 1: 23–9.
50. United States Renal Data System. International Comparisons. In United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2014; 188–210.
51. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. 2003 Apr;63(4):1499-507.
52. American Diabetes Association Position Statement. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care; 33(Suppl 1): 11-61, 2010.
53. Turner Robert, Holman Rury, Stratton Irene, Cull Carole. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 317: 703-713;1998
54. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 23 (Suppl. 2):B21–B29, 2000
55. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustanen J. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 351: 1952-1957; 2004
56. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005 Apr;28(4):956-62.

57. Yang Z, Zhang Y, Chen R, Huang Y. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy(Protocol)
58. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.
59. Raskin J, Smith TR, Wong K. Duloxetine versus routine care in the long term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006;9:29-40.
60. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus a randomized controlled trial. *JAMA*1998;280:1831-6.
61. Richter RW, Portenoy R, Sharma U. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin a randomized, placebo controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-60.
62. Gilron I, Bailey JM, Tu D. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352:1324-34.
63. Andrew J.M. Boulton, David G. Armstrong, Stephen F. Albert, Robert G. Frykberg. Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment: A report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*, Volume 31, Number 8, August 2008;1679-85.
64. Benjamin A. Lipsky, Javier Aragón-Sánchez, Mathew Diggle, John Embil. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Guidance on the Diagnosis and Management of Foot Infections in Persons with Diabetes. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl. 1): 45–74
65. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö., Baktıroğlu S., Oşar-Siva Z. Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaşı Raporu 2015
66. Melanie J. Davies, David A. D'Alessio, Judith Fradkin, Walter N. Kernan. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*.
67. Gian Paolo Fadini, Angelo Avogaro. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: Beyond GLP-1. *Vascular Pharmacology* 55 (2011) 10–16

68. Holst, J.J. and J. Gromada, Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004. 287(2): p. E199-206
69. Stulc, T. and A. Sedo, Inhibition of multifunctional dipeptidyl peptidase-IV: is there a risk of oncological and immunological adverse effects? *Diabetes Res Clin Pract*, 2010. 88(2): p. 125-31
70. Elif Turan, Mustafa Kulaksizoglu. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 31(Ek sayı):86-94, 2015
71. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005;7: 692-8
72. Deacon CF, Danielsen P, Klarskov L, Olesen M, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibition reduces the degradation and clearance of GIP and potentiates its insulinotropic and antihyperglycaemic effects in anesthetized pigs. *Diabetes* 2001;50:1588-97.
73. Pospisilik JA, Stafford SG, Demuth HU *et al.* Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase IV inhibitor P32/98 causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, hyperinsulinaemia, and beta-cell glucose responsiveness in VDF (fa/fa) Zucker rats. *Diabetes* 2002;51:943-50
74. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:869 – 875
75. Rolee Pathak, Mary Barna Bridgeman. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *DRUG CLASS REVIEW* 2010. Vol. 35 No. 9. 509-13
76. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013 Feb 25:1-6.
77. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. March 14 2013.

78. Aschner P, Sethi B, Gomez-Peralta F. (2015) Insulin glargine compared with premixed insulin for management of insulin-naïve type 2 diabetes patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: the open-label, randomized GALAPAGOS study. *J Diabetes Complicat* 29:838–845
79. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
80. Holman RR, Paul SK, Bethel MA. (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577–1589.
81. Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C et al (2016) Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord* 16:39.
82. Akinci F, Yildirim A, Gozu H, Sargin H. Assessment of health-related quality of life (hrqol) of patients with type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Research And Clinical Practice* 79 (2008) 117–123.
83. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–91
84. E. S. Hong, A. R. Khang, J. W. Yoon, S. M. Kang. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: Csi Study. *Diabetes, Obesity And Metabolism* 2012
85. Çapoglu İ, Ünüvar N, Akarsu E, Odabaş A.R, Çetinkaya R Diabetik hastalarımızın demografik, klinik ve ekonomik özellikleri *Endokrinolojide Yönelişler* 2002; 11(6): s 240- 246
86. Taş A, M.Bayraktar M.Z , Erdem Ü, Sobacı G, Açıkkel C, Durukan, Karagül S. Diyabetik hastalarda retinopati gelişimine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2006; 48: S 94-100.
87. Wild s, Roglic G, Green A, Sicree R. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes care* estimates for the year 2000 and projections for 2030. 27:1047–1053, 2004.
88. U.K. Prospective Diabetes Study 16: over- view of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease: U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995;44: 1249 –1258

89. Anjali D Deshpande, Marcie Harris-Hayes, Mario Schootman. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Phys Ther.* 2008;88: 1254 –1264.
90. Brian D Green, Peter R Flatt, Clifford J Bailey. Dipeptidyl Peptidase IV (Dpp IV) Inhibitors: A newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2006;3:159–65.
91. Mogensen U. M., Andersson C., Fosbøl E. L., Schramm T. K.. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus – A Retrospective Nationwide Study. *Diabetes, Obesity And Metabolism* 2014; 16: 1001–1008.
92. Thomas PK, Tomlinson DR (1993) Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds): *Peripheral Neuropathy*. WB Saunders, Philadelphia vol. 2: 1219-1250
93. Boru, UT., Alp, R., Sargın, H., Koçer, A., Sargın, M., Luleci, A., Yayla, A.: Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. *Endocrine Journal*. 2004, 51(6): s 563-567.
94. Adler Amanda I., Stevens Richard J., Neil Andrew, Boulton Andrew J. M. UKPDS 59: Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:894–899, 2002.
95. Gopal Premalatha, Subramaniam Shanthirani, Jerome Markovitz, Viswanathan Mohan. Prevalence and risk factors of peripheral vascular disease in a selected south indian population the chennai urban population study. *Diabetes Care* 23:1295–1300, 2000.
96. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Türkiye'de diyabetik hastalarda retinopati prevalansı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: s 164-174.
97. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63:225–232, 2003.