

BALIKESİR MEDICAL JOURNAL

Tip 2 Diyabetli Hastalarda Oral Anti Diyabetik İlaçların HBA1c, Obezite ve Komplikasyonlar ile İlişkisi
The Relationship between Oral Anti Diabetic Drugs with HBA1c, Obesity and Complications in Type 2 Diabetic Patients

Ege Ağırman¹, Bahar Marangoz², Mehmet Ziya Gencer³, Seçil Arıca¹, Kübra Zegerek¹

- 1- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- 2- Trakya Üniversitesi Halk Sağlığı Ana bilim Dalı, Edirne, Türkiye
- 3- Çankaya 2 Nolu Aile Sağlığı Merkezi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Tip 2 diyabetes mellitus hastalarının kullandıkları oral anti diyabetik tedavilerin glisemik kontrol, vücut kitle indeksi ve komplikasyonlarla ilişkisinin değerlendirilmesi.

Yöntem: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Poliklinikleri'ne başvuran 18 yaş ve üzeri tip 2 diyabet tanılı hastalardan son 6 aydır tek başına ya da kombinasyon şeklinde oral anti diyabetik kullanan, gönüllü 270 hasta çalışmaya alındı. Bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar, insülin kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Karşılaştırmalarda t testi ve ki kare analizleri kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların %46,7 si erkek, %53,3 ü kadın olup grubun yaş ortalaması 53.9 (±0.7)'dur. 270 hastadan 82'sinin (%30,4) kan şekerinin regüle olduğu, 188'inin (%69,6) kan şekerinin regüle olmadığı saptandı. Kan şekeri regüle olan grupta her üç kişiden birinde mikrovasküler komplikasyon saptanırken; regüle olmayan grupta bu oran daha yüksek tespit edildi. Kan şekeri regüle olmayanlarda daha fazla makrovasküler komplikasyon görüldüğü gözlemlendi. Kan şekeri regüle olanların çoğunlukla tek ve/veya ikili ilaç kullandığı, regüle olmayanların ikiden fazla ilaç kullandığı saptandı.

Sonuç: Çok sayıda oral anti diyabetik tedavi seçenekleri bulunmasına karşın önemli sayıda diyabetik hasta kötü glisemik kontrol, obezite ve bunun bir sonucu olarak komplikasyonlar ile yaşama riski altındadır.

Anahtar kelimeler: tip 2 diyabetes mellitus, oral anti diyabetik, vücut kitle indeksi, komplikasyon

Abstract

Objective: Evaluation of oral anti diabetic medication used by type 2 diabetes mellitus patients in relation to glycemic control, body mass index and complications.

Methods: 270 volunteer patients, over 18 years of age, who applied to Family Medicine Clinics of Okmeydanı Training and Research Hospital, diagnosed with type 2 diabetes who were taking oral anti diabetic drugs for the last 6 months alone or in combination were taken to study. Patients with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance, patients using insulin were not included in the study. In the comparison, t-test and chi-square analyzes were used. P <0.05 was considered significant.

Results: 46.7% of the participants were male, 53.3% were female and the average age of the group was 53.9 (± 0.7). 82 of 270 patients (30.4%) were found to have regular blood sugar and 188 (69.6%) were not found to have regular. Microvascular complications were detected in one of three individuals in the regular blood glucose group; this rate was higher in the irregular group. More macrovascular complications were observed in the irregular blood glucose group. It was revealed that those who have regular blood sugar mainly used single and/or dual drugs, those who have irregular blood sugar use more than double drugs.

Conclusion: Despite the large number of oral anti diabetic treatment options, a significant number of patients with tip 2 diabetes mellitus are under the risk of living with poor glycemic control, obesity, and complications.

Key words: tip 2 diabetes mellitus, oral anti diabetic, body mass index, complication

Gönderilme Tarihi: 9-1-2018

Kabul Tarihi: 26-6-2018

Sorumlu Yazar: Mehmet Ziya Gencer
Çankaya 2 Nolu Aile Sağlığı Merkezi, Ankara, Türkiye

E-Mail: mehmetziyagencer@hotmail.com

Giriş

Tip 2 dm (diyabetes mellitus); dünyada ve ülkemizde önemli kronik sağlık sorunlarından birisi olup giderek artış göstermektedir. 2000 yılında yapılan TURDEP-I çalışmasında(1) 20 yaş ve üstü diyabet sıklığı %7.8 iken, 2009 ve 2010 yıllarında yapılan TURDEP II(2), PURE(3) ve CREDIT(4) çalışmalarında tip 2 dm sıklığı %13-16 bulunmuştur. Buna göre, ülkemizde diyabet sıklığı on yılda %80-100 oranında artmıştır.

Tip 2 dm hemen tüm sistemlerde bozukluğa neden olan kronik bir multisistem hastalığıdır. Ateroskleroza neden olarak vasküler sistemi etkilemekte ve sistemik komplikasyonlara sebep olmaktadır. Retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların yanında; ateroskleroz, iskemik kalp hastalıkları, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabetik ayak ülseri gibi makrovasküler komplikasyonlara da yol açmaktadır.

Tip 2 dm tedavisinde sıkı glisemik kontrolün diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığı ve gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir(5-9). İngiltere’de yapılan UKPDS çalışmasının on yıllık izlem verilerinin analizinde, diyabette tanı anında yoğun glisemik kontrolün başlanması ile mikrovasküler hastalık riskinde ve miyokard infarktüsü ve ölüm riskinde önemli ölçüde azalma sağlandığı gösterilmiştir(5,10).

Günümüzde tip 2 dm’da glisemik kontrolü sağlamada hedeflerden biri glikozile hemoglobin (HbA1c) değerinin American Diabetes Association (ADA) kılavuzunda önerildiği şekilde < %7’ye veya American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) kılavuzlarında önerildiği şekilde ≤%6,5’e düşürülmesidir(9,11). Ancak çoğu zaman hastaların tedaviye tam olarak uyumu, hedef glisemik değerlere ulaşılması ve bunun sürdürülmesi güç olmaktadır. Bu sebeple diyabetik kontrolün tam olarak sağlanamadığı hastalar komplikasyon riskleriyle karşı karşıya kalmaktadır.

Ülkemizde önemli sayıda tip 2 dm hastasının kan şekeri regülasyonunun yetersiz olduğu, buna bağlı olarak komplikasyonların arttığı ve yaşam kalitesinin düştüğü bilinmektedir. Çalışmamızın amacı; tip 2 dm hastalarının kullandıkları oad tedavilerin glisemik kontrol, vki ve komplikasyonlarla ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma; 01/04/17–01/06/17 tarihleri arasında SBÜ Okmeydanı EAH Aile Hekimliği Poliklinikleri'ne başvuran 18 yaş ve üzeri, tip 2 dm tanılı, oad kullanan hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya; %95 güven aralığında, %5 hata payı ile 270 kişi alınmıştır.

Çalışmamız; gözlemsel nitelikte, kesitsel, tanımlayıcı bir anket çalışmasıdır. Hastalarla yüz yüze görüşüp anket uygulanarak yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, bel çevresi gibi özelliklerinin yanı sıra kaç yıldır tip 2 dm hastası olduğu, son 6 ayda hangi oad tedavileri kullandığı, hastalığının başlangıcından itibaren hastalığı ile ilgili gelişen komplikasyonlar sorgulanmıştır. Ayrıca katılımcıların son 3 ay içinde ölçülen HBA1c değerleri kaydedilmiştir.

Çalışmaya; 18 yaş ve üzeri tip 2 dm tanılı hastalardan son 6 aydır tek başına ya da kombinasyon şeklinde (2'li, 3'lü, 4'lü) oad ilaç kullanan hastalar, mental düzeyi sorulara cevap verecek ölçüde iyi olan, demansı ve mental retardasyonu olmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalar dahil edilmiştir. Tip 2 dm tanılı insülin kullanan, sadece bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar dahil edilmemiştir.

İstatistiksel analiz SPSS 24.0 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Karşılaştırmalarda t testi ve ki kare analizleri kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Katılımcıların yaşları en küçük 28 en büyük 88 ve yaş ortalaması $53.9 (\pm 0.7)$ 'dur. Çalışma grubunun %53.3'ü ($n=144$) kadın olup %46.7'si ($n=126$) erkektir.

Analizlerde 135 katılımcının (%50.0) fazla kilolu, 87 katılımcının (%32.2) ise obez olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların vki ortalaması $28.7 (\pm 0.29)$ 'dir. Çalışmamızda kadınlar ve erkekler arasında obezite ($BMI > 30$) sıklığı açısından önemli fark bulunmuş olup, 144 kadın katılımcının 55'i (%38.2) obez iken 126 erkek katılımcının 32'sinin (%25.4) obez olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

144 kadın katılımcının 114'ünde (%79.2), 126 erkek katılımcının 45'inde (%35.7) santral obezite saptanmıştır.

Tüm çalışma grubunun HbA1c ortalaması $7.3 (\pm 0.07)$ olup; kan şekeri regüle olanların ($HbA1c \leq 6.5$) HbA1c ortalaması $6.1 (\pm 0.03)$ iken kan şekeri regüle olmayanların HbA1c

ortalaması 7.8 (± 0.08)'dir. 270 kişilik grupta 82 katılımcının (%30.4) kan şekeri regüle olup 188'inin (%69.6) kan şekeri regüle değildir.

Tablo 1. Kan şekeri regülasyonu yönünden mevcut bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması

Değişken	Kan şekeri regüle olanlar	Kan şekeri regüle olmayanlar	p*
Yaş	51.1 \pm 10.9	55.2 \pm 12.6	0.011
Tanı süresi	4.8 \pm 5.9	7.0 \pm 5.3	0.003
BMI	26.2 \pm 4.4	29.7 \pm 4.5	0.000
Bel çevresi	91.3 \pm 12.4	102.6 \pm 13.9	0.000

*t testi

Yaşa göre değerlendirildiğinde kan şekeri regüle olanlar ile olmayanlar arasındaki fark önemli bulunmuştur; kan şekeri regüle olmayanlar daha yaşlıdır ($p < 0.05$).

Tip 2 dm tanı yaşı bakımından benzer değerlendirme yapıldığında; erken tanı konulan hastaların kan şekerlerinin daha regüle olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

Kan şekeri regüle olmayan hastaların vki ve bel çevresinin kan şekeri regüle olan hastalara göre istatistiksel olarak önemli oranda daha fazla olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 2. Kan şekeri regülasyonu yönünden mikrovasküler komplikasyonların karşılaştırılması

Mikrovasküler Komplikasyonlar	Kan şekeri regüle olanlar		Kan şekeri regüle olmayanlar		p*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Retinopati	82	34.7	154	65.3	0.000
Nefropati	79	32.8	162	67.2	0.013
Nöropati	72	35.0	134	65.0	0.003

*ki-kare

Oad ilaçların mikrovasküler komplikasyonlara etkisini değerlendirmek için yapılan analizlerde; kan şekeri regüle olanların mikrovasküler komplikasyonlar bakımından daha iyi durumda oldukları anlaşılmıştır ($p<0.05$). Kan şekeri regüle olan grupta her 3 kişiden birinde mikrovasküler komplikasyon varken, bu oran kan şekeri regüle olmayan grupta her 3 kişiden 2'si biçiminde gerçekleşmiştir.

Tablo 3. Kan şekeri regülasyonu yönünden makrovasküler komplikasyonların karşılaştırılması

Makrovasküler Komplikasyonlar	Kan şekeri regüle olanlar		Kan şekeri regüle olmayanlar		p*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ateroskleroz	76	34.1	147	65.9	0.004
Hipertansiyon	58	40.3	86	59.7	0.000
İskemik Kalp Hastalığı	77	36.7	133	63.3	0.000
Serebrovasküler Hastalık	80	31.1	177	68.9	0.228
Diyabetik ayak	82	31.7	177	68.3	0.025

*ki-kare

Oad kullanarak kan şekeri regüle olan hastaların ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve diyabetik ayak komplikasyonları açısından durumlarının daha iyi olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Kan şekeri regüle olan grupta her 3 kişiden 1'inde ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı ve diyabetik ayak komplikasyonları mevcut iken bu oran kan şekeri regüle olmayan grupta her 3 kişiden 2'si şeklindedir. Kan şekeri regüle olmayan hastaların yarısından fazlası hipertansif hastalardır.

Kullanılan oad sayısının kan şekeri regülasyonuna etkisini değerlendirildiğinde; kan şekeri regüle olanların daha çok tek ve/veya iki ilaç kullandığı, kan şekeri regüle olmayanların ikiden fazla ilaç kullandığı görülmüştür ($p<0.05$). Kan şekeri regülasyonu sağlanamaması nedeniyle ilaç sayısı artırılmış ya da ilaç sayısı arttırıldığı için hasta uyumu azalacağından kan şekeri regülasyonu daha da bozulmuş olabilir.

Tablo 4. Santral obezite yönünden makrovasküler komplikasyonların karşılaştırılması

Makrovasküler Komplikasyonlar	Santral obezitesi olanlar		Santral obezitesi olmayanlar		p*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Ateroskleroz	39	83.0	8	17.0	0.000
Hipertansiyon	84	66.7	42	33.3	0.015
İskemik Kalp Hastalığı	46	76.7	14	23.3	0.002
Serebrovasküler Hastalık	4	30.8	9	69.2	0.035
Diyabetik ayak	4	36.4	7	63.6	0.121

*ki kare

Santral obezitesi olan katılımcıların ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık komplikasyonları açısından daha kötü durumda oldukları anlaşılmaktadır ($p<0.05$). Santral obezitesi olmayan grupta ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı komplikasyonları her 4 kişiden birinde görülüyor iken; bu oran santral obezitesi olanlarda ortalama her 4 kişiden üçü şeklindedir.

Tartışma

Dünya sağlık örgütü verilerine göre; fazla kiloluluk ve obezite, Avrupa'daki yetişkinlerde tip 2 dm vakalarının %80'inden, iskemik kalp hastalıklarının %35'inden ve hipertansiyonun %55'inden sorumludur ve her yıl 1 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır(15).

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yapılan ulusal TEKHARF çalışmasında(16) VKI 30 kg/m² obezite olarak tanımlanmış ve 30 yaşın altında türk erkeklerinin dörtte birinde (%25.2), kadınların da yarıya yakınında (%44.2) obezite tespit edilmiştir. Orta yaşlı (31-49 yaş) ve yaşlı (50 yaş ve üzeri) gruplarda ayrı ayrı ele alındığında, bu prevalansın erkeklerde anlamlı

biçimde değişmediği (%24.8 ve 25.7), kadınlarda ise önemli ölçüde artış (sırasıyla %38 ve %50.2) bildirilmiştir.

TURDEP-I çalışmasına göre(1), obezite prevalansı (VKİ 30 kg/m²) kadınlarda %29.9, erkeklerde %12.9 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada santral obezite (bel çevresi: kadında 88 cm, erkekte 102 cm) açısından değerlendirme yapıldığında obezite prevalansı %34.3 (kadınlarda %48.4 ve erkeklerde %16.9) olarak saptanmıştır. Kadınlarda santral obezite seviyesinin bu denli yüksek olması, başta kalp damar hastalıkları ve tip 2 dm olmak üzere kadın nüfusun yakın gelecekte karşılaşacağı önemli sorunlara işaret etmektedir(1).

Çalışmamızda kadınlar ve erkekler arasında obezite sıklığı açısından önemli fark bulunmuştur; 144 kadın katılımcının 55'i (%38.2) obez iken 126 erkek katılımcının 32'sinin (%25.4) obezdir(p<0.05). Çalışmamızdan çıkan sonuca göre diyabetik hastalarda obezite prevalansı bilhassa kadınlarda oldukça fazladır. Çalışmamızda kadınlarda %79.2, erkeklerde %35.7 santral obezite saptanmıştır. Bu sonuç diğer çalışmalara göre oldukça yüksektir.

ADA(9); gebe olmayan yetişkinler için % 7'den daha düşük bir HbA1c önermektedir. Normal HbA1c seviyelerinde dahi kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığına dair bazı kanıtlar bulunması üzerine AACE hedef HbA1c'nin <6.5 altında tutulmasını önermektedir(13).

Çalışmamızda ADA'nın önerisi doğrultusunda hedef HbA1c değeri <7 olarak alınmış olup hastaların %69,6'sının kan şekeri düzeyinin regüle olmadığı saptanmıştır. Oad ilaç kullanan tip 2 dm hastalarının büyük bir çoğunluğunun önerilen hedefleri [HbA1c <6.5% (AACE)(13) ve HbA1c <7% (ADA)(9)] yakalayamadığı açıkça görülmektedir.

Çalışmamızda diyabet regülasyonu iyi durumda olmayan (HbA1c>7) hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar daha fazla görülmüştür. Bu durum UKPDS ve diğer çalışmaların(5,6,13) sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Günümüzde, tip 2 dm tedavisinde kullanılan çok çeşitli oad ilaç grupları bulunmaktadır(14,16). Bu farklı farmasötik ajanlar kendi başlarına veya çoğunlukla birden fazla ilacın kombinasyonu şeklinde kullanılabilirler.

Çalışmamızda diyabetik hastaların kullandığı ilaç grupları sorgulanarak oad ilaç kullanımları ile regülasyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tek ve/veya ikili oad kullanan hastaların kan şekeri regülasyonununun 3 lü ve/veya 4 lü kombinasyon tedavisi kullananlara göre daha regüle olduğu

görülmüştür. Bu sonuç; geniş ölçekli oad çalışmaları ile farklılık göstermektedir(14). Bunun sebebi kan şekeri regülasyonu sağlanamaması nedeniyle ilaç sayısının artırılması olabileceği gibi ilaç sayısı arttırıldığı için hasta uyumu azalacağından kan şekeri regülasyonunun daha da bozulmasından olabilir. İlaç sayısı ile kan şekeri regülasyonu arasında saptanan bu ilişki iki yönüyle de değerlendirilmesi gereken bir durumdur.

Sonuç

Bilindiği gibi tip 2 dm ve diyabete bağlı komplikasyonların uzun dönemde yönetimi kapsamlı bir tedaviyi ve sıkı bir takip sürecini gerektirir.

Çalışmamızda tip 2 dm hastalarının mevcut diyabet yönetimi süreçlerinde obezite, santral obezite durumları, oad kullanımları, kan şekeri regülasyonu ve komplikasyon oranlarıyla ilgili ne düzeyde oldukları saptandı. Oad kullanımları, HBA1c, vki, komplikasyonlar ve diyabet yaşı arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Çok sayıda oad tedavi seçeneği olmasına rağmen önemli sayıda diyabetik hastanın kan şekeri regülasyonunun yetersiz olduğu, obezite düzeylerinin fazla olduğu, buna bağlı olarak komplikasyonların arttığı ve yaşam kalitesinin düştüğü gözlemlendi.

Oad kullanan tip 2 dm'li hastalarla ilgili ulusal ölçekte diyabet yönetiminin efektif olup olmadığını değerlendirmede ve hekimler olarak diyabet yönetimindeki eksiklerimizi gidermede yol gösterecek daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyacımız olduğu saptandı.

Kaynaklar

1. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1551-56
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28: 169–80.
3. Teo K, Chow CK, Vaz M, Rangarajan S, Yusuf S. and PURE Investigators-Writing Group. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: Examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J.* 2009 ;158(1):1-7.
4. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K. The CREDIT Study: A population based survey of Chronic

Renal Disease In Turkey. Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 26, Issue 6, 1 June 2011, Pages 1862–1871

5. Green WC. and UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylure as or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837-53.
6. Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors JS, Lindblad LE, Jensen-Urstad MT. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM. Diabetes 1996;45:1253-8.
7. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-17.
8. Reschard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:304-9.
9. American Diabetes Association (ADA). Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2009. Diabetes Care 2009;32(1):6-12.
10. Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, et al. Multifaceted determinant for achieving glycemic control. The International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). Diabetes Care 2009;32:227-33.
11. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS; et al. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract 2007;13:3-68.
12. Natham DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
13. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology (AACE): clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. Endocr Pract 2015; 21(1):1-87.
14. Evans LJ, Balkan B, Chuang E and Rushakoff JR. Oral and Injectable (Non-insulin) Pharmacological Agents for Type 2 Diabetes: NCBI, 2016 July 20
15. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical Report Series No: 894, WHO, Geneva, 2000.
16. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö. Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük (TEKHARF) Çalışması: Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2001; 29(1): 8-19.