

OZAN DEMİRKILIÇ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2022



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

TİP-2 DİYABET HASTALARINDA DPP-4
İNHİBİTÖRLERİNİN BDNF VE PENTRAKSİN-3
DÜZEYLERİ İLE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ECZ. OZAN DEMİRKILIÇ

DANIŞMAN
DR.ÖĞR.ÜYESİ SELÇUK ŞEN

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ
PROGRAMI

İSTANBUL-2022

İTHAF

Bu tez çalışmamı sevgili anneme ve babama ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerilerimi arttırmamda katkısı olan ve tezim için yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Selçuk Şen'e,

Eğitimim sırasında üzerimde emeği geçen başta Prof.Dr.Yağız Üresin olmak üzere İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve personellerine,

Tezimin deneysel kısmını yürütmemde destek sağlayan Uzm.Dr.Ece Çiftçi Öztürk, Uzm.Dr.İlker Eski ve Dr.Özge Yasun'a,

İş ile birlikte tezimi yürütmemi her zaman destekleyen, yöneticim ve mentorüm Dr.Bilge Ufuk Aksom'a,

Sevgilerini sürekli yanımda hissettiğim annem ve babama teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 38740

İÇİNDEKİLER

İTHAF	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus(DM).....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Tanı ve Sınıflandırma	4
2.2. Tip-2 Diabetes Mellitus	5
2.3. Tip-2 Diabetes Mellitus Tedavisi ve DPP-4 İnhibitörleri	6
2.3.1. DPP-4 İnhibitörleri	9
2.4. Tip-2 Diyabet ve Kognitif Disfonksiyon.....	12
2.5. DPP-4 İnhibitörlerinin Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi	14
2.6. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)	16
2.7. Pentraksin-3 (PTX3).....	17
2.8. MMSE Testi (Mini Mental Durum Değerlendirmesi).....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR	23
4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	23
4.2. Hastaların Kan Glukoz, HbA1c ve Diğer Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	25
4.3. Çalışma Gruplarının MMSE Skorlarının Karşılaştırılması	27
4.4. Çalışma Grupları Arasında BDNF ve Pentraksin-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması	27
4.5. Çalışma Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar	29

5. TARTIŞMA.....	31
KAYNAKLAR.....	37
FORMLAR.....	46
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	50



TABLolar LISTESi

Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması	5
Tablo 3. DPP-4 İnhibitörü İlaçların Özellikleri	10
Tablo 4. MMSE(Mini Mental State Examination-Mini Mental Durum Değerlendirmesi) Testi	19
Tablo 5. Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	24
Tablo 6. DPP-4 Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Türüne Göre Oranları	25
Tablo 7. Biyokimyasal Parametrelerin Grupları Arasındaki Karşılaştırma Sonuçları .	26

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. DPP-4 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması..... 9
- Şekil 2. GLP-1 Bazlı Tedavilerin Farklı Sistemler Üzerine Antiinflatuvar Etkinliği
15
- Şekil 3. Grupların MMSE Skorları Açısından Karşılaştırılması 27
- Şekil 4. Grupların Serum BDNF Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması 28
- Şekil 5. Grupların Serum Pentaksin-3 Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması 28



SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESİ

DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz-4
SGLT-2	: Sodyum Glukoz Ko-transporter-2
DM	: Diabetes Mellitus
HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
IL-1	: Interlökin-1
IL-6	: Interlökin-6
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
T2DM	: Tip-2 Diabetes Mellitus
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
TURDEP-2	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
TBT:	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TZD	: Tiazolidindion
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GLP-1A	: Glukagon Benzeri Peptid-1 Benzeri Reseptör Agonistleri
GIP:	Glukoza Bağlı İnsülinotropik Peptit
FDA	: Food and Drug Administration-Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
EMA	: European Medicine Agency-Avrupa İlaç Ajansı
TECOS	: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
CARMELINA	: Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
NT-3	: Nörotropin-3
NT-4/5	: Nörotropin-4/5
MMSE	: Mini Mental Durum Değerlendirmesi
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
CRP	: C-Reaktif Protein
SS	: Standart Sapma

ÖZET

Demirkılıç, O. (2022). Tip-2 diyabet hastalarında DPP-4 inhibitörü kullanımının BDNF ve Pentraksin-3 ile bilişsel düzeyler üzerine etkisinin değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Tip-2 Diabetes Mellitus, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve demans gibi nörodejeneratif hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların glisemik kontrolden bağımsız olarak, diyabetin santral sinir sistemi ilişkili komplikasyonlarından korumadaki etkisi önemli güncel araştırma konularındandır. Çalışmamızda DPP-4 inhibitörlerinin Tip-2 diyabet hastalarında bilişsel fonksiyonlar, serum BDNF ve pentraksin-3 düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya HbA1c düzeyi $\leq 7.5\%$ olan toplam 50 Tip-2 diyabet hastası dahil edilmiştir. Katılımcılar, DPP-4 inhibitörleri kullanan hastalar (n=25) ve kontrol grubu olarak sadece metformin tedavisi alan hastalar (n=25) olarak iki gruba ayrılmışlardır. Çalışmaya DPP-4 inhibitörü ve metformin dışında diğer antidiyabetik tedavileri alan hastalar dahil edilmemişlerdir. Serum BDNF ve serum pentraksin-3 düzeyleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi için MMSE testi kullanılmıştır. Var ise, katılımcıların son bir ay içerisindeki rutin laboratuvar parametreleri retrospektif olarak elektronik sağlık kayıtlarından değerlendirilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, Tip-2 diyabet tanı süresi, açlık kan glukozu, HbA1c, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında DPP-4 inhibitörü kullanılan grupta MMSE skorları ($p=0,041$) ve serum BDNF düzeyleri ($p=0,001$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında serum pentraksin-3 düzeyleri karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır ($p=0,055$). MMSE skoru ile serum BDNF düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,316$, $p=0,025$). Ayrıca serum BDNF düzeyi ile HbA1c arasında istatistiksel anlamlı ters yönde bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,354$, $p=0,012$). Çalışmada elde edilen sonuçlar, Tip-2 diyabet hastalarında DPP-4 inhibitörü kullanımının artmış BDNF düzeyi ve daha yüksek MMSE skoru ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Tip-2 diyabet hastalarında DPP-4 inhibitörü kullanımının bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve demans gibi nörodejeneratif hastalıklar açısından potansiyel koruyucu etkisini detaylı bir şekilde değerlendirebilmek için, daha büyük popülasyonlar üzerinde klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tip-2 diyabet, DPP-4 inhibitörleri, BDNF, pentraksin-3, kognitif fonksiyon.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 38740

ABSTRACT

Demirkilic, O. (2022). Evaluation of the effect of DPP-4 inhibitors on cognitive functions and levels of BDNF and Pentraxin-3 in patients with type-2 diabetes. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Medical Pharmacology. Master of Thesis. İstanbul.

Type-2 Diabetes Mellitus is an important risk factor for neurodegenerative diseases such as cognitive impairment and dementia. Independent from glycemic control, the effect of antidiabetic drugs in preventing central nervous system-related complications of diabetes is one of the most important current research topics. Our study aimed to evaluate the effect of DPP-4 inhibitors on cognitive functions, serum BDNF levels and serum pentraxin-3 levels in patients with type-2 diabetes. A total of 50 patients with type-2 diabetes who have HbA1c levels at $\leq 7.5\%$ were included. Participants were classified into two groups: patients received DPP-4 inhibitors (n=25) and patients received only metformin treatment as the control group (n=25). Patients received antidiabetic treatments other than DPP-4 inhibitors and metformin were not included in the study. Serum BDNF and serum pentraxin-3 levels were measured using ELISA. MMSE test was used to evaluate the cognitive functions. The routine laboratory parameters of the patients were retrospectively reviewed from the last one month of electronic health records, if available. There was no significant difference between the two groups in regards to age, gender, disease duration of type-2 diabetes, blood glucose levels, HbA1c levels, systolic and diastolic blood pressure levels ($p>0.05$). The MMSE scores ($p=0.041$) and serum BDNF levels ($p=0.001$) were significantly higher in the DPP-4 inhibitors treatment group compared to the control group. When the serum pentraxin-3 levels were compared between the study groups, the difference did not reach a significant level ($p=0.055$). A significant positive correlation was observed between MMSE scores and serum BDNF levels ($r=0.316$, $p=0.025$). Additionally, a significant inverse correlation was observed between HbA1c and serum BDNF levels ($r=-0.354$, $p=0.012$). The findings in this study suggest that the use of DPP-4 inhibitor in patients with type-2 diabetes may be associated with increased BDNF levels and higher MMSE scores. Further clinical studies on larger populations are needed to thoroughly evaluate the potential protective effects of DPP-4 inhibitor use in patients with type-2 diabetes against neurodegenerative diseases such as cognitive impairment and dementia.

Key Words: Type-2 diabetes, DPP-4 inhibitors, BDNF, pentraxin-3, cognitive function.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 38740

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus(DM), toplumda sık görülen kronik rahatsızlıklardan birisidir ve günümüzde artan prevelansı ile majör bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (1). Tüm dünyada 2015 yılında diyabetli hasta sayısı 415 milyon iken bu sayının 2030 yılında artarak 578 milyona ulaşılacağı tahmin edilmektedir (2).

Diabetes Mellitus varlığında birçok doku ve organda hasar ile birlikte komplikasyonlar oluşabilmektedir. Öğrenme ve hafıza sorunlarıyla birlikte santral sinir sisteminde gelişen hasarlar da bunlardan biridir. Özellikle kognitif bozulma eşliğinde demans, Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıkların görülme riski diyabet hastalarında artmaktadır (3). Diyabetli hastalarda yapılan bir metaanaliz çalışmasında Alzheimer hastalığında %50-100 arası ve demansda da ise %100-150 arası artmış risk saptanmıştır. Bu risk yaşlı diyabet hastalarında daha da artmıştır (4).

GLP-1, 30 aminoasitli bir peptiddir ve nöron hücrelerinin büyüme süreçlerinin stümüle edilmesi ile nöronların hücreölüm süreçlerinin yönetilmesinden sorumludur (5). Özellikle son zamanlarda Tip-2 diyabet tedavisinde kullanımını artan DPP-4(Dipeptidil Peptidaz) inhibitörleri ve GLP-1(Glukagon Benzeri Peptid) reseptör agonistlerinin, GLP-1 üzerinden etkinliklerini göstererek kognitif fonksiyon üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği gözlemlenmiştir (6).

DPP-4 inhibitörlerinin GLP-1 seviyelerini arttırarak; A β seviyelerini azalttığını, A β akümüülasyonunu süprese ettiği ve A β tarafından indüklenen hipokampal nöronal hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir (7). Yine mitokondriyal hasar ve oksidatif stres de Alzheimer gibi nörodejenaratif hastalıkların patolojisinde rol oynamaktadır. DPP-4 inhibitörleri GLP-1 üzerinden antioksidatif etkinlik göstererek, serbest radikal oksijenlerini azaltırlar. Tip-2 diyabet hastalarında kognitif bozulmada nöroinflamasyonun da etkisi bulunmaktadır (8). Özellikle IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri diyabet hastalarında artmıştır. DPP-4 inhibitörlerinin proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini azaltarak, nöroinflamasyonu süprese ettiği çalışmalarda gösterilmiştir (9,10).

Bu çalışmada da Tip-2 diyabet hastalarında, DPP-4 inhibitörü kullanan tedavi grubunda ve kullanılmayan kontrol grubunda MMSE skoru değerlendirilerek kognitif fonksiyonlar açısından gruplar karşılaştırılacaktır. Aynı zamanda çalışmada kognitif bozulmaya ilişkili olduğu dūřınūlen BDNF biyobelirteci ve inflamasyon biyobelirteci olarak pentraksin-3 seviyelerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır. DPP-4 inhibitörleri ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkinin aydınlatılmasının, ileride Tip-2 diyabet hastalarında tedavi stratejisini belirlemede faydalı olacağı dūřınılmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus(DM)

2.1.1. Tanım

Diabetes mellitus, insülinin sekresyonunda bozulma veya etkisine bir direnç oluşması sebebiyle karbonhidrat metabolizmasında bozukluğa neden olan, geniş spektrumlu, kronik, metabolik bir bozukluktur (11). İnsülinin sekresyonundaki bu bozulma ve hücrelerin insülinin etkisine yanıt vermemesi durumunda kan glukoz seviyelerinin artması ile hiperglisemi oluşur. Hipergliseminin kronikleşmesi özellikle göz, kalp, böbrek, sinir ve kan damarlarının hasarına ve fonksiyonunun bozulmasına sebep olur. Diyabette bu komplikasyonların oluşması ile morbidite ve mortalite riski de artmaktadır (12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diabetes mellitus, WHO tarafından yeni bin yılın en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir (13). Özellikle gelişmekte olan toplumlarda değişen yaşam şekilleri ile birlikte diyabetin de prevelansı yükselmektedir. 2015 yılında diyabetli hasta sayısı 415 milyon iken bu sayının 2030 yılında 578 milyona ulaşacağı, 2035 yılında ise 592 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir (14).

Türkiye’de ise popülasyona dayalı ilk diyabet epidemiyolojik çalışmaları TURDEP(Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu) tarafından 1999-2000 yılları arasında gerçekleştirilmiş ve diyabet prevelansı yetişkin yaş grubunda %7,2 olarak raporlanmıştır. Bu araştırmadan 12 yıl sonrasında TURDEP-II çalışmasında ise diyabet prevelansının %13,7 ulaştığı, diyabet oranının bu süreçte %90 arttığı raporlanmıştır (15).

WHO ile T.C Sağlık Bakanlığı’nın ortak yürüttüğü ve yayınlamış oldukları ‘Türkiye Diyabet Programı 2015-2020’ raporunda da, Türkiye’nin 2035 yılında en yüksek diyabet nüfusuna sahip 10 ülke içerisinde gireceği tahmin edilmektedir (16).

2.1.3. Tanı ve Sınıflandırma

Diyabetin tanı kriterleri ilk olarak 1997 yılında ADA(American Diabetes Association) tarafından oluşturulmuştur. Daha sonra WHO tarafından revizyonlarla 1999 yılında, bu kriterler kabul edilmiştir. Diyabet ve glukoz metabolizma bozuklukları için güncel tanı kriterleri aşağıda Tablo 1’de detaylıca açıklanmıştır (17).

Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

En az 8 saatlik açlık sonrası sabah ölçülen, APG ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l),
veya
75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl,
veya
Standartize metot kullanılarak ölçümlenmiş HbA1C, HbA1C $\geq \%6.5$ (≥ 48 mmol/mol),
veya
Diyabetik semptomlarla birlikte son öğüne bakılmaksızın, rastgele plazma glikoz değeri ≥ 200 mg/dL.

*APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi.

Sonuç olarak; diyabetik semptomlarla birlikte son öğüne bakılmaksızın plazma glukoz değerinin 200 mg/dL ve üstü olması, rastgele yapılan 2 ölçümde açlık plazma glukoz (APG) değerinin 126 mg/dL ve üstü olması, oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glikozu 200 mg/dL ve üstü olması, HbA1c’nin %6.5 ve üzeri olması durumlarından herhangi birinin varlığında DM tanısı konulur (17).

Diyabetin sınıflandırmasında 4 klinik tip bulunmaktadır. Tip-1, Tip-2 ve gestasyonel diabetes mellitus primer tipleri oluşturur. Spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. Diyabetin etiyolojik sınıflandırması Tablo 2’de detaylandırılmıştır (18).

Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta-hücre yıkımı vardır.)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur.)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)	E. İlaç ve kimyasal ajanlar
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler	F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
C. Pankreasın enzokrin doku hastalıkları	G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
D. Endokrinopatiler	H. Enfeksiyonlar

2.2. Tip-2 Diabetes Mellitus

Diyabetin en sık görülen formu Tip-2 diabetes mellitusdur. Tip-2 diabetes mellitus, tüm diyabetli hastaların yaklaşık %90-95'ini oluşturmaktadır (19). Genelde 30 yaşın üzerinde görülür fakat son yıllarda çocuk ve adölesanlarda da obezite sebebiyle yaygınlaşmıştır. Tip-2 diabetes mellitus hastaları genelde obez veya aşırı kiloludurlar. Tip-2 diyabetin ilk evrelerinde semptom görülmeyebilirken, ilerleyen evrelerinde kronik komplikasyonlarına bağlı semptomlar sıklıkla görülür (20).

Tip-2 diabetes mellitusun patofizyolojisinde çeşitli genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Ailede genetik yoğunluk arttıkça ilerleyen nesillerde diyabet riski artmaktadır. Genetik olarak birçok anormal gen polimorfizmi rol oynamaktadır ve genetik yatkınlığı belirleyen ortak bir gen belirlenememiştir (21).

Tip-2 diabetes mellitusun hiperglisemi patogeneğinde bazı mekanizmalar önemli rol oynar. Bunlar; insülin salgımda bozukluk, insülin direnci ve inkretin hormon yetersizliğıdir (22).

İnsülin direnci yani insüline karşı bozulmuş yanıt; hücre-reseptör defektinden kaynaklı olarak üretilen insülinin kullanımında problemler nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamamasıdır (22).

İnsülin sekresyonunda azalma; kan glukoz düzeyine yanıt olarak pankreastan yeterince insülin salgılanmaması durumudur. İnsülin sekresyonundaki azalmanın sebebi bilinmemektedir ve diyabetin metabolik olaylarından pankreastaki adacık hücrelerinin etkilendiğı düşünölmektedir. Tip-2 diyabette uzun bir dönem insülin direnci tablosu yaygındır. Diyabetin ilerleyen dönemlerinde ve araya giren hastalıklar sırasında, insülin sekresyonunda azalma kendini gösterir (23).

Tip-2 diabetes mellitus patogenizinde önemli rol oynadığı düşünölen diğör bir mekanizma ise inkretin hormon yetersizliğıdir. İnkretinler, insülin sekresyonunu stimöle eden ve gıda alımıyla birlikte gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salınan hormonlardır. İnsülinin pankreastan salgılanmasını arttırırlar. Gıda alımından sonraki insülinin yaklaşık %60'ının salgımdan sorumludurlar (24).

Bu mekanizmaların dışında pankreastaki beta hücrelerinin disfonksiyonu ve adacık hücrelerinden glukagon salgımının artması, karaciğörde glukoz üretim bozukluğu, lipolizin artması ve bağırsak mikrobiyomu da tip-2 diyabet patofizyolojisinde rol oynamaktadır (11).

2.3. Tip-2 Diabetes Mellitus Tedavisi ve DPP-4 İnhibitörleri

Tip-2 diyabet tedavisinde uygulanması gereken ilk olarak; tıbbi beslenme tedavisi(TBT), fiziksel aktivite, hastanın diyabet hakkında bilgilendirilmesi ile eğitilmesidir. Tip-2 diyabetli hastalarda vöcut kitle indeksine, aktivite düzeyine ve laboratuvar bulgularına göre değörlendirme yapılarak özel beslenme tedavileri verilir. Tip-2 diyabetli hastalarda düzenli fiziksel aktivitenin kan regülasyonu, kan basıncı kontrolü, dislipidemi ve ağırlık kaybı üzerine olumlu etkileri vardır. Fiziksel aktivite, kardiyovasköler hastalık riski ve genel mortaliteyi de azaltır (25).

Fiziksel aktivite ve tıbbi beslenme tedavileri ile yaşam tarzı değişiklikleri sağlansa da devamında glisemik kontrolü sağlayabilmek için oral antidiyabetik ilaçlar ve gerektiğinde insülin ile farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. İnsülin tedavisi dışında Tip-2 diyabet tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar aşağıdaki gibidir (26);

- İnsülin sekresyonunu arttıranlar; sulfonilüreler, glinidler,
- İnsülin duyarlılığını arttıranlar; biguanidler, tiazolidindionlar,
- Glukoz emilimini inhibe edenler; alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri (akarboz),
- İncretin bazlı tedaviler; Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, GLP-1 analogları,
- SGLT(Sodyum Glukoz Transporter) inhibitörleri (dapagliflozin, kanagliflozin, ve empagliflozin),
- Amilin analogları (pramlintid),

İnsülin sekresyonunu arttıran ilaçlar; sülfonilüreler ve glinidlerdir. Glukozdan bağımsız olarak β -hücresi membranında bulunan SUR reseptörlerine bağlanarak potasyum ATP kanallarını kapatarak, insülin sekresyonunu arttırmaları. Etki mekanizmaları benzer fakat glinidlerin etki süreleri kısadır. Glinidler reseptörlere hızlı bağlanmaktadır ve hızlı ayrılmaktadırlar, dolayısıyla hızlı ve kısa sürede bir insülin uyarısı yapmaktadırlar. Glinidlerin, repaglinid ve nateglinid olarak piyasada preparatları bulunmaktadır. Sülfonilüreler ise, 1950'lerden beri tedavi pratiğine girmişlerdir ve Tip-2 diyabet hastaları için klasik birinci veya ikinci basamak tedaviyi oluştururlar (27, 28).

İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar grubunda biguanid ve tiazolidindionlar(TZD) olmak üzere iki ilaç grubu yer alır. Metformin, biguanid türevi bir ilaçtır ve tip-2 diyabet tedavisinde kontrendikasyon yoksa birinci basamak tedavidir. Metformin, karaciğerdeki glukoneogenezi inhibe ederek ve karaciğer ile kas dokusundaki insülin duyarlılığını arttırarak kan glukozunu regüle eder. Yan etki olarak şişkinlik, diyare ve gaz gibi gastrointestinal sistem etkileri ve B12 vitamin eksikliği yapmaktadır. Tiazolidindionlar ise yağ dokusunda insülin direncini azaltarak etkilerini gösterirler. Ülkemizde pioglitazon olarak preparatı mevcuttur (29).

Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri, alfa-glukozidazı inhibe eder ve polisakkaridlerin degradasyonunu azaltır, böylelikle bağırsaktaki glukoz emilimini azaltarak etkilerini gösterirler. Akarboz, miglitol ve vogliboz olarak piyasada bulunurlar fakat ülkemizde sadece akarboz preparatı bulunmaktadır. Akarboz, 20 yıldan daha uzun süredir hiperglisemi tedavisinde kullanılmaktadır ve STOP-NIDDM çalışmasıyla kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir. Akarbozun gastrointestinal yan etkileri sebebiyle uzun süreli tolere edilmesi ve kullanılması zordur (30).

Sodyum glukoz kotransporter (SGLT)-2 inhibitörleri, glukoretikler ve gliflozinler diye de adlandırılırlar. SGLT-2, glukozun %90'ının geri emiliminden sorumlu ve proksimal tübülde bulunan kanaldır. Sodyum glukoz kotransporter inhibitörleri, renal proksimal tubulusda SGLT-2 inhibisyonu yaparak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını arttırlar. Piyasada canagliflozin, dapagliflozin, ve empagliflozin preparatları şeklinde bulunur. Canagliflozin ülkemizde ruhsatlı değildir. GFR<45 ml/dk/1.73 m² böbrek yetmezliği hastalarında kullanımı önerilmez (31).

Amilin hormonu beta hücresinden sekrete edilir ve amilin analogu olarak tip-2 diyabet tedavisinde kullanılan insülinmimetik etkili ilaç formu pramlintidtir. Postprandiyal glukagon sekresyonunu suprese eder ve gastrik boşalmayı geciktiren bir glukagon regülator hormonu olarak etkisini gösterir. Ülkemizde kullanımı için onaylı formunun preparatı bulunmamaktadır (32).

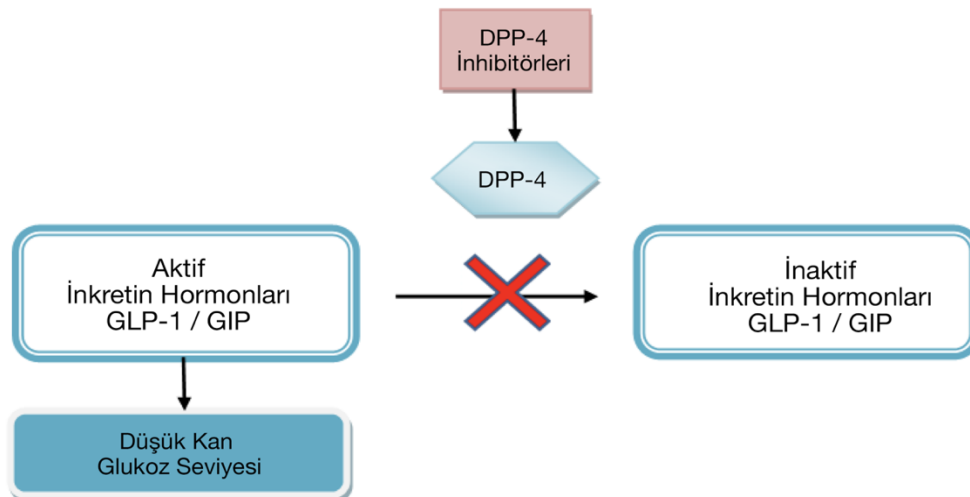
İnkretin etkisini taklit eden GLP-1A (glukagon benzeri peptid-1 benzeri reseptör agonistleri) ve inkretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etkisini arttıran DPP-4(dipeptidil peptidaz-4) inhibitörleri, inkretin bazlı tedavilerdir. GLP-1 analogları, GLP-1 düzeyini arttırarak hipoglisemi olmadan insülin sekresyonunu sağlarlar. GLP-1 analogları; eksenatid, liraglutid, liksisenatid, albiglutid, dulaglutid ve semaglutid jenerik ismiyle preparatları bulunur. Semaglutid ülkemizde bulunmamaktadır. Bu grup ilaçların sistolik kan basıncı düşürdüğü ve bir miktar kilo kaybı sağladığı bilinmektedir. Subkutan enjeksiyon şeklinde ticari formları bulunur (33).

2.3.1. DPP-4 İnhibitörleri

GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1), enteroendokrin L-hücrelerinden salınan ve GIP (glukoza bağlı insülinotropik peptit) ise başlıca duodenum ve proksimal ince bağırsağın K hücrelerinden salgılanan hormonlardır. Beslenme sonrası L-hücrelerinden GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1) salgılanır ve GLP-1'e GIP (glukoza bağlı insülinotropik peptit) eşlik eder. İnsülinin sekrete edilmesini ve glukagon salımının inhibe edilmesini sağlarlar. GLP-1'in ayrıca; mide boşamasını geciktirme, iştahı baskılama ve beta hücreni proliferasyonunua artırıp, apoptozu azaltma etkileri de bulunmaktadır (34).

DPP(dipeptidil peptidaz) ise tip-2 transmembran glikoproteinler tarafından eksprese edilen ve çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunan bir serin peptidazdır. 9 tip dipeptidil peptidaz bulunmaktadır ve DPP-4 bunlardan biridir. DPP-4, büyüme faktörleri, kemokin ve peptidlerin substratıdır ve glukoz metabolizması üzerinde önemli rol oynamaktadır (35). DPP-4 enzimi, GLP-1 (glukagon benzeri peptid-1) ve GIP (glukoza bağlı insülinotropik peptit) peptidlerini yıkar. DPP-4 inhibitörleri ise bu biyoaktif peptidlerin yıkımını engelleyerek, GLP-1 düzeyini artırır. Böylelikle insülinin seviyesinin artması ve glukagonun seviyesinin azalması sonucunda glikoz konsatrasyonu düşer (34, 36). Kışka ve ark. çalışmasından uyarlanan Şekil 1'de DPP-4 inhibitörlerinin etki mekanizması şematize edilmiştir (36).

Şekil 1. DPP-4 İnhibitörlerinin Etki Mekanizması



Bu grupta yer ilaçlar; sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptindir. Sitagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin FDA tarafından onaylanmıştır fakat vildagliptin yalnızca EMA onaylıdır, FDA onayı bulunmamaktadır. Ülkemizde ise; Sitagliptin 2008 yılında, vildagliptin 2010 yılında, saksagliptin ve linagliptin ise 2011 yılında ruhsatlandırılmıştır. Alogliptin ise ülkemizde ruhsatlı değildir ve kullanıma sunulmamıştır (37). Tablo 3’de bu gruptaki ilaçların özellikleri sıralanmıştır (11).

Tablo 3. DPP-4 İnhibitörü İlaçların Özellikleri

DPP-4 İnhibitörü İlaçlar	Jenerik İsim	Ticari İsim	Önerilen Günlük Doz	Ticari ve Farmasötik Formları	Alınma Şekli
	Sitagliptin	Januvia	100 mg	25, 50, 100 mg tablet	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	Galvus	100 mg	50 mg tablet	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	Onglyza	5 mg	2.5, 5 mg tablet	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin	Trajenta	5 mg	5 mg tablet	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin	Nesina, Vipidia	25 mg	6.25, 12.5, 25 mg tablet	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

Bu grupta ilaçların yalnızca oral farmasötik formunda ticari preparatları bulunmaktadır. Genel olarak bu gruptaki ilaçlar günde bir defa(gerekirse iki) kullanılırlar. Monoterapi şeklinde veya metformin, sülfonilüre, tiazolidindion veya insülin ile kombine şekilde kullanılabilirler (37).

DPP-4 inhibitörlerinin Hb1Ac düşürücü etkinlikleri %0,5-1 civarındadır. Tek kullanıldıklarında hipoglisemiye neden olmaz çünkü glukoz bağımlı etki gösterirler. Kilo alımı açısından nötr etkilidirler. Kardiyoprotektif etkili oldukları düşünülmektedir (38, 39).

DPP-4 inhibitörleri Tip-1 diyabet ve diyabetik ketoasidozisi olan hastalarda kontrendikedir. Pankreatit öyküsü olan ve pankreatit gelişiminden şüphelenilen hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir. Yine sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin için post-marketing raporlarında akut pankreatit bildirilmiştir. Pankreatit gelişim riski mekanizması henüz netleştirilememiştir. Japonya’da DPP-4 tedavisi gören 4 hastada ise Hemofili-A geliştiği vaka serilerinde bildirilmiştir Farmakokinetik özellikleri sebebiyle diğer ilaçlarla etkileşimleri minimal düzeydedir (40, 41).

Sitagliptin: Yarışmalı ve geri dönüşümlü bir DPP-4 inhibitörüdür. Tedavide tek başına veya sülfonilüre, metformin yada tiazolidinedion ile kombine kullanılır. Günlük kullanımı tek doz şeklinde 100 mg’dır. Yarı ömrü 8-14 saattir. %70-80 değişmeden böbrekten atılır. Sitagliptin, eGFR <30 ml/dk ise mümkünse kullanılmamalıdır. Sitagliptin için bildirilen en sık yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit ve baş ağrısıdır (42). Sitagliptin ile ilgili post-marketing raporlarında Stevens-Johnson sendromu bildirilmiştir. Sitagliptinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin değerlendirildiği TECOS çalışması 2015 yılında yayınlanmıştır ve sitagliptinin kardiyak olay sayısını arttırmadığı gösterilmiştir (43). 2020’de yayınlanan farklı bir gözlemsel çalışmada ise; sitagliptin ve sitagliptinle birlikte insülin kullanan 338 Covid-19 hastası karşılaştırılmıştır. Sitagliptin kullanılan hastalarda, mortalite oranının düştüğü gözlemlenmiştir (44).

Saksagliptin: DPP-4 enzimine yüksek selektivite gösterir ve DPP-4 inhibisyon potansiyeli, sitagliptin ve vildagliptinden yüksektir. Günlük 5 mg şeklinde oral olarak kullanılır. Saksagliptinin pankreatik beta-hücreleri üzerine de olumlu etkileri gösterilmiştir. Saksagliptin ile kalp yetersizliği sebebi hastaneye yatış riskinde artış bildirilmiştir. Renal ve hepatik yoldan eliminasyonu sağlanır. eGFR <15 ml/dk ise kontrendikedir ve eGFR 15-50 ml/dk aralığında ise doz %50 oranında azaltılarak yani 2,5 mg/gün şeklinde kullanılmalıdır. En sık bildirilen yan etkiler ise, üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, gastroenterit, sinüzit, baş ağrısı ve kusmadır (45).

Linagliptin: İlk DPP-4 inhibitörüdür. Tek ajan olarak günlük 5 mg oral kullanımı önerilir. Vücut ağırlığı üzerine etkisi yoktur. En büyük avantajı, renal yoldan elimine edilmemesidir. Diyaliz hastalarında bile doz ayarlanmasına gerek yoktur (46). Linagliptinin kardiyovasküler ve renal güvenlik verileri CARMELINA çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışmada yüksek kardiyorenal riskli Tip-2 diyabet hastalarında, linagliptin tedavisinin plaseboya kıyasla kardiyovasküler ve renal riski arttırmadığı bildirilmiştir. Yine linagliptin grubunun %0,3'ünde ve plasebo grubunun ise %0,1'inde akut pankreatit bildirilmiştir. Akut pankreatit şüphesi olan hastalarda linagliptin kullanılmamalıdır. En sık yan etkileri hipertansiyon, baş ağrısı ve bacak ağrısıdır (47).

Vildagliptin: FDA tarafından onaylanmamıştır, bu yüzden Amerika'da kullanılmamaktadır. Önerilen günde 1 veya 2 defa 50 mg şeklindedir. Genellikle iyi tolere edilir. Kilo alımı üzerine etkisi yoktur. Hipoglisemi oluşturma riski düşüktür. eGFR <15 ml/dk ise tercihen kullanılmaması önerilir ve eğer kullanılacaksa; eGFR <30 ml/dk olduğunda doz yarıya indirilerek 50 mg/gün şeklinde kullanılması önerilir (48).

Alogliptin: Günlük 25 mg şeklinde tek doz olarak kullanılır. Kalp yetersizliğinde kullanımı kontrendikedir. eGFR 30-60 ml/dk ise doz 12.5 mg/gün şeklinde yarıya düşürülerek, eGFR 15-30 ml/dk ise dozun yüzde 75 azaltılarak 6.25 mg/gün kullanılması önerilir. eGFR <15 ml/dk olan hastalarda alogliptin kullanımı önerilmez (49). Alogliptin kullanılan hastalarda kardiyovasküler riskin değerlendirildiği EXAMINE çalışmasında, kalp yetersizliği sebebiyle hastaneye yatışlar plaseboya göre alogliptin kullanan hastalarda fazladır (50).

2.4. Tip-2 Diyabet ve Kognitif Disfonksiyon

Diabetes mellitus(DM); kardiyovasküler sistem, göz, sinir sistemi ve renal sistem gibi birçok doku ve organda hasara sebep olmaktadır. Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut komplikasyonlar; diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar koma, laktik asidoz ve hipoglisemik komadır. Kronik komplikasyonları ise mikrovasküler(diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati) ve makrovasküler(koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık) olmak üzere ikiye ayrılır (51).

Diyabetin santral ile periferel sinir sisteminde yarattığı hasar sebebiyle, kognitif fonksiyonlarda azalmayla birlikte demans gelişiminde risk faktörü olabileceği öngörülmektedir (52). Dolayısıyla diyabet kognitif bozukluk ile birlikte hem Alzheimer tipi demans hem de vasküler demans için tetikleyici bir faktördür. Yapılan araştırmalarda her iki demans tipinin görülme sıklığının diyabetli hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre daha fazla olduğu raporlanmıştır. Bu nedenle diyabetli hastalarda kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi önemlidir (53,54).

Alzheimer hastalığı ile Tip-2 diyabet arasında ortak moleküler ve biyokimyasal mekanizmalar olduğu raporlanmıştır. Özellikle; A β agregasyonu, glikojen sentaz kinaz 3(GSK3) seviyelerindeki artış, oksidatif hasar ve inflamatuvar sitokinlerin miktarında artış bunlardandır (55).

Diyabet hastalarında hipertansiyon, hiperkolesterolemide gibi ek hastalıkların bulunması da kognitif fonksiyonu daha da kötüleştirmektedir. Petrova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hipertansif ve normotansif kadın hastalarda MMSE skoru ve kognitif bozulma değerlendirilmiştir. Değerlendirilen Tip-2 diyabet hastalarında hipertansiyonu olanların %87'sinde, normotansif olanların ise %70'inde kognitif bozulma saptanmıştır. Hipertansiyonu bulunan hastalarda kognitif bozulma daha yüksektir (56).

Tip-2 diyabet hastalarında, yaşta diyabet ile birlikte kognitif bozulma için risk faktörüdür. 682 Tip-2 diyabet hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, yaşı 65'in üzerinde olan hastaların kognitif bozulma oranının 2 kat yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Yine diyabetin kognitif fonksiyon üzerindeki etkisinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise yaşı 75 yaş üzeri olan kadın hastaların, daha düşük yaşta hastalara göre kognitif fonksiyonlarının daha fazla bozulduğu raporlanmıştır. Yaşı 65 ve üzerinde olan diyabet hastaları nörokognitif fonksiyonlar açısından düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir (57).

2.5. DPP-4 İnhibitörlerinin Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

GLP-1, 30 aminoasitli ve preglukagondan orijin alan bir peptiddir ve bağırsaktaki epitelyal endokrin L-hücreleri tarafından salgılanır. GLP-1 beyindeki metabolizma süreçlerini etkiler, nöron hücrelerinin büyüme süreçlerini stimüle eder ve nöronal hücre ölümü üzerine de etkisi bulunur. GLP-1, tüm bu özelliklerinden kaynaklı beyinde nörotrofik faktör gibi etki eder ve nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkisi bulunmaktadır (58). İlk onayını 2006 yılında almış DPP-4 inhibitörlerinin, GLP-1 seviyelerini artırarak nöroproteksiyon sağladığı düşünülmektedir. Preklinik çalışmalarda GLP-1'in öğrenme ve hafıza üzerine pozitif etkilerinin olduğu da gösterilmiştir (59). Dipeptidil Peptidaz-4 inhibitörleri'nin yine beyindeki aktif GLP-1 düzeyini artırarak hafıza ile öğrenme süreçlerine olumlu katkıda bulunduğu fare modellerinde gösterilmiştir (60).

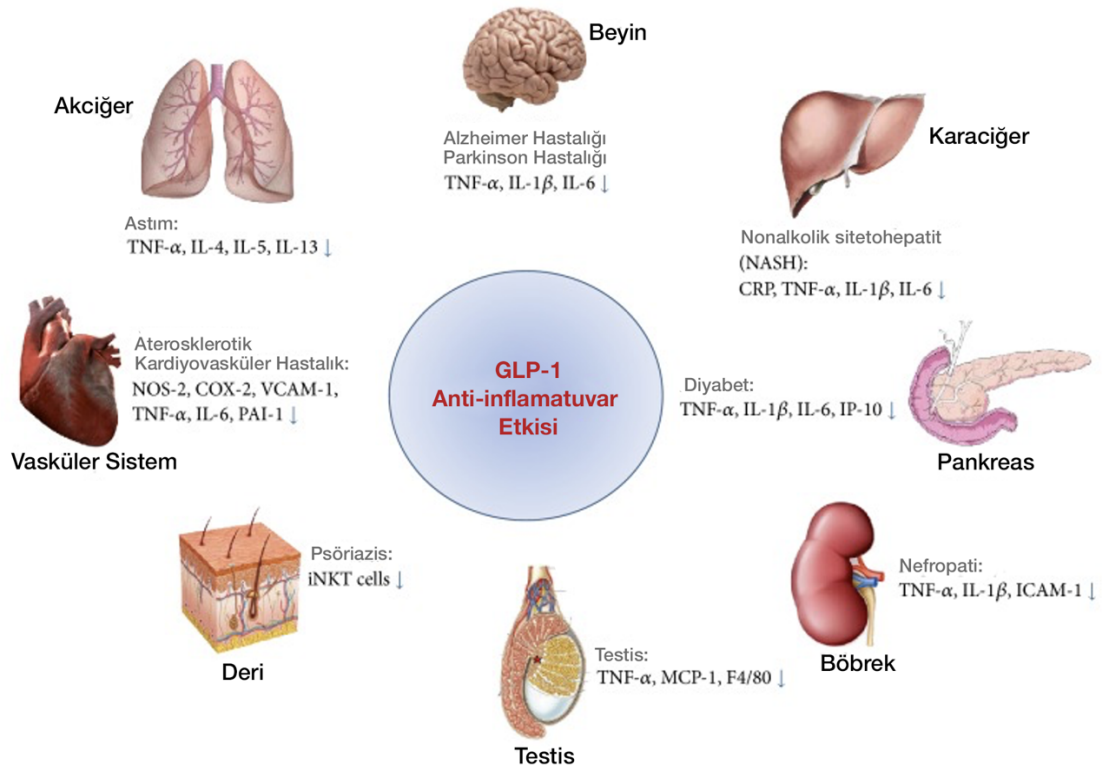
GLP-1'in A β seviyelerini azalttığını, A β akümüülasyonunu süprese ettiği ve A β tarafından indüklenen hipokampal nöronal hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir. DPP-4 inhibitörleri de GLP-1'i artırarak, bu etkileri ile Alzheimer hastalığının progresyonunu yavaşlattığı düşünülmektedir (61).

Mitokondriyal hasar ve oksidatif stres, Alzheimer patolojisinde rol oynayan diğer önemli yolaklardır. Yine DPP-4 inhibitörlerinin mitokondriyal disfonksiyon ve reaktif oksijen türlerinin üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. DPP-4 inhibitörlerinden biri olan ve tedavide aktif kullanılan linagliptin ile yapılan bir çalışmada, mitokondriyal disfonksiyonu azalttığı ve bunuda 5-AMPK regülasyonunu sağlayarak ve Sirt1 seviyelerini artırarak antioksidan etkisi ile oluşturduğu gösterilmiştir (62). Yine bu destekleyen farklı bir çalışmada, linagliptinin ve diğer DPP-4 inhibitörlerinin sıçanlardaki vasküler ve kardiyak dokularda serbest oksijen radikallerini azaltarak antioksidatif etkinlik gösterdiği raporlanmıştır (63).

Tip-2 diyabet hastalarında kognitif bozulmada nöroinflamasyonun da etkisi bulunmaktadır. Özellikle IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin miktarı diyabet hastalarında artmıştır (61). Ratlarda streptozosinle indüklenerek oluşturulan Alzheimer modellerinde DPP-4 inhibitörlerinden biri olan vildagliptinin tedavide kullanılması ile TNF- α and IL-1 β proinflamatuvar sitokinlerinin seviyelerini azaltılarak, nöroinflamasyonu süprese ettiği gösterilmiştir (64). Yine farklı bir çalışmada da

streptozosinle indüklenen Alzheimerlı ratlarda diğer bir DPP-4 inhibitörü olan saksagliptinin tedavide oral uygulanması, TNF- α and IL-1 β 'i inhibe ederek nöroprotektif etki sağlamıştır. DPP-IV inhibitörlerinin nöroinflamasyondaki etkisinin belirlenebilmesi için farklı inflamatuvar biyobelirteçlerin değerlendirilmesine ve çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Biz de çalışmamız da inflamatuvar markerlardan biri olan ve CRP ailesinin bir üyesi pentraksin-3'ün düzeylerini değerlendirerek DPP-IV inhibitörlerinin nöroinflamasyon üzerindeki etkisinin belirlenmesine yardımcı olmayı amaçlamaktayız (65). Lee ve ark. çalışmasından uyarlanan Şekil 2'de GLP-1 bazlı tedavilerin farklı sistemler üzerine anti-enflamatuvar etkinliği özetlenmiştir (73).

Şekil 2. GLP-1 Bazlı Tedavilerin Farklı Sistemler Üzerine Anti-enflamatuvar Etkinliği



Yaşlı ve Tip-2 diyabeti olan hastalarda kognitif bozulma riski daha da artmaktadır (66). Bir DPP-IV inhibitörü olan sitagliptinin 6 ay boyunca tedavide kullanıldığı Isık ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında ise, Alzheimer hastalığı olan veya olmayan yaşlı diyabet hastalarında kognitif fonksiyonların iyileştiği gözlemlenmiştir. Sitagliptinin plazma GLP-1 seviyelerini arttırması, sonrasında KBB geçmesi ve beyindeki GLP-1 düzeylerini de arttırdığı, bunun sonucunda da hipokampal nörojenezi arttırdığı ve beyindeki oksidatif stresi azalttığı raporlanmıştır. Yine hastalarda başlangıça göre MMSE skorlarında artış kaydedilmiştir (58). Diğer bir çalışmada da DPP-4 inhibitörü kullanımının sülfonilüre kullanımına göre yaşlı diyabet hastalarında kognitif fonksiyon üzerine etkisi değerlendirilmiştir. DPP-4 inhibitörü kullanan hastalarda GLP-1 düzeylerinde değişimle birlikte semptomatik ve asemptomatik hipoglisemilerinde de azalmaya sebep olduğu bunun da kognitif fonksiyonda iyileşmeye sebep olduğu belirtilmiştir (66).

2.6. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Nöronların büyümesi, farklılaşması ve hayatta kalmasını destekleyen polipeptidlere nörotrofinler denir. Nörotrofinler özellikle; nörodejenaratif hastalıklarda, demiyelizasyon hastalıklarında, nöroinflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynarlar ve özel bir yere sahiptirler. Nörotrofinlerin; sinir büyüme faktörü(NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör(BDNF), nörotrofin-3(NT-3) ve nörotrofin-4/5(NT-4/5) olmak üzere başlıca dört tipi tanımlanmıştır (67).

BDNF, nörotrofin ailesinin bir üyesi olarak ilk kez 1980’de Hans Thoenen ve ark. tarafından tanımlanmıştır. BDNF, hipokampüste hafıza ile ilişki nöroplastisitenin düzenlenmesinde esansiyel rol oynar. Santral sinir sisteminde nöronların büyümesi ile farklılaşmasını sağlar, nöronları görevlerini sürdürmelerini sağlar ve nöronları toksisiteye karşı korur. Bunu da tropomiyozin reseptör kinaz B (TrkB) olarak isimlendirilen özel bir tirozin kinaz reseptörü aracılığıyla yapar. BDNF sentezindeki yetersizlik sonucunda nörodejenaratif hastalıklar artabilmektedir, bu yüzden özellikle kognitif hasarla birlikte seyreden Huntington, Alzheimer ve parkinson hastalıklarında BDNF seviyeleri azalmıştır (68).

Diyabetinde çeşitli etkilerinin BDNF sekresyonunu düşürdüğü ve kognitif hasara neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla Tip-2 diyabet hastalarında serum BDNF seviyeleri ile kognitif disfonksiyon arasında önemli bir ilişki vardır. Yan Feng Zhen ve ark. yaptığı bir çalışmada, 208 Tip-2 diyabetli hasta ve 212 kontrol grubu hastası değerlendirilmiştir. Tip-2 diyabet hastalarında, kontrol grubu hastalarına kıyasla serum BDNF seviyelerinin düştüğü görülmüştür (69). 233 hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada da, yüksek kan glukoz seviyelerinin beyinde BDNF sekresyonunu suprese ettiği gösterilmiştir (70).

Ayrıca BDNF'in serebral arterlerde endotelial vasküloprotektif fonksiyonu da bulunmaktadır. Tip-2 diyabete bağlı demansın gelişiminde BDNF'in serebrovasküler ve kognitif fonksiyonlarının etkisi büyüktür. Dolayısıyla Tip-2 diyabet hastalarında serum BDNF seviyesi ile bilişsel fonksiyon arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. (71).

2.7. Pentraksin-3 (PTX3)

Pentraksinler, birçok fonksiyonu olan bir polipeptid ailesidir. Kısa ve uzun pentraksinler olmak üzere ikiye ayrılırlar. CRP(C-reaktif protein), kısa pentraksinlerin prototipidir ve karaciğer tarafından üretilir. Travma, inflamasyon ve doku hasarı sonrasında düzeyi artar. Pentraksin-3 ise uzun pentraksinlerin prototipidir. Pentraksin-3'ün yapısı ve fonksiyonu C-reaktif proteine benzerdir. Vasküler endotelial hücreler, yağ doku, düz kas hücreleri, fagositler, fibroblastlar ve dentritik hücreleri de içeren farklı doku ve hücrelerde üretilen bir akut faz belirteçidir. Özellikle kronik böbrek hastalıklarında, obesite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarda pentraksin-3 seviyeleri artmaktadır (72).

Hem Tip-1 diyabet hem de Tip-2 diyabet patogeneğinde inflamasyon önemli bir rol oynar. Tip-2 diyabete bağlı oluşan nörodejenaratif hastalıklarda da, beyinde nöroinflamasyonun arttığı bilinmektedir. Dolayısıyla mevcut tedavi opsiyonlarının nöroinflamasyonu inhibisyonu, diyabette yönlendirici bir tedavi stratejisi olabilir. Özellikle GLP-1 bazlı tedaviler olan; GLP-1 analoglarının ve DPP-4 inhibitörlerinin çeşitli organ ve sistemler üzerinde antienflamatuvar etkinliği olduğu düşünülmektedir (73). Shiraki ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada GLP-1 analogu liraglutidin,

pentraksin-3 ekspresyonunu önemli derecede downregüle ettiği gösterilmiştir (74). Artunc-Ulkumen B. ve arkadaşları tarafından yapılan farklı bir çalışmada da streptozotosin tarafından indüklenerek oluşturulan diyabetik sıçan modellerinde, GLP-1 analogu olan eksenatidin serum pentraksin-3 seviyelerini düşürdüğü gözlemlenmiştir (75). Tremblay ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise Tip-2 diyabet hastalarında, günlük 100 mg DPP-4 inhibitörü olan sitagliptinin kullanımının plazma CRP, IL-6, IL-18, sekrete fosfolipaz-A2 seviyesini plaseboya kıyasla anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (76).

Ayrıca Tip-2 diyabet hastalarında C-reaktif protein(CRP), pentraksin-3 gibi inflamasyon göstergelerinde artış olması da hipertansiyonun sık görülmesine neden olmaktadır (77).

2.8. MMSE Testi (Mini Mental Durum Değerlendirmesi)

1975 yılında ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından tanımlanan MMSE testi günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Bilişsel düzeyin belirlenmesi için basit, kullanışlı ve standartize bir testtir. MMSE testi, Tip-2 diyabetin devamında gelişen kognitif disfonksiyonunda değerlendirilmesi için kullanılabilir. MMSE testinde beş ana başlık altında sorular sorulur ve hatırlama, lisan, dikkat, hesaplama, hafıza gibi başlıklar altında toplamda 30 üzerinden bir puanlama yapılır. MMSE testinde 24 ve altında puanlanmış hastalar kognitif bozukluklar açısından değerlendirilmelidirler (78).

MMSE testi yaş ve eğitim düzeyinden de etkilenir. 8 yılın ve üzerinde eğitim almış kişilerde demans tanısı, 30 puan üzerinden 26 ve altı için, 1-8 yıl arası eğitim almış kişilerde ise 30 puan üzerinden 18 ve altı için değerlendirilir (78).

Çalışmada bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi için Gürgen ve ark. tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş ve çalışmasından uyarlanarak Tablo 4’de içeriği özetlenmiş standardize Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE) testi kullanılacaktır (79).

Tablo 4. MMSE(Mini Mental State Examination-Mini Mental Durum Değerlendirmesi) Testi

Sorular	Puan
1. Hangi yıl içindeyiz?	1
2. Hangi mevsimdeyiz?	1
3. Hangi aydayız?	1
4. Bugün ayın kaçı?	1
5. Hangi gündeyiz?	1
6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	1
7. Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	1
8. Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	1
9. Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	1
10. Şu an bu binada kaçınca kattasınız?	1
11. Size söyleyeceğim 3 ismi tekrarlayınız (Masa, Bayrak, Elbise)	3
12. 100'den geriye doğru 7 çıkararak gidiniz.	5
13. Biraz önce söylenen 3 kelimeyi hatırlıyor musunuz?	3
14. Bu nesnelerin ismi nedir? (Saat, kalem vb.)	2
15. Cümleyi tekrarlayın (eğer ve fakat istemiyorum)	1
16. Masadaki kâğıdı alıp iki elinizle ikiye katlayıp yerine koyun	3
17. Size bir cümle vereceğim, okuyun ve yazıda söyleneni yapın	1
18. Size vereceğim kâğıda anlamlı bir cümle yazın	1
19. Size göstereceğim şekli çizin (Biri diğerinin içinde eşkenar dörtgen, eğitimliler için üçgen içinde daire)	1
Toplam	30

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı Polikliniği ve SBÜ İstanbul Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne 15.01.2022-15.08.2022 tarihleri arasında başvuran hastaların dahil edileceği kesitsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya belirlenen tarihler arasında ve aşağıda belirlenen dahil etme ve çıkarma kriterlerine uygun olan 25 DPP-4 inhibitörü kullanan ve 25 DPP-4 inhibitörü kullanmayan, sadece metformin tedavisi alan kontrol grubu hastası olmak üzere toplamda 50 hasta dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı bilgilendirilmiş olur veren hastalar,
- 18 yaş üstü erkek ve kadın Tip-2 diyabet hastaları,
- En az 3 aydır aynı Tip-2 diyabet tedavisini alan hastalar,
- Ayaktan takip edilen hastalar,
- En az 5 yıl eğitim almış, okur-yazar hastalar.

Dışlanma kriterleri:

- Tip-1 diyabet hastaları,
- İnsülin ve diğer oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalar,
- Kontrolsüz diabetes mellitusu (Hba1C değeri $> \%7,5$) olan hastalar,
- Serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar,
- Santral sinir sistemi hastalığı nedeni ile ilaç kullanan hastalar,
- Anlamli karaciğer hastalığı olan hastalar (ALT,AST $> 2 \times$ ULN, özofagus varisi, protokaval şantı olanlar),
- Anlamli böbrek hastalığı olan hastalar (GFR < 60 ml/dk).

Çalışma grupları:

Grup 1: DPP-4 tedavi grubu (Metformin (hekim tarafından başlanmış ise) + DPP-4 inhibitörü (saksagliptin, sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, alogliptin)), (n=25).

Grup 2: Metformin tedavisi alan kontrol grubu (Sadece metformin kullanan hastalar), (n=25).

Etik konular:

Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilerek yazılı ve sözlü onamları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin bilgileri tamamen anonim olarak girilecek olup hiçbir kişi bilgisi içermemiştir. Çalışma yürütülürken Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Rehberi'ne uygun şekilde davranılmıştır. Çalışmamızın etik kurul dosya numarası 2021/2161 olup çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.12.2021 tarih ve 23 sayılı toplantısından etik onay alınmıştır.

Ölçümler:

Araştırma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı Polikliniği ve SBÜ İstanbul Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği tarafından, Tip-2 diyabet tanısı konmuş veya takibi yapılan hastalar seçilmiştir.

Seçilen hastalardan BDNF ile pentraksin-3 biyobelirteçlerin düzeylerinin ölçümü için görevli hemşirelerle kan örnekleri toplanmıştır. Alınan kan örnekleri sarı kapaklı tüplere koyularak İstanbul Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri ependorf tüplerine koyularak -80°C derecede tüm katılımcılar için gerçekleştirilecek analiz gününe kadar biyokimya laboratuvarında saklanmıştır.

Serum BDNF ve pentraksin-3 düzeyleri için alınan serum örnekleri ELISA yönetimiyle değerlendirildi. Tüm kan örnekleri için kitlerin üreticisi olan firmanın önerdiği kullanım talimatına uyuldu. Örnekler çalışmaya başlamadan önce oda ısısına(18-25°C) getirildi. Serum BDNF düzeylerinin ölçülmesi için 'Elabscience Human PTX 3/TSG-14(Pentraxin 3) ELISA Kit' ticari markalı ve serum pentraksin-3 düzeylerinin ölçülmesi için 'RayBio Human BDNF ELISA Kit' ticari markalı ELISA kitleri kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların eğer var ise son bir ay içerisinde rutin izlemlerinde yapılmış laboratuvar değerlendirmesinde ölçülmüş olan kan glukoz düzeyi, HbA1c, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, Hb, HCT, üre, kreatinin, CRP, AST, ALT ve elektrolit(Na, K, Ca, Mg, Albümin ve LDH) değerleri kayıt edilmiştir.

Katılımcıların sistolik ve diyastolik kan basını ölçümleri yapılmış ve kayıt edilmiştir.

Yine seçilen her hasta için, bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi için 2002 yılında Gürgeç ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş standardize Mini Mental Durum Testi (MMSE) doldurulmuş ve sonuçları değerlendirilmiştir (79).

İstatiksel analizler:

İstatiksel analizler, IBM'in Windows için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi(SPSS) 21.0 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Öncelikli olarak değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan değişkenler için, bağımsız örneklem t-testi ve pearson korelasyon analiz testleri uygulanmıştır. Normal dağılmayan değişkenler için, Mann-Whitney U testi ve Spearman's Rho korelasyon analiz testleri kullanılmıştır. Değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama $\pm$ SS(standart sapma) ve medyan(25-75 persentiller) olarak sunulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya katılan hastalar aldıkları tedaviye göre; DDP-4 inhibitörü±metformin tedavisi alıyorlarsa Grup-1, yalnızca metformin tedavisi alıyorsa Grup-2 şeklinde isimlendirilmişlerdir. Her iki grupta da 25 olmak üzere, toplamda 50 hasta çalışmada değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması $51,38 \pm 8,42$ yıldır. Hastaların %62'si(n=31) kadın, %38'i(n=19) ise erkektir. Grup-1'deki hastaların yaş ortalaması $51,56 \pm 9,26$ yıl ve Grup-2'deki hastaların yaş ortalaması $51,20 \pm 7,68$ yıldır. Grup-1'deki hastaların %32'si(n=8) erkek ve %68'i(n=17) kadındır. Grup-2'deki hastaların %44'ü(n=11) erkek ve %56'sı(n=14) kadındır. Çalışmaya katılan hasta grupları yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Hastalar Tip-2 diyabet tanı süresi açısından da yıl olarak karşılaştırılmıştır. Grup-1'de bulunan hastaların Tip-2 diyabet tanı süresi ortalaması $4,5 \pm 3,54$ yıl ve Grup-2'deki hastaların Tip-2 diyabet tanı süresi ortalaması $2,4 \pm 2,32$ yıldır. Gruplar arasında Tip-2 diyabet tanı süresi açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanamamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmaya katılan hastaların gruplarına göre demografik özellikler (yaş, cinsiyet, diyabet tanı süresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı) açısından karşılaştırması Tablo 5'deki gibidir.

Tablo 5. Hastaların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Grup-1				Grup-2			
(DPP-4 inh±metformin tedavi grubu)				(Metformin tedavi grubu)			
Parametre	n	Ortalama±SS	Medyan (min-maks)	n	Ortalama±SS	Medyan (min-maks)	p
Yaş(yıl)	25	51,56±9,26	53(42-59)	25	51,20±7,68	49(45,50-56,50)	p=0,922
Diyabet Süresi(yıl)	Tanı 25	4,5±3,54	4(1-7)	25	2,4±2,32	1(1-3)	p=0,108
Sistolik Basıncı(mmHg)	Kan 25	129,60±11,36	130(120-140)	25	127,60±15,35	120(120-140)	p=0,416
Diyastolik Basıncı(mmHg)	Kan 25	82±8,54	80(80-90)	25	80,40±7,35	80(75-90)	p=0,407
Parametre	n	% Kadın (Kadın/Erkek)		n	% Kadın (Kadın/Erkek)		p
Cinsiyet	25	%68 Kadın (17/8)		25	%56 Kadın (14/11)		p=0,382

Grup-1’de DPP-4 inhibitörü±metformin tedavisi alan 25 hastanın 9’u(%36) yalnızca DPP-inhibitörü ve 16’sı(%64) DPP-4 inhibitörü+metformin kullanmaktadır. DPP-4 tedavisi alan hastaların %36’sı linagliptin, %28’i vildagliptin ve %36’sı sitagliptin tedavisi almaktadır. Saksagliptin ve Alogliptin kullanan hasta bulunmamaktadır. Grup-1’de hastaların en fazla kullandığı DPP-4 inhibitörü türü linagliptin(%36) ve sitagliptin(%36)’dir. Grup-1’deki hastaların aldıkları DPP-4 ilaç türüne göre hasta sayısı ve grup içerisindeki oranlarının özetleri Tablo 6’daki gibidir.

Tablo 6. DPP-4 Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Türüne Göre Oranları

DPP-Tedavi Türü	Hasta Sayısı (n=)	Hasta Oranı (%)
Linagliptin	9	36
Vildagliptin	7	28
Sitagliptin	9	36

4.2. Hastaların Kan Glukoz, HbA1c ve Diğer Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hastaların son bir ay içerisinde ölçülen kan glukoz düzeyi, HbA1c ve diğer değerlendirilen biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırma sonuçları Tablo 7’de gösterilmiştir.

İki grup arasında kan glukoz değerlerine bakıldığında Grup-1’de kan glukoz düzeyi ortalamaları $128,68 \pm 29,74$ ve Grup-2’de kan glukoz düzeyi ortalamaları $120,80 \pm 19,32$ ’dir. İki grup arasında HbA1C düzeylerine bakıldığında Grup-1’deki hastaların HbA1c ortalamaları $6,59 \pm 0,52$ ve Grup-2’deki hastaların HbA1c ortalamaları $6,72 \pm 0,57$ ’dir. Gruplar arasında kan glukoz düzeyi ve HbA1c açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanamamıştır ($p > 0.05$).

Hastalar diğer biyokimyasal parametreler; total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, üre, kreatinin, ALT, AST ve CRP açısından da karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında bu biyokimyasal parametreler açısından da anlamlı istatistiksel farklılık saptanamamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 7. Biyokimyasal Parametrelerin Grupları Arasındaki Karşılaştırma Sonuçları

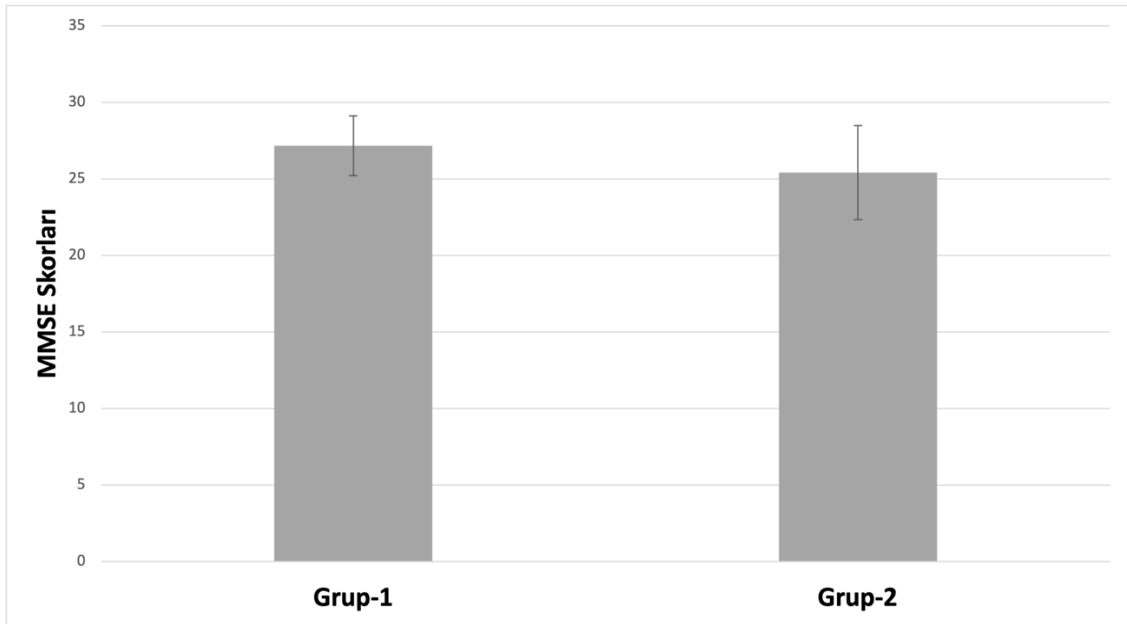
		Grup-1			Grup-2			
		(DPP-4 inh±metformin tedavi grubu)			(Metformin tedavi grubu)			
Parametre	n	Ortalama±SS	Medyan (min-maks)	n	Ortalama±SS	Medyan (min-maks)	p	
Kan Glukoz Düzeyi (mg/dl)	25	128,68±29,74	131(103,50-146,50)	25	120,80±19,32	118(106,50-132,50)	p=0,272	
HbA1c (%)	25	6,59±0,52	6,5(6,25-7)	25	6,72±0,57	6,9(6,3-7,2)	p=0,372	
Total Kolesterol (mg/dl)	24	176,38±41,81	171,50(144,75-201,25)	21	196,43±36,36	188(172-225,50)	p=0,096	
LDL Kolesterol (mg/dl)	24	97,75±35,38	97(74-115-75)	21	114,04±38,73	111(85-450,50)	p=0,148	
HDL Kolesterol (mg/dl)	24	49,75±16,66	48(39,25-62,25)	21	49,48±12,48	48(40,50-55,50)	p=0,951	
Üre (mg/dl)	19	28,88±7,74	28(24-35)	24	29,39±8,46	29(22-33)	p=0,840	
Kreatinin (mg/dl)	19	0,70±0,16	0,68(0,60-0,78)	25	0,70±0,17	0,80(0,59-0,89)	p=0,276	
ALT (U/L)	25	18,80±9,04	16(11,50-23)	23	23±7,76	21(17-30)	p=0,051	
AST (U/L)	25	19,92±7,07	18(14,50-22)	23	20,65±8,52	19(15-25)	p=0,733	
CRP (mg/l)	10	4,96±2,62	6(2,1-6,58)	21	4,08±2,12	3,8(2,25-6,25)	p=0,326	

HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c, SS: Standart Sapma, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP: C-Reaktif Protein.

4.3. Çalışma Gruplarının MMSE Skorlarının Karşılaştırılması

Grup-1’de tedavi alan hastalar ile Grup-2’de tedavi alan hastalar MMSE skorları açısından karşılaştırılmışlardır. Grup-1’de tedavi alan hastaların MMSE skor ortalamaları $27,16 \pm 1,95$ ve Grup-2’de tedavi alan hastaların MMSE skor ortalamaları $25,40 \pm 3,07$ olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p=0,041$)(Şekil-3).

Şekil 3. Grupların MMSE Skorları Açısından Karşılaştırılması

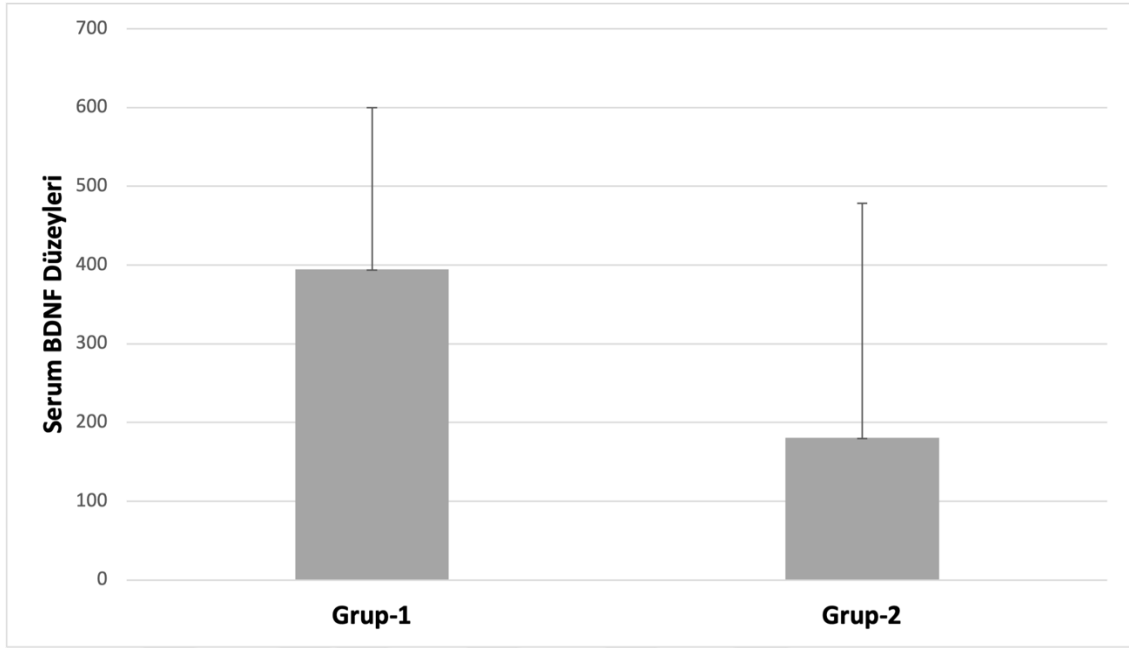


4.4. Çalışma Grupları Arasında BDNF ve Pentraksin-3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Grup-1’de tedavi alan hastalar ile Grup-2’de tedavi alan hastalar, serum BDNF ve pentraksin-3 düzeyleri açısından karşılaştırılmışlardır.

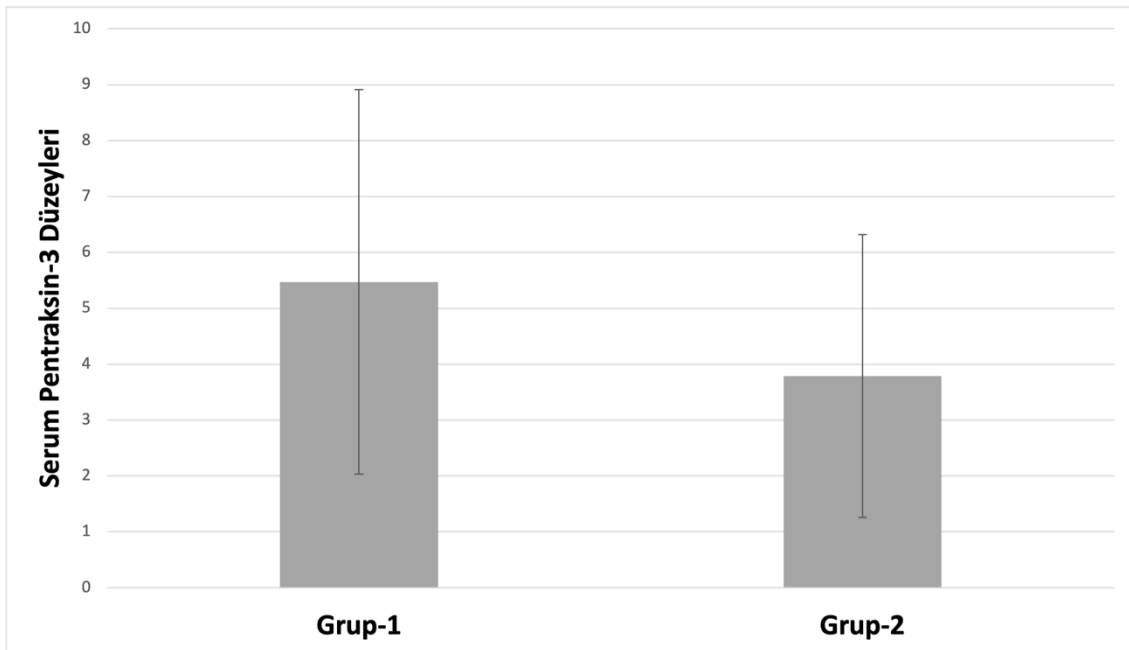
Grup-1’de tedavi alan hastaların serum BDNF düzeyi ortalamaları $394,51 \pm 205,66$ ve Grup-2’de tedavi alan hastaların serum BDNF düzeyi ortalamaları $180,63 \pm 297,94$ olarak bulunmuştur ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,001$)(Şekil-4).

Şekil 4. Grupların Serum BDNF Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması



Grup-1’de tedavi alan hastaların serum pentraksin-3 düzeyi ortalamaları $5,47 \pm 3,44$ ve Grup-2’de tedavi alan hastaların serum pentraksin-3 düzeyi ortalamaları $3,79 \pm 2,53$ olarak bulunmuştur ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır ($p=0,055$)(Şekil-5).

Şekil 5. Grupların Serum Pentraksin-3 Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması



4.5. Çalışma Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

Çalışma parametreleri arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir. Korelasyon analizinde değerlendirilen parametreler normal dağılım göstermediği için Spearman's Rho korelasyon analizi kullanılmıştır.

Öncelikle çalışmada kullanılan yöntemi doğrular nitelikte MMSE skoru ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ters yönde (invers) bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,325$, $p=0,021$). Ayrıca beklenildiği üzere, HbA1c düzeyleri ve açlık kan glukozu arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,528$, $p<0,001$).

Çalışmamızda MMSE skoru ile serum BDNF düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,316$, $p=0,025$). Diğer taraftan serum BDNF düzeyi ile HbA1c arasında istatistiksel anlamlı ters yönde (invers) bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,354$, $p=0,012$).

Serum BDNF düzeyleri ile serum pentraksin-3 düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,440$, $p=0,001$). Çalışmamızda HbA1c düzeyleri ile MMSE skorları arasındaki korelasyon istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşamamıştır ($r=-0,262$, $p=0,066$).

Çalışmamızda bulunan MMSE skoru, serum BDNF düzeyi, serum pentraksin-3 düzeyi, HbA1c, açlık kan glukozu ve yaş arasındaki tüm korelasyonlar Tablo 8'de detaylandırılmıştır.

Tablo 8. Çalışma Parametreleri Arasındaki Korelasyonlar

		Yaş	MMSE	Pentraksin-3	BDNF	HbA1C	Açlık Kan Glukozu
Yaş	Korelasyon katsayısı		-0,325*	0,068	0,135	-0,044	0,044
	p değeri		0,021	0,638	0,351	0,763	0,761
MMSE	Korelasyon katsayısı	-0,325*		0,103	0,316*	-0,262	0,046
	p değeri	0,021		0,478	0,025	0,066	0,750
Pentraksin-3	Korelasyon katsayısı	0,068	0,103		0,440**	-0,273	0,060
	p değeri	0,638	0,478		0,001	0,055	0,681
BDNF	Korelasyon katsayısı	0,135	0,316*	0,440**		-0,354*	-0,004
	p değeri	0,351	0,025	0,001		0,012	0,979
HbA1C	Korelasyon katsayısı	-0,044	-0,262	-0,273	-0,354*		0,528**
	p değeri	0,763	0,066	0,055	0,012		<0,001
Açlık Kan Glukozu	Korelasyon katsayısı	0,044	0,046	0,060	-0,004	0,528**	
	p değeri	0,761	0,750	0,681	0,979	<0,001	

*p<0.05, **p≤0,001

MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirmesi, BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör, HbA1c: Glikozillenmiş Hemogloblin A1c

5. TARTIŞMA

Günümüzde diyabet önemi gittikçe artan bir toplum sağlığı problemidir ve birçok ülkede mortalite nedenleri arasında beşinci sırada yer aldığı belirtilmektedir (57). Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize, akut ve kronik komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır. Diyabetin oluşturduğu patofizyolojik süreçler vücutta bir çok sistemi etkilemektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar diyabetin santral sinir sistemi üzerine etkilerine dikkat çekmektedir. Diyabetin kognitif fonksiyonlarda bozulma ile birlikte demans, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca diyabetin özellikle vasküler demans gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğuna dikkat çekilmiştir (80). Ancak multifaktoriyal bir hastalık olan diyabetin, kognitif fonksiyonlarda oluşturduğu bozulmanın altta yatan mekanizmaları ve tedavide kullanılan ilaçların glisemik kontrolden bağımsız olarak kognitif süreçlere etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu bakımdan bu alanda yapılacak yeni çalışmalara ve günlük pratikte kullanılan farklı antidiyabetik tedavilerin kognitif süreçlere etkilerinin karşılaştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Elde edilecek yeni bulgular, kognitif fonksiyonlarda bozulma riski olan diyabet hastalarında tedavi seçiminin yönetimi açısından yol gösterici olacaktır.

Görece yeni bir ilaç grubu olan DPP-4 inhibitörlerinin ve Glukagon Benzeri Peptid-1(GLP-1) reseptör agonistlerinin, bilişsel fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkileri olabileceği düşünülmektedir. GLP-1'in beyinde nörotrofik faktör gibi etki ettiği ve bu özelliği ile nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel koruyucu etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda da GLP-1'in öğrenme ve hafıza üzerine pozitif etkileri gösterilmiştir (59). DPP-4 inhibitörlerinin de beyindeki aktif GLP-1 düzeylerini artırarak hafıza ve öğrenme süreçlerine olumlu katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (6).

MMSE(Mini Mental Durum Değerlendirmesi), tüm dünyada kognitif fonksiyonları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan ve geçerliliği olan bir testtir. Çalışmamızda değerlendirilen tip-2 diyabet hastalarında, MMSE skor ortalamasının DPP-4 inhibitörü kullanan hasta grubunda, sadece metformin kullanan hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,041$). Isik ve ark. tarafından yürütülen ve 253 ileri yaşlı tip-2 diyabet hastasının değerlendirildiği bir

çalışmada, hastalar DPP-4 inhibitörü olarak sitagliptin tedavisi alan ve sitagliptin tedavisi almayan hastalar olarak 2 gruba ayrılmış ve takip edilmiştir. Sitagliptin tedavisi alan hasta grubunun MMSE skorlarında istatistiksel anlamlı artış gözlemlendiği rapor edilmiştir. ($p=0,034$). Yalnızca sitagliptin kullanan hastalarda da yalnızca metformin kullanan hastalara göre, MMSE skorundaki artışın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Borzi ve ark. tarafından ileri yaşlı 60 tip-2 diyabet hastası üzerinde yürütülen diğer bir çalışmada, bir DPP-4 inhibitörü olan vildagliptinin MMSE skoru ve kognitif bozulma üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Hastalar metformin ile tedavi edilen ve HbA1c düzeyi $\leq 7.5\%$ olan hastalar ($n=30$), vildagliptin+metformin ile tedavi edilen ve HbA1c düzeyi $>7.5\%$ olan hastalar ($n=30$) şeklinde 2 grupta sınıflandırılmışlardır. Tedavi başlangıcından 180 ± 10 gün sonra hastaların MMSE skorları değerlendirilmiş ve vildagliptin tedavisi almayan gruptaki hastaların alan gruptaki hastalara kıyasla MMSE skorları istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$)(81). Tasci ve ark. tarafından yürütülen diğer bir çalışmada ise ileri yaşlı tip-2 diyabet hastalarında metformin tedavisine vildagliptin eklenmesinin MMSE skoruna etkisi prospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplam 10 ileri yaşlı diyabet hastasında mevcut metformin tedavisine günde 2 defa 50 mg vildagliptin eklenmiştir ve hastalar medyan 10.9 ± 3.7 ay takip edilmiştir. Vildagliptin eklenmesi ile hastaların MMSE skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendiği bildirilmiştir (82). Bu bağlamda, çalışmamızda DPP-4 kullanan hasta grubunda MMSE skorlarının kullanmayan hastalara göre daha yüksek olması literatür bilgilerini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda değerlendirilen hastalarda MMSE skoru ile serum BDNF düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,316$; $p=0,025$). Serum BDNF düzeyi arttıkça hastaların MMSE skorlarında da artış olmaktadır. Zhen ve ark. yaptığı bir çalışmada; 208 diyabetli hasta ve 212 sağlıklı kontrol grubu hastası BDNF düzeyleri ve kognitif fonksiyon açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da diyabet hastalarında, düşük BDNF düzeylerinin bilişsel fonksiyonlardaki bozulmayla korele olduğu gösterilmiştir (69). BDNF, en önemli nörotrofik faktörlerden biridir ve diyabetli hastalarda kognitif fonksiyonlardaki bozulma ile arasındaki ilişki önemli bir araştırma konusudur. Çalışmamızda değerlendirilen tip-2 diyabet hastalarında, serum BDNF düzeyi ortalamasının DPP-4 inhibitörü kullanan hasta grubunda, kullanmayan hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). El Batsh ve ark. tarafından sıçanlarda streptozosinle indüklenerek oluşturulan diyabet

modellerinde, bir DPP-4 inhibitörü vildagliptin uygulanması ile BDNF düzeylerindeki değişim değerlendirilmiştir. Sıçanlara 8 hafta boyunca oral vildagliptin tedavisi verilmesi sonrasında beyin BDNF düzeylerinde anlamlı artış gözlemlendiği rapor edilmiştir (83). Li ve ark. tarafından nörodejenaratif hastalıklardan biri olan parkinsonda, sitagliptinin potansiyel etki mekanizması değerlendirilmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan bu çalışmada sitagliptin uygulanması sonrasında, BDNF proteinin upregüle olduğu ve bunun da nöronal ölüm ile dendritik hücre kaybından koruyarak kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağladığı belirtilmiştir (84). Ek olarak çalışmamızda serum BDNF düzeyleri ile HbA1c arasında da, istatistiksel anlamlı ters yönde korelasyon saptanmıştır ($r=-0,354$; $p=0,012$). Bu bakımdan tip-2 diyabet hastalarında bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için serum BDNF düzeylerinin yol gösterici bir parametre olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Tip-2 diyabetli hastalarda; serebrovasküler inflamasyon, A β birikimi, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Tip-2 diyabetin bilişsel fonksiyonlar ve inflamasyonla olan ilişkisi önemli bir araştırma konusunu beraberinde getirmektedir. Artmış inflamatuvar yanıt ile bilişsel fonksiyonlarda bozulma; demans ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar için risk oluşturmaktadır (85). Özellikle kognitif fonksiyonlarda bozulmanın erken göstergesi olabilecek preditif biyobelirteçlerin bulunması riskli hastaların tespiti ve tedavi yönetimi açısından önem arz etmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ışığında tip-2 diyabet hastalarında, CRP ailesinin bir üyesi ve bir inflamasyon biyobelirteçi olan pentraksin-3 düzeylerinin ölçülmesinin kognitif disfonksiyon riskinin değerlendirilmesi açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir (86). Pentraksin-3 bir akut faz belirteçidir ve CRP ile fonksiyonel olarak kısmen benzerlik gösterir. Özellikle inflamasyonun rol oynadığı kronik böbrek hastalıklarında, obesite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında pentraksin-3 seviyelerinin arttığı belirtilmektedir (72). Çalışmamızda değerlendirilen tip-2 diyabet hastalarında, DPP-4 inhibitörlerinin kullanıldığı grupta kullanılmayan gruba kıyasla pentraksin-3 düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır ($p=0,055$). Tsurutani ve ark. tarafından Japonya’da yürütülmüş bir çalışmada 270 tip-2 diyabet hastası prospektif olarak değerlendirilmiş ve hastalarda sitagliptinin aterosklerozis, glisemik kontrol ve beta-hücreleri üzerinde etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalarda 3 aylık sitagliptin tedavisi sonrasında başlagınca kıyasla pentraksin-3

seviyelerinde istatistiksel anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir. (1.88 [0.78]–1.65 [0.63] ng/mL)($p=0.0038$)(87). Shiraki ve ark. tarafından GLP-1 bazlı tedavilerin oksidatif stres ve inflamasyon üzerine etkinliği ve bir GLP-1 analogu olan liraglutidin endotelial hücreler üzerine bu etkileri araştırılmıştır. GLP-1 analogu liraglutidin de, pentraksin-3 ekspresyonunu önemli derecede downregüle ettiği gösterilmiştir (74). Literatürdeki bu bulgular çalışmamız ile farklılık göstermektedir. Bu durumun en olası sebebi çalışma tasarımlarındaki farklılıktır. Sunduğumuz araştırma görece küçük bir örneklem üzerinde kesitsel bir çalışma olup, literatürde sunulan diğer araştırmalar gibi tedavi öncesi ve sonrası bir değerlendirme yapılmamıştır. Diğer taraftan çalışmamızda pentraksin-3 düzeyleri ile BDNF düzeyleri arasında doğrusal istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,001$, $r=0,440$). Farklı bir çalışmada pentraksin-3 uygulanmasının A2 astrositleri aktive ederek nöronal fonksiyonların geri kazanılmasına katkı sağladığı ve devamında da nörojenezi ve nöronal sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (88). Çalışmamızdaki pentraksin-3 düzeyleri ile BDNF düzeyleri arasında anlamlı korelasyon ve literatürdeki klinik ve preklinik çalışmalardaki farklı sonuçlar, bir inflamasyon parametresi olan pentraksin-3 ile BDNF ve bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir. Çünkü, pentraksin-3'ün akut inflamasyon dışında inflamatuvar yollar üzerine bir çok noktada düzenleyici etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Örneğin farklı bir değerlendirmede, pentraksin-3 eksikliğinin inflamasyonu arttırabileceği ve devamında kardiyak hasar ile ateroskleroza sebebiyet verebileceği düşünülmüştür. Bu bakımdan kardiyovasküler komplikasyonların gelişebileceği hastalarda pentraksin-3'ün inflamasyonu düzenleyici etkisi ile kardiyoprotektif etkinlik gösterebileceğine ve kardiyovasküler riski olan kişilerde artmış pentraksin-3 düzeylerinin çeşitli kardiyovasküler hastalıkta gözlemlenen immunoinflamatuvar yanıtla ilişkili olan koruyucu bir fizyolojik mekanizması yansıtabileceği hipotezine dikkat çekilmiştir (89). Tüm bu bilgiler ışığında, pentraksin-3 gibi hassas inflamasyon biyobelirteçleri hakkında daha net bir yorum yapabilmek için, daha büyük hasta popülasyonlarında daha ileri klinik araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Yaşın bilişsel fonksiyonlar ve dolayısı ile MMSE skoru üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir. Kognitif bozulma ile birlikte MMSE skoru yaşla birlikte azalmaktadır (90). Çalışmamızda da MMSE skoru ile yaş arasında anlamlı ters yönde(invers) bir

korelasyon saptanmıştır ($r=-0,325$, $p=0,021$). Çalışmamızdaki yaş ile MMSE skoru arasındaki ilişki, hem kullanılan yöntemi hem de literatürü doğrular niteliktedir.

Kronik hiperglisemi, diyabette kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olan metabolik faktörlerden biridir. Diyabet hastalarında hiperglisemi sonucu glukoz metabolitlerinin santral sinir sisteminde sinaptik plastisite ve beta amiloid oluşum süreçlerinde rol oynadığı; bununda Alzheimer, demans gibi nörodejeneratif hastalıklara neden olacağı ileri sürülmektedir (91). Dolayısıyla HbA1c ve beraberinde kan glukoz düzeyinin artmasının hiperglisemi ilişkili kognitif bozulma açısından risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Umegaki ve ark. tarafından yürütülmüş ve ileri yaşlı diyabet hastalarının 3 yıl süreli takip edildiği bir çalışmada, kognitif fonksiyonlarında bozulmayla HbA1c düzeyinin artmasının ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). S.Mahakao ve ark. tarafından ileri yaşlı tip-2 diyabet hastalarında glisemik kontrol ile kognitif bozulmanın ilişkisinin değerlendirildiği farklı bir çalışmada, toplamda 142 hasta değerlendirilmiş ve MMSE skoru ile HbA1c düzeyleri arasında invers bir korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,239$, $p=0,004$)(93). Çalışmamıza kontrolsüz diyabeti (HbA1c düzeyi %7.5 üzeri) olan hastalar dahil edilmemiştir. Aynı zamanda açlık kan glukozu, HbA1c, kolesterol düzeyleri, sistolik ve diastolik kan düzeyleri açısından gruplar eşleştirilmiş ve gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Bu durum DPP-4 inhibitörlerinin çalışma parametreleri üzerine etkisini; glisemik kontrol, kan basıncı ve kolesterol yüksekliği gibi olası faktörlerden bağımsız olarak değerlendirmemize olanak sağlamıştır.

Çalışmamıza kontrolsüz diyabeti (HbA1c düzeyi %7.5 üzeri) olan hastaların dahil edilmemesi ve görece küçük bir örneklem büyüklüğü üzerinde yürütülmesine rağmen literatürü destekler nitelikte serum BDNF düzeyi ile HbA1c arasında istatistiksel anlamlı ters yönde(invers) bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,354$, $p=0,012$). Uzun süreli glukoz regülasyonun önemli bir göstergesi olan HbA1c ile BDNF düzeyleri arasındaki bu anlamlı korelasyon glukoz regülasyonundaki bozulmanın, kognitif fonksiyonlarda kötüleşmeye etkisini gösterir niteliktedir.

Sonuç olarak, tip-2 diyabet hastalarında DPP-4 inhibitörü kullanımı artmış serum BDNF düzeyleri ve kognitif fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkili görülmektedir. DPP-4 inhibitörlerinin tip-2 diyabet hastalarında bilişsel fonksiyonlarda bozulma üzerine potansiyel koruyucu etkisinin kanıt düzeyinde gösterilebilmesi ve pentraksin-3

gibi hassas inflamasyon biyobelirteçlerinin kognitif süreçlerle ilişkisinin daha net açıklanabilmesi için, farklı tasarımlarda ve geniş katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Wild, Sarah, et al. "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030." *Diabetes care* 27.5 (2004): 1047-1053.
2. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 9th edition, 2019. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Accessed 20.10.2020.)
3. McCall, Anthony L. "The impact of diabetes on the CNS." *Diabetes* 41.5 (1992): 557-570.
4. Biessels, Geert Jan, et al. "Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review." *The Lancet Neurology* 5.1 (2006): 64-74.
5. Isik, A. T., Soysal, P., Yay, A., & Usarel, C. (2017). The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 123, 192–198.
6. D'Amico, M., Di Filippo, C., Marfella, R., Abbatecola, A. M., Ferraraccio, F., Rossi, F., et al. (2010). Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase-4 in Alzheimer's prone mice. *Exp. Gerontol.* 45, 202–207.
7. Angelopoulou, Efthalia, and Christina Piperi. "DPP-4 inhibitors: a promising therapeutic approach against Alzheimer's disease." *Annals of translational medicine* 6.12 (2018).
8. Kornelius, Edy, et al. "DPP-4 inhibitor linagliptin attenuates A β -induced cytotoxicity through activation of AMPK in neuronal cells." *CNS neuroscience & therapeutics* 21.7 (2015): 549-557.
9. Kosaraju, Jayasankar, et al. "Vildagliptin: an anti-diabetes agent ameliorates cognitive deficits and pathology observed in streptozotocin-induced Alzheimer's disease." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 65.12 (2013): 1773-1784.
10. Kosaraju, Jayasankar, et al. "Saxagliptin: a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates streptozotocin induced Alzheimer's disease." *Neuropharmacology* 72 (2013): 291-300.

11. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020.
12. American Diabetes Association. "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." Diabetes care 37.Supplement_1 (2014): S81-S90.
13. World Health Organization, International Diabetes Federation. Diabetes Action Now.
14. An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. WHO, 2013.
15. 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.
16. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S17–S38.
18. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022.
19. Kahn W, King, Jacobson, Moses, Smith. Joslin's Diabetes Mellitus 2005.
20. Güvener N. Diabetes Mellitus. Ünal S (editör), Cecil Textbook of Medicine, 22.baskı, Güneş Kitabevi Ltd. 2006; 1425-1437.
21. International Expert Committee. "International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes." Diabetes care 32.7 (2009): 1327-1334.
22. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. Lancet 2009; 373:2215.

23. Powers AC. "Diabetes mellitus", Chapter 338 in Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. New York: McGraw-Hill (2008): 2275-2304.
24. Zheng, Yan, Sylvia H. Ley, and Frank B. Hu. "Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications." *Nature reviews endocrinology* 14.2 (2018): 88-98.
25. O'hagan, Ciara, Giuseppe De Vito, and Colin AG Boreham. "Exercise prescription in the treatment of type 2 diabetes mellitus." *Sports Medicine* 43.1 (2013): 39-49.
26. Marín-Peñalver, Juan José, et al. "Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus." *World journal of diabetes* 7.17 (2016): 354.
27. Eldor, Roy, and Itamar Raz. "Diabetes therapy-focus on Asia: second-line therapy debate: insulin/secretagogues." *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 28 (2012): 85-89.
28. Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des.* 2005;11:2699–2716.
29. Luna, Beatriz, and Mark N. Feinglos. "Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus." *American family physician* 63.9 (2001): 1747.
30. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP_NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
31. Heerspink, Hidde JL, et al. "Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications." *Circulation* 134.10 (2016): 752-772.
32. Buse, John B., Christian Weyer, and David G. Maggs. "Amylin replacement with pramlintide in type 1 and type 2 diabetes: a physiological approach to overcome barriers with insulin therapy." *Clinical Diabetes* 20.3 (2002): 137-144.

33. Davies, Melanie J., et al. "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetes care* 41.12 (2018): 2669-2701.
34. Richter, Bernd, et al. "Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (2008).
35. Gupta, Shreyasi, and Utpal Sen. "More than just an enzyme: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) and its association with diabetic kidney remodelling." *Pharmacological research* 147 (2019): 104391.
36. Kęska, Paulina, et al. "Meat proteins as dipeptidyl peptidase iv inhibitors and glucose uptake stimulating peptides for the management of a type 2 diabetes mellitus In Silico study." *Nutrients* 11.10 (2019): 2537.
37. Kasina, Srinivasa Venkata Siva Kumar, and Krishna M. Baradhi. "Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors." *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing, 2021.
38. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *P T*. 2010 Sep;35(9):509-13.
39. Karagiannis T, Boura P, Tsapas A. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. 2014 Jun;5(3):138-46.
40. Yamasaki S, Kadowaki M, Jiromaru T, Takase K, Iwasaki H. Acquired Hemophilia A Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Single-Center Case Series in Japan. *Diabetes Ther*. 2019 Jun;10(3):1139-1143.
41. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Sep;49(9):573-88.
42. Scott, Lesley J. "Sitagliptin: a review in type 2 diabetes." *Drugs* 77.2 (2017): 209-224.
43. Green, Jennifer B., et al. "Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 373.3 (2015): 232-242.

44. Solerte, Sebastiano Bruno, et al. "Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study." *Diabetes care* 43.12 (2020): 2999-3006.
45. Yang, Lily PH. "Saxagliptin." *Drugs* 72.2 (2012): 229-248.
46. Deeks, Emma D. "Linagliptin." *Drugs* 72.13 (2012): 1793-1824.
47. Rosenstock, Julio, et al. "Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial." *Jama* 321.1 (2019): 69-79.
48. He, Yan-Ling. "Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin." *Clinical pharmacokinetics* 51.3 (2012): 147-162.
49. Scott, Lesley J. "Alogliptin." *Drugs* 70.15 (2010): 2051-2072.
50. White, William B., et al. "Alogliptin in patients with type 2 diabetes receiving metformin and sulfonylurea therapies in the EXAMINE trial." *The American Journal of Medicine* 131.7 (2018): 813-819.
51. Papatheodorou, Konstantinos, et al. "Complications of diabetes 2017." *Journal of diabetes research* 2018 (2018).
52. McCall, Anthony L. "The impact of diabetes on the CNS." *Diabetes* 41.5 (1992): 557-570.
53. Cukierman, T., H. C. Gerstein, and J. D. Williamson. "Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies." *Diabetologia* 48.12 (2005): 2460-2469.
54. Kawamura, Takahiko, Toshitaka Umemura, and Nigishi Hotta. "Cognitive impairment in diabetic patients: can diabetic control prevent cognitive decline?." *Journal of Diabetes Investigation* 3.5 (2012): 413-423.
55. Li, Lin, and Christian Hölscher. "Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review." *Brain research reviews* 56.2 (2007): 384-402.

56. Petrova, Marina, et al. "Diabetes type 2, hypertension and cognitive dysfunction in middle age women." *Journal of the Neurological Sciences* 299.1-2 (2010): 39-41.
57. YILMAZ, Yard Doç Dr Feride TAfiKIN, Yard Doç Dr Azime KARAKOÇ KUMSAR, and Nermin OLGUN. "Diyabetli Bireylerde Kognitif Disfonksiyon." (2013).
58. Isik, A. T., Soysal, P., Yay, A., & Usarel, C. (2017). The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 123, 192–198.
59. Chen, S., Zhou, M., Sun, J., Guo, A., Fernando, R. L., Chen, Y., et al. (2019). DPP-4 inhibitor improves learning and memory deficits and AD-like neurodegeneration by modulating the GLP-1 signaling. *Neuropharmacology* 157:107668.
60. D'Amico, M., Di Filippo, C., Marfella, R., Abbatecola, A. M., Ferraraccio, F., Rossi, F., et al. (2010). Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase-4 in Alzheimer's prone mice. *Exp. Gerontol.* 45, 202–207.
61. Angelopoulou, Efthalia, and Christina Piperi. "DPP-4 inhibitors: a promising therapeutic approach against Alzheimer's disease." *Annals of translational medicine* 6.12 (2018).
62. Kornelius, Edy, et al. "DPP-4 inhibitor linagliptin attenuates A β -induced cytotoxicity through activation of AMPK in neuronal cells." *CNS neuroscience & therapeutics* 21.7 (2015): 549-557.
63. Kröller-Schön S, Knorr M, Hausding M, et al. Glucose-independent improvement of vascular dysfunction in experimental sepsis by dipeptidyl-peptidase 4 inhibition. *Cardiovasc Res* 2012;96:140-9.
64. Kosaraju, Jayasankar, et al. "Vildagliptin: an anti-diabetes agent ameliorates cognitive deficits and pathology observed in streptozotocin-induced Alzheimer's disease." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 65.12 (2013): 1773-1784.

65. Kosaraju, Jayasankar, et al. "Saxagliptin: a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates streptozotocin induced Alzheimer's disease." *Neuropharmacology* 72 (2013): 291-300.
66. Rizzo, Maria Rosaria, et al. "Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment." *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences* 69.9 (2014): 1122-1131.
67. Al-Qudah, Mohammad A., and Ahmed Al-Dwairi. "Mechanisms and regulation of neurotrophin synthesis and secretion." *Neurosciences Journal* 21.4 (2016): 306-313.
68. Miranda, Magdalena, et al. "Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain." *Frontiers in cellular neuroscience* (2019): 363.
69. Zhen, Yan Feng, et al. "Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes." *Psychopharmacology* 227.1 (2013): 93-100.
70. Krabbe, KS1, et al. "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes." *Diabetologia* 50.2 (2007): 431-438.
71. Kim, Oh Yoen, and Juhyun Song. "The importance of BDNF and RAGE in diabetes-induced dementia." *Pharmacological Research* 160 (2020): 105083.
72. Cieřlik, Paweł, and Antoni Hrycek. "Long pentraxin 3 (PTX3) in the light of its structure, mechanism of action and clinical implications." *Autoimmunity* 45.2 (2012): 119-128.
73. Lee, Young-Sun, and Hee-Sook Jun. "Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control." *Mediators of inflammation* 2016 (2016).
74. Shiraki A, Oyama J, Komoda H, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 375-382.

75. Artunc-Ulkumen B, Pala HG, Pala EE, et al. Exenatide improves ovarian and endometrial injury and preserves ovarian reserve in streptozocin induced diabetic rats. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 31: 196-201.
76. A. J. Tremblay, B. Lamarche, C. F. Deacon, S. J. Weisnagel, and P. Couture, "Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes," *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 63, no. 9, pp. 1141–1148, 2014.
77. Karamfilova, Vera, et al. "Increased Serum Pentraxin 3 Is Associated with Prediabetes and Type 2 Diabetes in Obese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 20.2 (2022): 132-136.
78. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
79. Güngen, Can, et al. "Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği." *Türk Psikiyatri Dergisi* 13.4 (2002): 273-281.
80. ÖZAÇMAK, Hale SAYAN, et al. "Diyabete bağlı kognitif bozukluk sıçanların hipokampuslerinde NLRP3 ve nitrotirozin seviyelerinin artışı ile ilişkilidir." *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi* 3.3 (2019): 123-129.
81. Borzì, Antonio Maria, et al. "Effects of vildagliptin, a DPP-4 inhibitor, in elderly diabetic patients with mild cognitive impairment." *Archives of gerontology and geriatrics* 84 (2019): 103896.
82. Tasci, Ilker, et al. "Cognitive and functional influences of vildagliptin, a DPP-4 inhibitor, added to ongoing metformin therapy in elderly with type 2 diabetes." *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)* 13.3 (2013): 256-263.
83. El Batsh, Maha M., et al. "Favorable effects of vildagliptin on metabolic and cognitive dysfunctions in streptozotocin-induced diabetic rats." *European Journal of Pharmacology* 769 (2015): 297-305.

84. Li, Jing, et al. "Sitagliptin rescues memory deficits in Parkinsonian rats via upregulating BDNF to prevent neuron and dendritic spine loss." *Neurological Research* 40.9 (2018): 736-743.
85. Amor, Sandra, et al. "Inflammation in neurodegenerative diseases." *Immunology* 129.2 (2010): 154-169.
86. Zheng, Miaoyan, et al. "Relationship between inflammatory markers and mild cognitive impairment in Chinese patients with type 2 diabetes: a case-control study." *BMC endocrine disorders* 19.1 (2019): 1-10.
87. Tsurutani, Yuya, et al. "Efficacy and safety of the dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor Sitagliptin on atherosclerosis, β -cell function, and glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus who are treatment Naïve or poorly responsive to Antidiabetes agents: a multicenter, prospective observational, uncontrolled study." *Current Therapeutic Research* 84 (2017): 26-31.
88. Zhou, Chao, et al. "Pentraxin 3 contributes to neurogenesis after traumatic brain injury in mice." *Neural regeneration research* 15.12 (2020): 2318.
89. Bonacina, Fabrizia, et al. "Long pentraxin 3: experimental and clinical relevance in cardiovascular diseases." *Mediators of inflammation* 2013 (2013).
90. Crum, Rosa M., et al. "Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level." *Jama* 269.18 (1993): 2386-2391.
91. Biessels, G. J., and L. J. Kappelle. "Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology?." *Biochemical Society Transactions* 33.5 (2005): 1041-1044.
92. Umegaki, Hiroyuki, et al. "Factors associated with cognitive decline in elderly diabetics." *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 1.1 (2011): 1-9.
93. Mahakaeo, S., H. Zeimer, and M. Woodward. "Relationship between glycemic control and cognitive function in patients with type 2 diabetes in a hospital aged care unit." *European Geriatric Medicine* 2.4 (2011): 204-207.

FORMLAR

Olgu Rapor Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR

Hastadan yazılı bilgilendirilmiş olur formu alındı mı?	☐ Evet ☐ Hayır
Hastadan yazılı bilgilendirilmiş olur formu alım tarihi	___/___/_____
Yazılı bilgilendirilmiş olur formunun bir kopyası hastaya verildi mi?	☐ Evet ☐ Hayır

DEMOGRAFİK BİLGİLER

Doğum Tarihi :	___/___/_____	Yaş	___
Cinsiyet :	☐ Erkek ☐ Kadın		
Eğitim Düzeyi			
☐ Üniversite/Yüksek Okul ☐ Lise ☐ Ortaokul ☐ İlkokul			

TIBBİ ÖYKÜ/FİZİK MUAYENE

DİYABET TANISI ALDIĞI TARİH:

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR:

KULLANDIĞI DİĞER İLAÇLAR:

KULLANDIĞI ANTİDİYABETİK İLAÇLAR**VİTAL BULGULAR**

Boy	cm
Ağırlık	kg
Vücut Kitle İndeksi	
Vücut Sıcaklığı	C°

Nabız	atım / dakika
Kan Basıncı	mmHg (Sistolik) (Diastolik)

Var ise son 1 ay içinde yaptırmış olduğu laboratuvar sonuçları

	Sonuç:
Glukoz	
HbA1C	
Total Kolesterol	
LDL kolesterol	
HDL Kolesterol	
Trigliserit	
VLDL	
HGB	
HCT	
BUN	
Kreatinin	

CRP	
Elektrolitler	

LABORATUVAR DEĞERLENDİRMELERİ

ÖRNEK ALIM TARİHİ	__/__/____	ÖRNEĞİN ALINDIĞI SAAT	__/__/__
-------------------	------------	--------------------------	--------------

TEST	SONUÇ	BİRİM
Serum BDNF Düzeyi		
Serum Pentraksin-3 Düzeyi		

MİNİ MENTAL DURUM TESTİ(MMSE) DEĞERLENDİRMESİ

TEST YAPIM TARİHİ	__/__/____	TESTİN YAPILDIĞI SAAT	__/__/__
-------------------	------------	--------------------------	--------------

TEST SONUCU

--

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

TİP-2 DİYABET HASTALARINDA DPP-4 İNHİBİTÖRLERİNİN BDNF VE PENTRAKSİN-3 DÜZEYLERİ İLE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 19	% 18	% 5	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 6
2	temd.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	% 1
5	Submitted to Inonu University Öğrenci Ödevi	% 1
6	turkpsikiyatri.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1