



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜÇÜNCÜ BASAMAK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
OLARAK DİYABETİK HASTA POPULASYONUNDA GLİSEMİK
KONTROL VE KRONİK KOMPLİKASYON SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. İlker Ahmet KATIRCI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof .Dr. Mustafa ARAZ**

Aralık-2018

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜÇÜNCÜ BASAMAK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
OLARAK DİYABETİK HASTA POPULASYONUNDA GLİSEMİK
KONTROL VE KRONİK KOMPLİKASYON SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. İlker AHMET KATIRCI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa ARAZ**

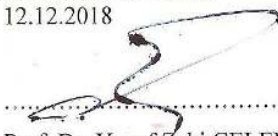
Aralık-2018

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

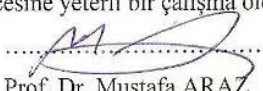
Tezin adı: Üçüncü basamak eğitim araştırma hastanesi olarak diyabetik hasta popülasyonunda glisemik kontrol ve kronik komplikasyon sıklığının araştırılması

Dr. İlker Ahmet KATIRCI
12.12.2018

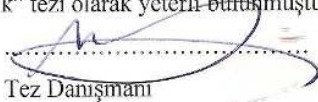
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.


Prof. Dr. Mustafa ARAZ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.


Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa ARAZ
Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Mustafa ARAZ

2. Prof.Dr. Suzan TABUR

3. Doc.Dr.Ayten OĞUZ

4. Prof.Dr. Vahap OKAN

5. Doç.Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimini aldığım dört yıl boyunca akademik destekten kaçınmayan, bilgi ve beceri edinmemde büyük katkıları olan, ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm Gaziantep Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalındaki görevli tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmalarımın her aşamasında geniş bilgi birikimi, deneyimi, hoşgörüsü, sabrı ile desteğini benden esirgemeyen ve tüm yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında mutlaka bana zaman ayıran tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mustafa ARAZ hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

4 yıllık eğitim sürecim boyunca her türlü güzelliği ve zorluğu birlikte yaşadığım uzman, asistan, hemşire arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım tüm sağlık personeli dostlarıma çok teşekkür ederim.

Eğitim ve tez çalışmam sırasında beni her zaman destekleyen bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili annem Fatma KATIRCI ve babam Mehmet KATIRCI'ya, daima yanımda olan sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Bengül YAZ KATIRCI 'ya sevgilerimi sunarım.

Dr. İlker Ahmet KATIRCI

Gaziantep-Aralık 2018

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
SİMGE VE KISALTMALAR.....	VIII
TABLO LİSTESİ.....	X
ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus	
2.1.1.Tanım ve Tarihçe.	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	4
2.1.3.Tanı Kriterleri.....	4
2.1.4.Sınıflama.....	5
2.1.4.1.Tip 1 dm.....	5
2.1.4.2.Tip 2 dm.....	6
2.1.4.3.Gestasyonel dm.....	6
2.2.Dm'nin Diyabetik Komplikasyonları.....	7
2.2.1.Akut Komplikasyonlar.....	7
2.2.2.Kronik Komplikasyonlar.....	8
2.2.2.1.Diyabetik Nefropati.....	8
2.2.2.2.Diyabetik Retinopati.....	11
2.2.2.3.Diyabetik Nöropati.....	14
2.2.2.4.Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	16
2.2.2.5.Diyabet ve Serebrovasküler Hastalıklar.....	18
2.2.2.6.Diyabet ve Periferik Damar Hastalığı.....	19
2.3.DM de İzlem Kriterleri ve Tedavi Hedefleri.....	19
2.4.Diyabetin Tedavisi.....	20
3.MATERYAL VE METOD.....	26
3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	26
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	26
3.3. Değerlendirme Sırasında Kullanılan Parametreler.....	26
3.4. Metod.....	27
3.4.1. Klinik ve Fizik Muayene.....	27

3.4.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması.....	28
3.4.3. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini.....	28
3.4.4. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	60
6. KAYNAKLAR.....	72



III. ÖZET

Giriş ve amaç: Bu çalışmada 3. basamak olarak hastanemize başvuran tip 2 diyabetik hastaların glisemik kontrol durumunu görmek ve kronik komplikasyon sıklığını araştırmak amaçlanmıştır. Bu şekilde tedavi etkinliğini değerlendirmek ve metabolik kontrol hedeflerine ulaşmak için uygulamalarımızı güncellemeyi hedefledik. Bu durumun hastaların yaşam kalitesini ve süresini arttırmaya katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 01/06/2018 ve 01/08/2018 tarihleri arasındaki dönemde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran daha önceden takipli toplam 351 diyabetik hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet ve bilinen ek hastalıkları sorgulandı; diyabet tipi ve almakta olduğu tedavi kaydedildi. Diyabetik hastalardan rutin olarak istenen tetkiklerden cbc, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, hemoglobin A1c (HbA1C), total-, LDL-, HDL kolesterol ve trigliserid değerleri, tam idrar tahlili, spot idrarda kreatinin, mikroalbumin ve mikrototalprotein düzeyleri retrospektif olarak incelenmiş ve kaydedilmiştir. Hastaların eşlik eden hastalıkları (hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp hastalığı, inme) sorgulandı ve tedavisi kaydedildi. Mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati, myopati) ve makrovasküler komplikasyonlar (aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, svo varlığı) açısından hasta sorgulandı ve kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza alınan hasta sayısı toplam 351 kişiydi. Hastaların %59,0'ının kadın, %41,0'ının erkek cinsiyette olduğu saptandı. %7,1'i tip 1 diyabetli, %92,9'u tip 2 diyabetli hastalardan oluşmaktaydı. HbA1c değerleri ve AKŞ değerlendirildiğinde ortalama HbA1c değeri %8,2 olarak saptandı. Hedef HbA1c değerine ulaşan hasta oranı %35,3'di. Hastaların hedef açlık kan şekeri ulaşma oranı %26,8 olarak tespit edildi.

Hastanın hipertansiyon tanısı, süresi ve tedavisi kaydedildi. Toplam hipertansif hasta oranı %35,9 olarak saptandı. Hipertansif hastaların %92,9'u tedavi almakta olup %7,1'i tedavi almamaktaydı. Kadın hastalarda hipertansiyon varlığı erkek hastalara göre

anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi($p=0,001$).Kadınların %43,0'ında hipertansiyon varlığı bulunurken erkeklerin %25,7'sinde hipertansiyon saptandı.

Hastaların hiperlipidemi tanısı ve almakta olduğu tedavisi sorgulandı.HDL Kolesterol düşüklüğü %51,6;LDL Kolesterol yüksekliği %89,5 ve TG yüksekliği %66,1 oranında saptandı.

Retinopati varlığı hastanın yakın zamandaki muayenesinden ve hastanemizdeki uzman göz doktoru tarafından muayene sonucu oluşturulmuş ve kaydedilmiştir. Hastaların %28,2'sinde retinopati varken, %71,8'inde yoktu. Retinopatisi bulunanların %92,9'unda nonproliferatif retinopati bulunmaktayken, %7,1'inde proliferatif retinopati bulunmaktaydı.

Diyabetik nefropati oranı için spot idrarda albümin/kreatinin oranına bakıldı ve hastaların %28,8'inde albüminüri saptanırken, %71,2'sinde albüminüri görülmemiştir. Albüminürisi bulunan hastaların %79,2'sinde mikroalbüminürisi bulunurken, %20,8'inde makroalbüminüri bulunmaktaydı.

Mikrovasküler komplikasyonlar ve makrovasküler komplikasyonlar kaydedildi ve oranına bakıldı.Hastaların %20,2'sinde koroner arter hastalığı saptanmışken, %79,8'inde koroner arter hastalığı bulunmamaktaydı. Araştırmaya dahil edilen diyabetli hastaların %51,6'sında polinöropati bulunurken %48,4'ünde bulunmamaktaydı.

Hastaların %26,8'i sigara kullanmaktayken,%73,2'si sigara kullanmamaktaydı. Erkek hastalarda sigara kullanımı, kadın hastalara göre anlamlı düzeyde yüksekti($p=0,000$). Erkeklerin %52,1'i,kadınların %9,2'si sigara kullanmaktaydı.

Hastaların %49,8'i oral antidiyabetik kullanırken,%49,3'ü insülin kullanmaktaydı. Tip 1 diyabetli hastaların tamamı(%100) insülin kullanırken, tip 2 diyabetli hastaların %53,7'si oral antidiyabetik, %45,4'ü insülin kullanmakta olup %0,9'u ilaç kullanmamaktaydı.İnsülin kullanan hastaların %52,6'sı bazal bolus insülin, %27,7'si karışım insülin, %19,7'si de bazal insülin kullanmaktaydı.

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışmamızda da görüldüğü gibi diyabetik hastalarda metabolik kontrol hedeflerine ulaşamayan hasta oranı hala yüksektir. Önemli bir halk sağlığı sorunu olan diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi ve azaltılması için ulusal ve yerel karar vericiler düzeyinde istek ve kararlılık sağlanmalı; diyabetik hasta eğitimi ve düzenli takibi aksatılmadan yapılmalıdır

IV. ABSTRACT

Introduction and aim: The aim of this study is to determine the point of glycemic control in patients admitted to our hospital and to investigate the frequency of chronic complications. Thus, we aimed to evaluate our treatment efficacy and to update our practices in order to reach the metabolic control targets by seeing our deficiencies.

Materials and Methods: In the period between 01/06/2018 and 01/08/2018, a total of 351 patients with diabetes mellitus who were admitted to the outpatient clinic of Gaziantep University Faculty of Medicine Şahinbey Research and Application Hospital Endocrinology and Metabolism Diseases Clinic were included in the study. In our study, age, gender and known additional diseases of patients were questioned. Subsequently, the type of diabetes mellitus and treatment of patient were recorded.

Cbc, urea, creatinine, fasting blood glucose, hemoglobin A1C (HGBA1C), LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol, complete urine analysis, creatinine in spot urine, microalbumin and micrototal protein levels in patients with diabetes mellitus were retrospectively analyzed and compared. For these purposes, the available laboratory tests in the hospital system will be examined. Patients diagnosed with hypertension were questioned and treatment was recorded. The patient was questioned and recorded for microvascular complications (retinopathy, nephropathy, myopathy) and macrovascular complications (atherosclerotic heart disease, peripheral artery disease, cerebrovascular accident).

Results: The total number of patients in our study was 351. 59% of the patients were female and 41% were male. 7.1 of patients % had type 1 diabetes mellitus and 92.9% had type 2 diabetes mellitus. Average HbA1c value was determined to be 8.2% when HbA1c values and fasting blood glucose were evaluated. The ratio of patients who reached the target HbA1c value was 35.3%. The target fasting blood glucose level of the patients was determined as 26.8%.

Diagnosis, duration and treatment of hypertension in patient were recorded. The rate of total hypertensive patients was determined as 35.9%. 92.9% of hypertensive patients were receiving treatment, 7.1% were not receiving treatment. Presence of

hypertension was significantly detected higher in female patients than in male patients($p=0,001$). Hypertension was detected in 43% of women and in 25.7% of men.

The diagnosis and treatment of hyperlipidemia in patients were questioned. HDL level was determined as %51.6. LDL level was determined as %89.5. TG was determined as %66.1.

The presence of retinopathy was determined and recorded by the patient during the recent examination and examination by the specialist ophthalmologist in our hospital. Retinopathy was present in 28.2% of patients, 71.8% did not. While 92.9% of patients with retinopathy had nonproliferative retinopathy, 7.1% had proliferative retinopathy.

For the rate of diabetic nephropathy, the ratio of albumin / creatinine in spot urine was examined and albuminuria was found in 28.8% of the patients and no albuminuria was observed in 71.2% of the patients. Microalbuminuria was found in 79.2% of the patients with albuminuria and 20.8% of them had macroalbuminuria.

Microvascular complications and macrovascular complications were recorded and evaluated. Coronary artery disease was found in 20.2% of the patients and 79.8% had no coronary artery disease. 51.6% of the patients with diabetes mellitus included in the study had polyneuropathy and 48.4% had no.

While 26.8% of the patients were smoking, 73.2% were non-smokers. Smoking was significantly higher in male patients than in female patients($P=0.000$). 52.1% of males and 9.2% of females were smoking.

While 49.8% of the patients used oral antidiabetic drugs, 49.3% were using insulin. While all patients with type 1 diabetes mellitus(100%) were using insulin, 53.7% of patients with type 2 diabetes mellitus used oral antidiabetic, 45.4% used insulin, and 0.9% did not. Of the patients using insulin, 52.6% were using basal bolus insulin, 27.7% were mixed insulin, and 19.7% were using basal insulin.

Conclusions: As a result of this study, the rate of patients who could not reach the metabolic control targets in diabetic patients is still high. Demand and determination at the level of national and local decision-makers should be ensured to prevent and reduce diabetes and its complications, a major public health problem; diabetic patient education and regular follow-up should be done without interruption.

Keywords: Diabetes mellitus, glycemic control, chronic complication

V. KISALTMALAR

ACEİ	:Anjiotensin konverting enzim inhibitörü
ADA	:Amerikan diyabet birliği
APG	:Açlık plazma glukozu
AVD	:Arka vitreus dekolmanı
BKİ	:Bede kitle indeksi
DKA	:Diyabetik ketoasidoz
DM	:Diyabetes mellitus
DMÖ	:Diyabetik maküla ödemi
DNP	:Diyabetik nefropati
DPP-4	:Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü
DR	:Diyabetik retinopati
EDTA	:Etilen Diamin Tetra Asetik asit
GDM	:Gestasyonel diyabetes mellitus
GİP	:Gastrik inhibitör peptid
GİS	:Gastrointestinal sistem
GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1	:Glukagon like peptid-1
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HHD	:Hiperosmolar hiperglisemik durum
IFG	:Bozulmuş açlık glukozu
IRMA	:İntraretinal mikrovasküler anomali
KAMÖ	:Klinik olarak anlamlı maküla ödemi
KVH	:Kardiyo vasküler hastalık
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
NPDR	:Nonproliferatif diyabetik retinopati
OAD	:Oral antidiyabetik
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
PAH	:Periferik arer hastalığı
PDR	:Proliferatif diyabetik retinopati

PG	:Plazma glukozu
SDBY	:Son dönem böbrek yetmezliği
SGLT 2	:Sodyum glukoz transporter inhibitörü
SYA	:Serbest yağ asidi
TEMD	:Türk endokrin metabolizma derneği
TG	:Trigliserid
VEGF	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VLDL	:Çok düşük yoğunluklu lipoprotein



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.....	5
Tablo 2: Diabetes mellitusun etyolojik sınıflaması.....	6
Tablo 3: Diyabetik nefropati için risk faktörleri.....	10
Tablo 4: NPDR'nin ve PDR'nin karşılaştırılması	15
Tablo 5: Diyabetli hastada glisemik kontrol hedefleri.....	21
Tablo 6: İnsulin Tedavi Tablosu	25
Tablo 7: Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Sosyo-Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı	29
Tablo 8: Cinsiyete ve Diyabet Tipine Göre Hastaların Yaş Ortalamalarının Dağılımı.....	30
Tablo 9: Hastaların HbA1C Değer Dağılımları	31
Tablo 10: Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Laboratuvar Tetkik Sonuçlarının Dağılımı.....	35
Tablo 11: Cinsiyete Göre Laboratuvar Tetkik Sonuçlarının Dağılımı	36
Tablo 12: Diyabet Tipine Göre Laboratuvar Tetkik Sonuçlarının Dağılımı	37
Tablo 13: Polinöropati ilacı kullananların ilaç türüne göre dağılımı.....	50
Tablo 14: Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Kullandığı Antidiyabetik İlaçlara Göre Dağılımı.....	55
Tablo 15: Kullanılan Tedaviye Göre HbA1C Değerlerinin Hedef Değerlerde Olma Durumlarının Dağılımı.....	57
Tablo 16: Kullanılan Tedaviye Göre Açlık Kan Glukozu Değerlerinin Hedef Değerlerde Olma Durumlarının Dağılımı.....	58

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Diyabet Tipine Göre Hastaların Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....	29
Şekil 2: Hastaların HbA1C Değer Dağılımları	31
Şekil 3: Diyabet Tipine Göre Hastaların HbA1C Değer Dağılımları.....	32
Şekil 4: Hastaların Açlık Kan Şekeri Değer Dağılımları	33
Şekil 5: Diyabet Tipine Göre Hastaların Açlık Kan Şekeri Değer Dağılımları	34
Şekil 6: Hastaların Hipertansiyon Varlığına Göre Dağılımı	38
Şekil 7: Fizik Muayenede Hipertansif Tespit Edilen Hastalar Arasında Tanısı Olan Ve Olmayan Hastaların Dağılımı.....	39
Şekil 8: Antihipertansif Tedavi Alan Hastalarda Fizik Muayene Neticesinde Hedef Tansiyon Değerlerinde Bulunma Oranları.....	39
Şekil 9: Hastaların Trigliserit Yüksekliğine Göre Dağılımı	40
Şekil 10: Trigliseridi Yüksek Olan Hastaların Fibrat Türevi İlaç Kullanım Oranları ...	41
Şekil 11: Hastaların LDL Yüksekliğine Göre Dağılımı	41
Şekil 12: LDL'si Yüksek Olan Hastaların Statin Türevi İlaç Kullanım Oranları.....	42
Şekil 13: Hastaların HDL Değerlerine Göre Dağılımı	43
Şekil 14: Hastaların Total Kolesterol Değerlerine Göre Dağılımı	44
Şekil 15: Araştırmaya dahil edilen hastaların Hiperlipidemi Varlığına Göre Dağılımı..	45
Şekil 16: Hastaların Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Dağılımı	46
Şekil 17: Diyabet Tipine Göre Koroner Arter Hastalığı Varlığının Dağılımı.....	46
Şekil 18: Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Antiagregan İlaç Kullanımı.....	47
Şekil 19: Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Statin Türevi İlaç Kullanımı.....	48
Şekil 20: Hastaların polinöropati Bulunma Durumuna Göre Dağılımı.....	48
Şekil 21: Diyabet Tipine Göre Polinöropati Varlığının Dağılımı.....	49
Şekil 22: Polinöropati Varlığına Göre Polinöropati İlacı Kullanım Dağılımı.....	50
Şekil 23: Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Retinopati Varlığına Göre Dağılımı....	51
Şekil 24: Diyabet Tipine Göre Hastaların Göz Bulgularının Dağılımı.....	52
Şekil 25: Hastaların Albuminüri Varlığına Göre Dağılımı.....	53

Şekil 26: Diyabet Tipine Göre Hastalarda Albüminüri Varlığı Dağılımı	53
Şekil 27: Hastaların Sigara Kullanım Durumuna Göre Dağılımı.....	54
Şekil 28: Kullanılan İnsülin Tipine Göre Hastaların Dağılımı	56
Şekil 29: . Kullanılan Tedaviye Göre HbA1C ve Açlık Kan Glukozu Değerlerinin Hedef Değerlerde Olma Durumlarının Dağılımı.....	59



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus; multifaktoryel bir etiyopatogeneze sahip, endojen insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği veya dokulardaki direnç sebebiyle etkisinin azalmasına bağlı olarak meydana gelen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri gibi bozukluklarla karakterize multisistemik, kronik bir metabolizma hastalığıdır(27). Hastaların % 90'ı tip 2 DM (insüline bağımlı olmayan DM), %10'u tip 1 DM (insüline bağımlı DM) olgularıdır. 2010 senesinde yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması- II (TURDEP-II Çalışması)'nın sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş üstü kişilerde DM prevalansı %13.7 olarak saptanmıştır. Bu yüzden ülkemizde DM'in prevalansının artması ile birlikte bir halk sağlığı sorunu olarak DM'e bağlı komplikasyonların sıklığı da artmaktadır(28).

Diabetes mellitus ilerleyen dönemde, progresif gelişen, vücutta bir çok dokuyu tutan spesifik komplikasyonlara sebep olur. Bunlar mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı) olmak üzere 2 grupta incelenebilir(29).

DM, komplikasyonları ve tedavi süreci nedeni ile hem birey hem de toplum için büyük bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik komplikasyonların önüne geçilmesinde iyi glisemik regülasyon şarttır. Glikozile hemoglobinlerin geçmiş aylardaki ortalama gliseminin önemli bir göstergesi olduğunun saptanmasından sonra, bu değerler diyabetin uzun dönemdeki glisemik kontrolünün rutin takibinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde diyabetik hastaların glisemik kontrollerinin takibinde en yaygın kullanılan iki test kan glukozu ve glikozile hemoglobin (HbA1c) ölçümleridir. Günlük glisemi kontrolünde kan glukoz ölçümü kullanılırken, uzun dönem glisemi kontrolünün takibinde HbA1c ölçümü kullanılmaktadır(18).

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında ortalama HbA1C seviyesi DİKONT çalışmasında %8,0, SOLVE çalışmasında %9,8, TURDEP- II çalışmasında ise %8,6 olarak bulunmuştur.(171,172,28) Ayrıca kronik komplikasyon sıklığına baktığımızda IDMPs çalışmasına göre ülkemizde diyabetik nefropati sıklığı %28,8, diyabetik retinopati sıklığı %50,6, diyabetik nöropati sıklığı ise %43,5 olarak saptanmıştır.(173)

Bu çalışmada hastanemize başvuran hastaların glisemik kontrolünde hangi noktada olduğumuzu görmek ve kronik komplikasyon sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. Böylece tedavi etkinliğimizi değerlendirmek, varsa eksiklerimizi görerek metabolik kontrol hedeflerine ulaşmak adına uygulamalarımızı güncellemeyi hedefledik. Bu durumun hastaların yaşam suresini ve kalitesini arttırmaya katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitus

2.1.1.Tanım ve Tarihçe

Diyabetes Mellitus (DM) terimi, kronik hiperglisemi ile karakterize heterojen bir metabolik hastalık grubunu ifade eder. Hiperglisemi, tam veya kısmi insülin eksikliğine bağlı olabildiği gibi, insülin etkisinde bir azalma (insülin direnci) sonucu da olabilir (1)

Diabetes ve Mellitus adı, Yunanca akıp giden anlamına gelen dia+betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türemiştir. Diabetes adı ilk kez Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus adlı kişi tarafından kullanılmıştır. Arateus, çok idrara çıkan ve kilo kaybı olan insanları sifonlu fiçıya benzeterek hastalığa 'Diabetes' ismini vermiş ve klinik bulgularla tanı koymuştur. Susruta ve diğer Hintli hekimler M.S. 5-6. yüzyılda, hastaların idrarının şekerli olduğunu, bu nedenle karıncaların, sineklerin ve diğer böceklerin bu idrara üşüştüğünü tespit etmişler ve hastalığın iki formu olduğunu yazmışlardır. Bir formunda hastaların zayıf ve genç olduğu, uzun yaşamadan kısa sürede öldüğü, diğer formunda ise hastaların şişman ve daha yaşlı olduğu belirtilmiştir. Bu, günümüzün sınıflamasında belirtilen Tip 1 ve Tip 2 DM sınıflamasına uymaktadır (2). İngiliz Matheww Dobson 1776 yılında diabetes mellitus semptomlarının kanda artmış şekere bağlı olarak geliştiğini bulmuştur (3).

1889 senesinde ise Joseph von Mehring ve Oskar Minkowski pankreasını çıkarttıkları köpeğin diyabetik vakalarda görülen şikayetlerin aynısını göstermesi ile pankreas diyabet ilişkisini ilk olarak ortaya çıkarmışlardır (4-6). İnsülinin 1921 senesinde Frederick Grant Banting ve Charles Herbert Best tarafından keşfi bu hastalıkta yeni bir çağın başlamasına sebep olmuştur. Aynı araştırmacılar bir yıl sonra Toronto Üniversitesindeki çalışma arkadaşları ile beraber domuz pankreasından insülin hormonunu saflaştırmayı başarmışlar ve tedavi için insülin kullanımı ilk kez 1922 senesinde gerçekleşmiştir (7).

2.1.2.Epidemiyoloji

1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO), diyabetle birlikte yaşayan 108 milyon insan olduğunu ve bu sayının 2014 tahminlerinde dört kat arttığını tahmin etmiştir (8) . Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2000 yılında küresel prevalansı 151 milyon olarak , 2003'te 194 milyon, 2006'da 246 milyon , 2009'da 285 milyon , 2011'de 366 milyon , 2013'te 382 milyon ve 2015'te 415 milyon olarak belirlemiştir.(9-15)

Ülkemizde ise İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı'nın işbirliği ile 2010 senesinde yapılan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II'ye (TURDEP-II) göre 1998 de % 7 olan erişkin diyabet sıklığının % 13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Bu oran tüm öngörülerin çok üzerinde seyretmiştir.. Bu sonuçlar Diabetes Mellitusun önümüzdeki yıllarda ülkemizde daha öncelikli bir sağlık sorunu olacağını ortaya koymaktadır (16).

Diabetes Mellitus'un görülme sıklığı toplumlar ve ırklar arasında değişiklik göstermektedir. Grönland ve Alaska Eskimolarında prevalans düşük iken; Afrikalı, Amerikalı, Asyalı, Hispanik ve Pasifik adası yerlileri gibi bazı etnik gruplarda daha yüksek diyabet riski mevcuttur. Dünyada DM prevalansı en yüksek topluluk, Amerika Birleşik Devletleri'nde Pima yerlileri olup, prevalansı %55'in üzerine çıkmaktadır(17).

2.1.3.Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son yıllarda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük değişikliklerle kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir değişiklik yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin

değişmemesi gerektiğini savunmaktadır. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için son yıllarda yapılan revizyonlarında içeren yeni tanı kriterleri Tablo-1'de görülmektedir (18).

Tablo-1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (18).

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*					
	Aşikar DM	İzole IFG**	İzole IGT	IFG + IGT	DM riski yüksek
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2. st. PG (75 g glukoz ile)	≥ 200 mg/dL	< 140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C***	≥ %6.5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemiyle mg/dL olarak ölçülür.
 ** 2006 yılı DSÖ/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dL ve IFG: 110-125 mg/dL olarak korunması benimsenmiştir.
 *** Standardize yöntemlerle ölçülmelidir.
 DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2. st PG: İkinci saat tokluk plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (Impaired Fasting Glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance), DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Buna göre, diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı(veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.(18)

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır.(18)

2.1.4.Sınıflama

Diyabet hastalığında dört klinik alt tip mevcuttur. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir ve bu diyabet tipleri ve etiyolojik sınıflaması tablo 2 de belirtilmiştir.(18)

Tablo-2: Diabetes mellitusun etyolojik sınıflaması (18)

Tablo 4. Diyabette etyolojik sınıflandırma
I. Tip 1 diyabet Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta-hücre yıkımı A. Immün aracılıklı B. İdiyopatik II. Tip 2 diyabet İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir. III. Diğer spesifik diyabet tipleri A. Beta-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. kromozom, glukokinaz (MODY2) • 12. kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. kromozom, CEL (MODY8) • 7. kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. kromozom, INS (MODY10) • Mitokondriyal DNA • 11. kromozom, neonatal diyabet (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler Tip A insülin direnci, Leprechaunizm, Rabson-Mendenhall sendromu, Lipoatrofik diyabet vd. C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları Fibrokalkülöz pankreatopati, hemokromatoz, kistik fibrozis, pankreatit, travma/pankreatektomi, neoplazi D. Endokrinopatiler Akromegali, aldosteronoma, Cushing sendromu, feokromositoma, glukagonoma, hipertiroidi, somatostatinoma E. İlaç veya kimyasal ajanlar Atipik antipsikotikler, antiviral ilaçlar (HIV tedavisi), beta-adrenerjik agonistler, diazoksit, fenitoin, glukokortikoidler, alfa-interferon, nikotinik asit, pentamidin, proteaz inhibitörleri, tiyazidler, tiroid hormonu, Vancor, diğerleri (posttransplant diyabet) F. Immün aracılıklı nadir diyabet formları Stiff-man sendromu, antiinsülin reseptör antikorları G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (monogenik diyabet formları) Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram (DIDMOAD) sendromu, Friedreich tipi ataksi, Huntington korea, Laurence-Moon-Biedl sendromu, miyotonik distrofi, Porfiriya, Prader-Willi sendromu, Alström sendromu IV. Gestasyonel diyabet Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet. HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1α, MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4α Hepatosit nükleer faktör-4α, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1β: Hepatosit nükleer faktör-1β, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF-11: Kruppel-like factor-11, CEL: Carboxyl esterlipase (bile-saly dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

2.1.4.1. Tip 1 DM

Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan tip 1 diabetes mellitus (T1DM) insülin üreten pankreatik beta hücrelerinin yıkımını takiben insülin yetmezliğinden kaynaklanır.

Tip 1 DM etyolojik olarak immün aracılı ve idiopatik olarak iki alt tipte sınıflandırılmaktadır. Bazı hekimlerce Tip 1A ve Tip 1B olarak da isimlendirilir.

Tip 1A diabetes mellitus, Langerhans adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır . Bu süreç genetik olarak duyarlı kişilerde meydana gelir, muhtemelen bir veya daha fazla çevresel ajan tarafından tetiklenir. Genellikle Tip 1 DM adı; immün aracılı için kullanılır ve hastaların %90'lık bir kısmı bu grupta bulunmaktadır. Pankreas beta hücrelerinin bileşenlerine karşı otoantikorlar mevcuttur. İdiopatik tip (Tip 1B) ise daha nadir görülür ve beta hücre otoimmünitesini gösteren immünolojik bulgu bulunmamaktadır. Bu hastaların kan insülin düzeyleri düşüktür ve insülin direnci bulunmaz (19).

Çocukluk dönemi T1DM insidansı dünya çapında değişmektedir. En yüksek bildirilen T1DM insidansları Finlandiya ve Sardunya'da (15 yaşından daha genç olan her 100.000 çocukta 37-65) ortaya çıkmaktadır. Bu ülkelerdeki oranlar Venezüella'nın en az 20 katı ve en düşük insidansa sahip Çin bölgesidir. (100.000 çocuk başına 0.1 ila 1.9) (20,23). Ülkemizde ise tüm diyabetik hsata popülasyonu arasında T1DM %10 luk bir orana sahiptir. T1DM , çocukluk çağında görülen kronik hastalıklar içinde ilk sıralarda yer almaktadır (19).

2.1.4.2. Tip 2 DM

Tip 2 diabetes mellitus, hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyonunda göreceli bozulma ile karakterizedir. Tip 2 diyabet prevalansı son on yıl içinde obezite ve hareketsiz yaşam tarzı eğilimi ile büyük ölçüde bağlantılı olduğu için 2 kat artmıştır. Tip 2 diyabetin patogenezinde çeşitli faktörler mevcuttur. Hastalar, değişen derecelerde insülin direnci ve nispi insülin eksikliği kombinasyonu ile birlikte bulunurlar ve her ikisi de tip 2 diyabete katkıda bulunur. Ayrıca, klinik özelliklerin her biri genetik veya çevresel etkiler aracılığıyla ortaya çıkabilir ve bu da bir hastada kesin nedeni belirlemeyi güçleştirir. Dahası, hiperglisemi pankreatik beta-hücre fonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini arttırabilir, böylelikle hipergliseminin kısır döngüsüne yol açar ve bu da kötüleşen metabolik duruma neden olur. Tüm diyabetik hastaların %90'ı Tip 2 DM grubundadır (24).

2.1.4.3.Gestasyonel DM

Tarihsel olarak, "gestasyonel diyabet" terimi gebelik sırasında anormal glukoz toleransının başlangıcı veya ilk olarak tanınması olarak tanımlanmıştır. Geleneksel olarak tanımlandığı üzere gestasyonel diabetes mellitus prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık yüzde 6 ila 7'dir (25).

Gestasyonel diyabetin tedavisi gebelik sonuçlarını iyileştirebilir. Birçok kadın, tek başına beslenme tedavisi ile öglisemiye başarabilir, ancak yüzde 30'a varan oranlarda ilaç tedavisi gerekir(26). Doğumla birlikte sıklıkla düzelir, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlar. Tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür.(18)

2.2.DM 'nin Komplikasyonları

Diabetes mellitus hiperglisemi ve geç dönemde oluşan vasküler ve nöropatik komplikasyonlar ile karakterize kronik bir hastalıktır.(cecil medicine 24.baskı s:1474-1475). Diabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere 2 ye ayrılmaktadır;

2.2.1.Akut komplikasyonlar:

- a-Hipoglisemi
- b-Diyabetik Ketoasidoz(DKA)
- c- Hiperosmolar Hiperglisemik Durum(HHD)
- d- Laktik Asidoz

2.2.2.Kronik Komplikasyonlar

a) Makrovasküler Komplikasyonlar

- 1-Kardiyovasküler Hastalıklar
- 2-Serebrovasküler Hastalıklar
- 3-Periferik Damar Hastalığı

b) Mikrovasküler Komplikasyonlar

- 1-Diyabetik Nefropati
- 2-Diyabetik Retinopati
- 3-Diyabetik Nöropati

2.2.1.Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları; hipoglisemi (düşük kan şekeri), diyabetik ketoasidoz , laktik asidoz ve hiperglisemik nonketotik koma olarak bilinmektedir. (18).

a)Hipoglisemi

Hipoglisemi, bireye zarar verecek şekilde anormal derecede düşük plazma glukoz konsantrasyonunun (semptomlu veya semptomsuz) tüm atakları olarak tanımlanır. Kan glukoz seviyesinin 50 mg/dL' den düşük olmasıdır (30).

b)Diyabetik Ketoasidoz(DKA)

Diyabetik ketoasidoz (DKA) insülin ile insülin karşıtı hormonlar arasındaki mevcut olan dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu meydana gelir. DKA'da metabolik asidoz sıklıkla majör bulgudur ve serum glukoz konsantrasyonu sıklıkla yaklaşık 350-500 mg / dL (19.4 ila 27.8 mmol / L) arasındadır (31).

c)Hiperosmolar Hiperglisemik Durum(HHD)

HHD'da çok az ketoasit birikimi vardır veya hiç yoktur, serum glukoz yoğunluğu sıklıkla 800 mg/dL'yi (56 mmol / L) aşar, plazma osmolalitesi 380 mOsmol/ kg'a ulaşabilir ve mevcut tabloya bazen nörolojik anormallikler eşlik eder(31).

2.2.2. Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

2.2.2.1.Diyabetik Nefropati(DNP)

Diyabetik nefropati diyabetin en önemli komplikasyonlarından ve son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedenidir (32).

DNP'li hastaların %50-60'ını tip 2 diabetes mellituslu hastalar meydana getirmektedir. Diyabetik nefropatinin kümülatif insidansı hem tip 1 hem de tip 2 diyabette birbirine yakındır.. Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık olarak %30-40'ında tanıdan ortalama 20 yıl sonra nefropati ortaya çıkmakta ve bu hastaların büyük çoğunda klinik nefropati geliştikten sonraki 10 yıl içerisinde böbrek yetmezliği ile sonlanmaktadır (33).

Diyabetik nefropati gelişiminde en başta hastalığın süresi olmak üzere birçok risk faktörü mevcuttur (34).

Tablo-3: Diyabetik nefropati için risk faktörleri (34)

- Albüminüri
- Genetik elverişlilik
- Tanı yaşı ve diyabet süresi
- Glisemik kontrol
- Kan basıncı kontrolü
- Dislipidemi
- Sigara
- Diyetteki protein miktarı

Diyabetik nefropati patogeneğinde glomerülde; mezanjiyal genişleme, glomerüler bazal membran kalınlaşması, podosit yaralanması ve glomerüler skleroz olmak üzere 4 ana histopatolojik değişiklik mevcuttur (33). Tip 1 ve tip 2 diyabetik nefropatinin bir sınıflaması da Renal Patoloji Derneği araştırma komitesi tarafından geliştirilmiştir (35). Dört sınıf glomerüler lezyon tanımlanmıştır:

-Sınıf I: İzole glomerüler bazal membran kalınlaşması mevcuttur.

-Sınıf II: Hafif (sınıf IIa) veya şiddetli (sınıf IIb) mezanjiyal genişleme mevcuttur.

-Sınıf III: Biyopside en az bir Kimmelstiel-Wilson lezyonu (nodüler interkapiller glomerüloskleroz) biyopside gözlenir ve toplam glomerüllerin yüzde 50' den azında global glomerüloskleroz vardır.

-Sınıf IV: İleri diyabetik skleroz. Diyabetik nefropatiye atfedilen yüzde 50 küresel glomerüloskleroz mevcuttur.

Normal bir kişide idrarla günlük albumin atılımı 30 mg'ın altındadır. 30 mg'ın üzerinde olması üriner albumin ekskresyon hızında artış olarak tanımlanır. Diyabet hastalarında herhangi başka bir nedene bağlı böbrek hastalığı olmadan 6 aylık dönem içinde idrarda en az iki kere varlığı saptanan kalıcı albuminüri/proteinüri diyabetik nefropati lehine güçlü bir bulgu olarak yorumlanır (36). Diyabetik nefropatide idrarda atılan esas protein albumindir. Klasik olarak üriner albumin atılımının 30-300 mg/gün (30-300 mg/gr kreatinin) olması mikroalbuminüri, 300 mg/gün'den (300 mg/g kreatinin) yüksek olması makroalbuminüri (proteinüri) olarak tanımlanır (37,34,39). Mikroalbuminüri dönemi başlangıç/erken diyabetik nefropati, makroalbuminüri dönemi klinik/aşık nefropati olarak da sınıflanabilir (34). Mikroalbuminürisi olan tip 1 diyabetik hastaların % 80' inde idrar albümin atılımı her sene % 10-20 artarak 10-15 sene içinde aşık (klinik) nefropatiye ilerler. Tip 2 diyabetli hastaların ise % 20-40' ı diyabetik nefropatiye ilerler (38,40,41). Diyabet tanısı alan bir hastanın normoalbuminüri evresinden

mikroalbüminüriye, mikroalbüminüri evresinden de diabetik nefropatiye, nefropati evresinden de son dönem böbrek yetmezliğine yıllık ilerleme hızı sırasıyla; % 2.0, % 2.8 ve % 2.3 olarak saptanmıştır (42).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Tip 2 DM'e tanı konulduğunda tanı anında ve Tip 1 DM'e tanı konulduktan 5 yıl sonra mikroalbüminüri taraması yapılmasını; sonra yılda 1 kez taramaya devam edilmesini önermektedir (43).

Mikroalbüminüri taraması 3 farklı şekilde yapılabilir;

1. Spot idrarda albümin/kreatinin oranının ölçümü
2. 24 saatlik idrarda proteinüri ölçümü
3. Zamana dayalı idrarda ölçüm (4 veya 8 saatlik)

Spot idrarda albümin/kreatinin oranının hesaplanması 24 saat boyunca idrar toplamaktan daha pratik olarak değerlendirilmiştir ve doğru sonuç verdiği için tercih edilen bir yöntemdir. Albümin atılımında bilinen diürenal varyasyon nedeniyle sabah ilk idrar veya sabah idrarları en idealidir. Fakat bu zamanlama kullanılamıyorsa, aynı bireyden farklı dönemlerdeki ölçüm aynı saatlerde yapılmalıdır. (42)

Diyabetik nefropatinin doğal gelişimi klasik olarak beş evre halinde ele alınmaktadır (44).Klinik evreleme:(45-46)

-Evre I (Hiperfiltrasyon): GFR normal değerinin %30-40'ı oranında artmıştır. Glomerüllere gelen kan akımı arttığı için böbrekler büyümüş ve glomerül içi basınç artmıştır.

-Evre II (sessiz dönem): Genellikle ilk beş yılda oluşur. GFR ilk evreye göre azalmakla beraber normalin üzerinde veya normal değerlerdedir. Glomerüler bazal membran (GBM)'da kalınlaşma ile mezangial hücreler ve matrikste artış başlamıştır.

-Evre III (mikroalbüminüri): Çoğunlukla diyabet başladıktan 6-15 yıl sonra meydana gelir.İdrar ile albümin atılımı 30-300 mg/gün veya 20-200 μ g/dk mikroalbüminüri olarak değerlendirilir. GFR yılda yaklaşık 1.1 ml/dk azalır. Düzenli tedavi uygulanmayan, sürekli mikroalbüminürisi olan tip 1 DM'li hastaların %80'i 10-15 yıl içerisinde klinik veya açık albüminüri olarak adlandırılan evreye doğru ilerleme gösterir.

-Evre IV (açık nefropati): Genellikle 15-25 yılda gelişir. Günde >300 mg/gün veya >200 μ g/dk albümin atılımı vardır. İdrardaki albümin atılımı yılda %10-20 oranında artış gösterir. GFR, normal değer altına iner ve yıllar içerisinde kişiden kişiye değişmekle birlikte 2-20 ml/dk/yıl hızıyla azalma gösterir. Hastaların hemen tümü bu evrede hipertansiftir ve hipertansiyon varlığı prognozu kötüleştirir.

-Evre V (SDBY): Genellikle 25-30 yılda oluşur. Bu evre herhangi bir nedenle oluşan diğer SDBY ile benzerlik gösterir. GFR ileri derecede azalmış, böbrek kapasitesinin %5-10'unun altına inmiş ve böbrek yetmezliğine ait semptomlar ortaya çıkmıştır. Bu evredeki tedavi yalnızca diyaliz veya transplantasyon şeklindedir.

Diyabetik nefropatiye yönelik tedavi yaklaşımları incelediğimizde üç ana başlık altında inceleyebiliriz. Diyabetik nefropati riski taşıyan normoalbuminürik hastaların tedavisi primer önleme olarak adlandırılırken, mikroalbuminürik hastanın tedavisi sekonder önleme ve makroalbuminüri, aşikar nefropatili hastanın tedavisi ise tersiyer önleme şeklinde adlandırılmıştır. Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrol mikroalbuminüri gelişme riskini azaltmaktadır. İntensif glisemik kontrol ile mikroalbuminüri gelişiminde elde edilen gerileme Tip 1 diyabetlilerde yapılan DCCT çalışmasında %25 iken, Tip 2 diyabetlilerde yapılan UKPDS çalışmasında ise %34 olarak bulunmuştur. (47)

Diyabetik hastalarda nefropati gelişiminde rol alan bir diğer etken ise kan basıncıdır. Gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon nefropati progresyonunda artışa neden olur. UKPDS çalışmasında sıkı kan basıncı kontrolünün mikroalbuminüri riskini %29 oranında azalttığı gösterilmiştir (95). Diyabetik hastalarda, Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) 2013 hipertansiyon kılavuzunda kan basıncı değerinin 140/85 mmHg ve Amerikan Joint National Committee on Hypertension (JNC) 8 kılavuzunda ise 140/90 mmHg ve altındaki seviyelerin hedeflenmesi önerilmektedir. Yine ADA 2018 kılavuzunda kan basıncı hedefinin 140/90 mmHg ve altında olması önerilmektedir. Ancak bazı seçilmiş bireylerde (KV riski yüksek hastalar gibi) 130/80 mmHg altı da hedeflenebilir şeklinde önerilmiştir. Yapılan çalışmalar bu hedefe yönelik tedavide ACEİ /ARB tedavisinin öncelikli tedavi yaklaşımı olması gerektiğini belirtmektedir (39,94).

2.2.2.2. Diyabetik Retinopati(DR)

Diyabetik retinopati; DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, 20-65 yaş arasındaki Batı dünyasında körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. Diyabetli hastalarda genel popülasyona kıyasla körlük riski 25 kat daha fazladır. DR gelişiminde hastalığın süresi öncelikli kriterdir. İnsüline bağımlı olmayan diyabetli hastalarda DR insidansı 11-12 yılda %23, 16 ve üstü yılda %60 bulunmuştur (48,50).

Diyabetik retinopati, retinada bulunan prekapiller arteriyoller, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopati tablosudur. Uzun süren hiperglisemik fazda ileri glikolizasyon ürünleri ve oksidatif stress sonucu oluşan serbest radikaller kapiller yatakta değişikliklere ve

hasara yol açar.Mikrovasküler damarlarda oklüzyona bağlı olarak retinada iskemi ve arteriovenöz şantlar (intraretinal mikrovasküler anomaliler-IRMA) meydana gelir.Retinadaki kapiller nonperfüzyona bağlı iskemik hipoksik dokudan salınan inflamatuvar mediatörlere özellikle de vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) bağlı retinada ve optik diskte neovaskülarizasyonlar ortaya çıkarabilir (48).

Mikrovasküler damarlardaki sızıntının sonucunda lokalize, diffüz retina ödemi saptanabilir.DR sürecinin herhangi bir aşamasında diyabet hastalarında maküla bölgesindeki kalınlaşmayla karakterize diyabetik maküla ödemi (DMÖ) de meydana gelebilir.DR'li hastalarda görülen DMÖ görme kayıplarının %50'sinden sorumlu tutulmaktadır.DMÖ'nün görülme sıklığı hastalığın başlangıç zamanı ve süresi ile birliktelik göstermektedir.DR ilerledikçe, maküla ödemi insidansı da yükselir.Bir çalışmada, maküla ödemi insidansı hafif NPDR'de %3, orta- şiddetli NPDR'de %38 ve PDR'de %71 olarak saptanmıştır (49).

Diabetik retinopati; nonproliferatif retinopati (NPDR) ve proliferatif retinopati (PDR) olmak üzere iki alt grupta sınıflandırılır. NPDR evresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlı kalır iken, PDR evresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme mevcuttur. (48).

A-Non-proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

Hafif NPDR:

Arka kutupta birden fazla mikroanevrizma bulunmalıdır.Hemoraji ve mikroanevrizmalar dağınık haldedir.Bunun dışında herhangi bir diyabetik lezyon yoktur. Bir yıl içerisinde PDR gelişme ihtimali %5'tir.Beş yıl içerisinde ise yüksek riskli PDR gelişme ihtimali %15'dir (51,52).

Orta NPDR:

Hafif PDR'den daha geniş bir alanda kanamalar ve mikroanevrizmalarla karakterizedir.Yumuşak eksüdalar, venöz boncuklanma ve intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) hafif derecede gözlenebilir. Bir yıl içerisinde PDR gelişme ihtimali %12-27'dir.Beş yıl içerisinde yüksek riskli PDR gelişme riski %33'dür.Hafif ve orta dereceli NPDR'li hastalar panretinal lazer tedavisi için uygun hasta sınıfına girmezler.Genelde bu hastalarda ön planda 6-12 ay aralıklarla takip önerilir (51,52).

Şiddetli NPDR:

Hemorajiler,mikroanevrizmalar,IRMA ve venöz boncuklanmaların şiddetinin yanında aşağıdaki lezyonlardan herhangi birisi ile karakterize olan NPDR dir:

- Dört kadranda hemoraji veya mikroanevrizma
- En az iki kadranda venöz boncuklanma
- En az bir kadranda IRMA

Bir yıl içerisinde PDR gelişme ihtimali %52'dir. Beş yıl içerisinde yüksek riskli PDR gelişme ihtimali %60'tır. Hastalara 2-4 ay aralıklarla kontrol önerilir. KAMÖ varlığında laser fotokoagülasyon yapılır. Klinik olarak anlamlı olmayan maküler ödemde panretinal laser fotokoagülasyona hazırlık amacıyla fokal laser fotokoagülasyon tedavisi uygulanabilir. (51,52)

Çok şiddetli NPDR:

Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesinin birlikte mevcut olmasıdır. Neovaskülerizasyon henüz oluşmamıştır. Bir yıl içerisinde PDR gelişme ihtimali %75'dir. Hastalara 2-3 ay ara ile kontrol önerilir. Panretinal laser fotokoagülasyon göz önünde bulundurulabilir. DMÖ (KAMÖ olmasa da), olası panretinal fotokoagülasyon öncesi hazırlık olarak tedavisi gerekerebilir. KAMÖ fokal tedavi gerektirir (51,52)

B-Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

Fibröz doku proliferasyonu ve neovaskülerizasyon ile karakterize diyabetik retinopati PDR olarak tanımlanır. Yeni damarlar optik disk yüzeyinden çıkarak direkt vitreus boşluğuna doğru gelişim gösterebilirler ya da retinal sirkülasyonun herhangi bir yerinden çıkarak arka vitreus yüzeyinde parsiyel arka vitreus dekolmanı (AVD) boyunca gelişebilirler. Neovaskülerizasyona fibroblastlar ve glial hücrelerin eşlik etmesiyle, fibrogial doku proliferatif retinopatinin predominant komponenti haline gelebilir. Preretinal veya vitreus kanması olabilir. Proliferatif retinopati ayrıca rubeosis iridis ya da iris yüzeyi ve ön kamara açısında neovaskülerizasyonu de kapsar (52).

Tablo-4:NPDR - PDR'nin karşılaştırması**Diyabetik retinopatideki lezyonlar**

Nonproliferatif Retinopati	Proliferatif Retinopati
Kapiler permeabilite artışı -Kapiler tıkanmalar ve dilatasyon -Mikroanevrizmalar -Arteriovenöz şantlar -Dilate venler -Hemorajiler (nokta şeklinde) -Atılmış pamuk manzarası -Sert eksudalar	-Yeni damarlar -Nedbeleşme (retinitis proliferans) -Vitreus kanaması -Retina dekolmanı

Diyabetik Retinopatinin Tedavisi

Diyabetik retinopatinin tedavisi için öncelikle sıkı glisemik ve tansiyon kontrolü sağlayarak diyabetik retinopatinin oluşmasını engellemek ve ilerlemesini durdurmaktadır.(53)

Lokal oftalmolojik tedaviler retinopatinin bulunduğu evreye göre değişiklik içerir.Hafif DR'de herhangi bir lokal, girişimsel oftalmolojik tedavi gerek yoktur.Hastalar takip altında bulundurulur.Orta DR ve şiddetli PDR'de, lazer uygulaması (argonlazer), intravitreal steroid (triamsinolon asetonid), intravitreal anti-VEGF(vasküler endotelyal growth faktör) antikor (bevacizumab, ranibizumab) enjeksiyonu, vitrektomi, PDR'de panretinal lazer fotokoagülsyon, intravitreal anti-VEGF antikor, vitrektomi uygun vakalarda uygulanır (54,55)

2.2.2.3.Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, klinik olarak aşikar olabildiği gibi subklinik olarak da seyredebilen, periferik nöropatiye neden olabilecek diğer faktörlerin olmadığı sadece diyabetes mellitus zemininde gelişen bir hastalık olarak tanımlanır.Diyabetik polinöropati gelişmiş ülkelerde en sık görülen nöropatidir. Klinik ve subklinik nöropatinin, tanı ölçütlerine ve incelenen hasta popülasyonlarına bağlı olarak, diyabetik hastaların yüzde 10 ila 80'ünde gerçekleştiği tahmin edilmektedir (56).

Diyabetik nöropati patolojisinde karmaşık bir metabolik, vasküler ve hormonal faktörler dizisi, sinir lifi hasarı ve sinir lifi onarımı arasındaki dengeyi hasar lehine değiştirir. Bunlardan bazıları; İleri glikozilasyon son ürünlerinin birikimi, sorbitol birikimi, heksozamin yolunun

bozulması, protein kinaz C yolunun bozulması ve artan artan oksidatif stres mekanizmalarıdır(57).

Diyabetik nöropatinin tanısının saptanmasında altın bir standart bulunmamaktadır. San Antonia konsensus paneli beş değişik tanı kategorisinde en az bir ölçüm yapılmasını önerir. Bunlar semptom skorum, fizik muayene skorum, kantitatif duysal testler (QST), kardiyovasküler otonomik fonksiyon testi (cAFT) ve elektro-diagnostik çalışmalar(EDS)dır (58).

Diyabetik nöropati farklı klinik sendromlar olarak sınıflandırılır. Etkilenen periferik sinir sisteminin bileşenine bağlı olarak, her sendrom için karakteristik bir dizi belirti ve bulgu vardır. En sık karşılaşılan nöropatiler şunları içerir:(56)

- **Distal simetrik polinöropati:** Distal simetrik sensorimotor polinöropati, en sık görülen diyabetik nöropati tipidir ve sıklıkla diyabetik nöropati terimi ile eşanlamlı olarak kabul edilir. Duyusal aksonların kaybı ile ilişkili distal duyumun progresif bir kaybı ile karakterizedir, bunu şiddetli vakalarda motor güçsüzlüğü ve motor aksonal kaybı izler. Klasik "çorap-elden" duysal kaybı bu bozuklukta tipiktir.

- **Otonom nöropati:** Diyabetik otonom nöropati diyabetin sık görülen bir komplikasyonudur. Bu bir dışlama teşhisi olup, multiorgan tutulum ve sinsi başlangıçtan dolayı fark edilmeyebilir. Ortaya çıkabilecek sorunlar arasında, postural hipotansiyon, gastroparezi ve kabızlık veya ishal ile enteropati vardır.

- **Polikondriopatilere neden olan torasik ve lomber sinir kökü hastalığı**

- **Fokal mononöropatilere neden olan, özellikle okülomotor sinir (kranial sinir III) ve median siniri etkileyen bireysel kranial ve periferik sinir tutulumu:** En yaygın kranial mononöropatiler, ekstraoküler kasları besleyen sinirlerde, özellikle kranial sinirler III (okülomotor), VI (abduşens) ve IV (troklear) görülür. Diyabetik hastalarda en sık görülen periferik mononöropati, el bileğinde medyan mononöropatidir.

- **Mononöropati multipleks:** Aynı hastada çoklu mononöropatiler, mononöropati multipleks (veya asimetrik polinöropati) olarak bilinir.

2.2.2.4.Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabet, vasküler hastalıklar ve ateroskleroz için majör bir risk faktörü olup diyabetik hastalar kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalıkları açısından yüksek risk altındadır. Diyabetli hastada en sık morbidite ve mortalite endeni kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'dır. Yapılan çalışmalarda KVH gelişimi riskinin diyabetlilerde 2-4 kat arttığı, ayrıca KVH gelişen diyabetli hastalarda ise ölüm riskinin diyabetik olmayanlara göre benzer oranlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (59).

Diabetes mellitusa çok sayıda majör kardiyovasküler risk faktörü eşlik eder. Diyabetli hastaların %77-87 sinde hipertansiyon, %74-81'inde dislipidemi ve %62-67'sinde ise obezite mevcuttur. Makrovasküler komplikasyonların en aza indirilmesinde hipertansiyon, dislipidemi, obezite, hiperglisemi, sigara ve fiziksel inaktivite gibi değiştirilebilen risk faktörlerinin tedavi edilmesi kritik öneme sahiptir (59).

KVH gelişimi progresif bir olaydır; erken dönemde endotel disfonksiyonu ve vasküler inflamasyon, ardından köpük hücreler ve yağlı çizgilenme oluşumu takip eder. Yıllar içerisinde aterosklerotik plaklar gelişir. Artmış enflamasyon plaklarda rüptüre yol açarak tıkaçıcı trombüs oluşumunu tetikler. Diyabetli hastaların aterom plakları daha fazla lipid, enflamatuar bileşenler ve trombüs içerir (60).

DM, aterojenik dislipidemiye yol açar. İnsülin direnci olan hastalarda lipoliz nedeniyle serbest yağ asidi (SYA) salınımı artar. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri karaciğere alınarak çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)'e dönüştürülür. Trigliserid (TG) artar, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) azalır, lipoprotein kalıntıları ve küçük yoğun LDL artar. Bu LDL tipi oksidasyona daha duyarlıdır ve aterogenezde önemli rol oynar. Ayrıca tip 2 DM'de, protein yapısındaki değişikliklerden dolayı HDL'nin koruyucu rolü azalmıştır (61).

DM'da kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi;

- Yaşam tarzı değişiklikleri: Diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları azaltmak için alınacak ilk önlemler sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve sigaranın bırakılmasıdır (60).
- Kan şekeri kontrolü: Sıkı glisemik kontrol ile kardiyovasküler komplikasyonlardaki risk azalması mikrovasküler riskteki kadar belirgin ve anlamlı değildir. UKPDS çalışmasında sıkı glisemik kontrol ile mikrovasküler komplikasyonlarda %37 risk azalması sağlanmışken, miyokard infarktüsü riskinde istatistiksel olarak sınırda anlamsız ($p:0,0001$) %14 düşüş saptanmıştır (95).

- **Kan basıncı kontrolü:** Diyabet ve hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncı hedefi ADA 2018 kılavuzuna göre 140/90 mmHg ve altı olarak önerilmektedir. Kan basıncı 140/90 mmHg nin üzerinde olan hastalara yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak antihipertansif tedavi başlanmalı ve hedef değere ulaşana kadar titre edilmelidir. Hedef kan basıncına ulaşmak için tüm antihipertansif ajanlar kullanılabilir, hastaya ve eşlik eden hastalıklara göre tercih yapılmalıdır. Ancak renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokörleri üriner protein atılımı üzerine daha etkin olduğu için, özellikle proteinüri veya mikroalbuminüri olanlarda önerilir (60,62,94)

- **Dislipidemi kontrolü:** Tüm lipoproteinleri etkileyen bir grup lipid ve apoprotein anormallikleri tip 2 DM ye eşlik eder. En sık görülen lipid bozuklukları TG yüksekliği, HDL düşüklüğü, şilomikron ve VLDL yüksekliği ve küçük yoğun LDL artışıdır. Dislipidemi tedavisine başlamadan önce diyabetik hastaların hangi risk grubuna girdiği belirlenir; yüksek risk grubu ve çok yüksek risk grubu. DM'ye KAH, kardiyovasküler risk faktörlerinden biri veya daha fazlası (sigara, genetik, yaş, hipertansiyon, erkek cinsiyet), kronik böbrek yetmezliği veya hedef organ hasarı eşlik ediyorsa hasta çok yüksek risk grubuna girer. DM olup hedef organ hasarı ve başka kardiyovasküler risk faktörü olmayanlar yüksek risk grubu olarak kabul edilir (1). LDL düzeyi > 70 mg/dl olan ve çok yüksek risk grubuna giren diyabetiklerde statin tedavisi önerilmektedir. Hedef, LDL düzeyinin 70 mg/dl'nin altında tutulmasıdır. Eğer bu hedefe ulaşılamıyorsa en azından LDL düzeyinde %50 oranında azalma sağlanmalıdır. Yüksek risk grubuna giren tip 2 DM'de LDL 100 mg/dl ve üzerinde ise statin tedavisi önerilir (60).

- **Antiagregan tedavi:** Amerikan Diyabet ve Kalp Cemiyetleri diyabeti olup 10 yıllık kardiyovasküler olay riski >%10 olan ve gastrointestinal kanama riski yüksek olmayan (peptik ülser, GIS kanama öyküsü, kronik antienflamatuvar veya antikoagülan kullanımı olmayan) hastalarda primer korunma için düşük doz (75-160 mg) aspirin kullanılmasını önermektedir (63).

2.2.2.5. Diyabet ve Serebrovasküler Hastalıklar

Olgu-kontrol ve prospektif epidemiyolojik çalışmalar iskemik inmede diyabetin bağımsız bir faktör olduğunu ve rölatif risk artışının 1,8-6 kat arasında değiştiğini meydana çıkarmaktadır (64).

İnme diyabetli olmayanlara kıyasla diyabetli hastalarda 2-6 kat daha sık görülmektedir ve diyabet nedeniyle gelişen ölümlerin yaklaşık %25'inde rol oynamaktadır. Diyabetin metabolik anormallikleri var olan inmeyi de olumsuz yönde etkilemektedir. Diyabetli hastalarda iskemik

inme hemorajik inmeden daha çok görülmektedir. Diyabette atriyal fibrilasyon riskinin %40 arttığı da bildirilmiştir (65-66).

Hipertansiyon ve hiperglisemi birlikteliğinin inmeyi de içine alan diyabete bağlı komplikasyonları arttırdığına inanılmaktadır. Birçok çalışmada sıkı şeker ve kan basıncı kontrolünün daha gevşek kontrole göre inme ve diğer kardiyovasküler hastalıklara olan etkisi kıyaslanmış, sıkı kan basıncı kontrolünün fatal ve nonfatal inmede %44 rölatif risk azalması yaptığı bulunmuştur. Diyabetik hastalarda sıkı hipertansiyon kontrolünün inme insidansını belirgin şekilde azaltmasına rağmen, sıkı glisemik kontrolün 9 yıllık takipte inmede anlamlı azaltma yapmadığı saptanmıştır (67-68).

2.2.2.6. Diyabet ve Periferik Damar Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH); alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkaçıcı hastalığı ile karakterize ve aynı zamanda diğer vasküler yataklarda aterotrombotik hastalık için bir belirteçtir. PAH özellikle diyabetli hastalarda alt ekstremitte amputasyonu için bir risk faktörü olarak öne çıksa da asemptomatik hasta için de koroner, serebral ve renal damarları içeren sistemik vasküler hastalık için bir belirteç olup miyokardiyal infarktüs, inme ve ölüm gibi olaylara da neden olmaktadır. PAH için bilinen risk faktörleri diyabet ve sigara başta olmak üzere ileri yaş, hipertansiyon ve hiperlipidemidir.

Diyabetik nöropati ve periferik damar hastalığının sonuçları olan ayak ülserleri ve amputasyonu yaygındır, diyabetli kişilerde majör morbidite ve mortalite nedenlerini temsil eder (94).

2.3. Diyabetes Mellitus'ta İzlem Kriterleri ve Tedavi Hedefleri

Diyabetik hastaların izlemi; fizik muayene, anamnez ve rutin laboratuvar testleri birlikte kullanılarak yapılmalıdır. Diyabetik bir hastaya yapılan ilk vizitte anamnez alınırken; diyabet semptomları (polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu, kilo kaybı, noktüri, bulanık görme vs.), daha önceden yapılmış tetkikleri ve muayene bulgularını içeren bir rapor, varsa daha önce bakılmış HbA1c değeri, beslenme ve egzersiz düzeni, daha önce aldığı tedavilerin ayrıntıları, kronik komplikasyonlara ait veriler, sistemik veya lokal enfeksiyon öyküsü, mevcut olarak kullanmakta olduğu diyabet tedavisi ve kullanmakta olduğu tedaviye bağlı olarak herhangi bir yan etki gelişip gelişmediği sorgulanmalıdır (69).

Tüm diyabetik bireylerin ilk vizitte fiziki muayenesi; boy ve kilo ölçümleri, beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi, kan basıncı, göz dibi, ağız ve diş bakısı, tiroid, kardiyak, periferik nabız palpasyonu, cilt, abdominal, ayak ve nörolojik muayeneleri içerecek şekilde yapılmalıdır

(70). Tüm diyabetik bireylerde eğer son 2-3 ay içerisinde bakılmadıysa HbA1c değeri bakılmalı. Son bir yıl içerisinde yapılmadıysa; açlık lipid profili (HDL, LDL, trigliserid ve total kolesterolü içerecek şekilde), transaminazlar, spot idrarda protein/kreatinin oranı, serum kreatinin ve hesaplanmış kreatinin klirensi (GFR) bakılmalıdır. Ayrıca olgular tıbbi beslenme tedavisi almaları için diyetisyene, diyabet eğitimi almaları için ilgili uzmana ve eğer psikolojik destek gerekiyorsa bir psikiyatriste de yönlendirilmelidir.(71)

Diyabetik hastalarda tedavi hedefleri ise;ideal olarak HbA1c $\leq$ %7,0 ($\leq$ 53 mmol/mol) değerinin altında olmalıdır.HbA1c hedefi, genel olarak TEMD ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) rehberinde %7,0, Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) rehberlerinde ise %6,5 olarak belirlenmiştir.

Öğün öncesi plazma glukozu (PG) düzeyleri ve açlık düzeyleri 80-130 mg/dl (AACE rehberinde <110 mg/dl) olarak açıklanmıştır.

Tokluk PG düzeyi <160 mg/dl (ADA rehberinde pik postprandiyal PG düzeyinin 180 mg/dl altında olması) olarak belirlenmiştir.

HbA1c hedefi bireyselleştirilmelidir. Yaşlı diyabetli hastalarda, komplikasyonlar ve komorbid hastalıklar gibi diğer riskler de dikkate alındığında, hipoglisemi riski olmayan performansı yüksek hastalarda HbA1c hedefinin gençlerdeki gibi %7 olması; buna karşılık özellikle hipoglisemi ve diğer komplikasyon riskleri yüksek, bakıma ihtiyaç duyan palyatif hastalarda HbA1c'nin %7,1-8,5 aralığında olması önerilmektedir.

Tablo-5:Diyabetli hastada glisemik kontrol hedefleri(18)

	Hedef ^{††}	Gebelikte
A1C	≤%7 (53 mmol/mol)	%6-6.5 (42 -48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	70-100 mg/dl
Öğün sonrası 1.st PPG	-	<140 mg/dl ^{†††} (tercihen <120 mg/dl)
Öğün sonrası 2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

^{††}Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklentisi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

^{†††}Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.

[A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz.]

2.4. Diyabetin Tedavisi

Diyabet tedavisinde hedef; plazma glukozunun normal düzeylere çekilmesi ile birlikte mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altında tutulmasını sağlamaktır. Plazma glukoz kontrolünün sağlanmasının yanında kilo kontrolü, kan basıncı ve lipid düzeyleri gibi diğer bilinen risk faktörlerinin de kontrol altında tutulması önerilir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk 1 ay içinde, Gestasyonel Diyabet (GDM)'lilerin ise ilk hafta içinde diyetisyene yönlendirilmesi önerilmektedir (72).

Diyabet tedavisi tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite, diyabet eğitimi ve farmakolojik tedaviden oluşur.

Farmakolojik Tedavi

•Biguanidler(metformin):

Metformin; insülin duyarlılığını artırır ve temel etkisi hepatik glikoz çıkışını azaltmasıdır(74).Tip 2 diyabetli hastalarda tolere edilebilirse ve herhangi bir kontraendikasyon yoksa metformin tercih edilmesi gereken ilk oral antidiyabetik ajan (OAD) seçeneğidir (73) HbA1c düzeylerinde yaklaşık % 1-1,5 düşüş meydana getirir(75). Günümüzde tip 2 diyabetin

modern tedavisinde insülin dahil pek çok ilaçla kombine edilerek kullanılmaktadır. Yan etkileri arasında; ağızda metalik tat, dispepsi, bulantı, kusma, diyare, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, B12 eksikliği ve nadiren laktik asidoz yer alır (76).

●**Alfa Glukozidaz İnhibitörleri(akarboz,miglitol):**

Akarboz; ince barsak fırçası kenarında bulunan ve oligosakkaridlerin monosakkaridlere parçalanmasından sorumlu enzimleri (maltaz, izomaltaz, sukraz, glukoamilaz) yaklaşık olarak 4-6 saat süreyle inhibe eder. Ayrıca mide boşalmasını geciktirerek gastrik inhibitor peptid (GIP) salınımını stimüle eder. Monoterapide HbA_{1c}'yi %0,5-1 oranında azaltır (77).

●**Sülfonilüreler:**

Sülfonilüreler birinci kuşak(tolbutamid,asetoheksamid,tolazamid,klorpropamid) ve ikinci kuşak(glipizid,glibenklamid,gliklazid,glimepid) olmak üzere ikiye ayrılır. Beta-hücreleri üzerindeki özel reseptörlerine (ATP-bağımlı potasyum kanalları) bağlanarak pankreastan insülin salgılanmasını artırarak etki gösterir (78).Sülfonilüre grubu ilaçlar AKŞ'de 60-70 mg/dL, HbA_{1c}'de %1.5-2 düşme sağlarlar . En önemli yan etkileri hipoglisemi ve kilo alımıdır (79,80).

●**Meglitinidler(repaglinid,nateglinid):**

Pankreas beta-hücrelerinde Sülfonilürelere benzer biçimde, ATP-bağımlı potasyum kanalları üzerinden fakat farklı reseptörler aracılığıyla insülin sekresyonunun birinci fazını artırarak etkiler. Bu nedenle etkileri hemen başlar ancak etki süreleri kısadır. Özellikle tokluk plazma glukozu üzerine etkileri belirgindir. Bu özelliklerinden dolayı öğünlerden hemen önce günde üç defa alınmalıdır.Repaglinid %92 oranında safra yolu ile atıldığı için ılımlı renal yetmezliği olan vakalarda kullanılabilir; fakat nateglinid için aynı durum söz konusu değildir (81,82).

●**Tiazolidinedionlar(pioglitazon,rosiglitazon):**

Bu gruptaki ajanlar; kasta ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırarak etki gösterir.Yağ dokuda preadipositlerin insülin duyarlılığı yüksek olan adipositlere dönüşümünü sağlarlar. Bu dönüşümü sağlayan nükleer bir hormon reseptörü olan peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPAR γ)'nın ligandı olarak rol alırlar (83). Su ve tuz tutucu özellikleri tiazolidinedionların en önemli yan etkisi olarak bilinir ve soncunda ödem ve kilo artışı meydana gelir. Bu nedenle insülin ile birlikte kullanılırken ve kalp yetmezliği hastalarında çok dikkatli olunması gerekir (84).

●**İnkretin Temelli İlaçlar**

Bu gruptaki ajanlar içerisinde oral dpp-4 inhibitörleri ve injektabl glp-1 analogları

bulunur.

a)DPP-4 İnhibitörleri(sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin,): DPP-4 enzimi hem GLP-1'in hem de GİP'in yıkılmasına neden olur.Bu enzimin DPP-4 inhibitörleri ile inhibisyonu sonrasında inkretin hormonların inaktivasyonu yavaşlar. Bu gruptaki ajanlar perioral (p.o.) yolla kullanılır. Kilo üzerine etkileri nötraldır. Ayrıca hipoglisemi riskini arttırmazlar.Ortalama olarak HbA1c düzeyinde % 0,7'lik bir düşüş sağlarlar (85).

b)GLP-1 Analogları(eksenatid, liraglutid, liksisenatid, dulaglutid): GLP-1 aracılı tedaviler glukoz kontrolünü postprandiyal glukagon salınımını baskılayıp glikoz bağımlı insülin sekresyonunu arttırarak, gastrik boşalma hızını düşürerek ve gıda alımını (iştahı) azaltarak meydana getirirler. Bu sayede çoğu antidiyabetik ilacın tam tersine kilo kaybı sağlarlar. GLP-1 analogları HbA1c de ortalama olarak % 1 oranında düşüş sağlarlar ve hipoglisemi riskleri düşüktür (86).

●Sodyum-Glikoz Transporter İnhibitörleri

(dapaglifoazin, empaglifoazin, kanaglifoazin):

Etki mekanizmaları, proksimal nefronda SGLT2'nin inhibe edilmesini, böylece glikozun geri emilimini ve üriner glikoz atılımını 80 g / gün'e kadar arttırmayı içerir (87).Bu etki insülinde bağımsız olduğu için SGLT2 inhibitörleri, insülin sekresyonu önemli ölçüde azaldıktan sonra bile, tip 2 diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Ek potansiyel avantajlar kullanımı sırasında hafif kilo kaybı (ortalama 2 kg),sistolik ve diyastolik kan basıncının hafif düşürülmesini de içerir (88).

●İnsülin Tedavisi

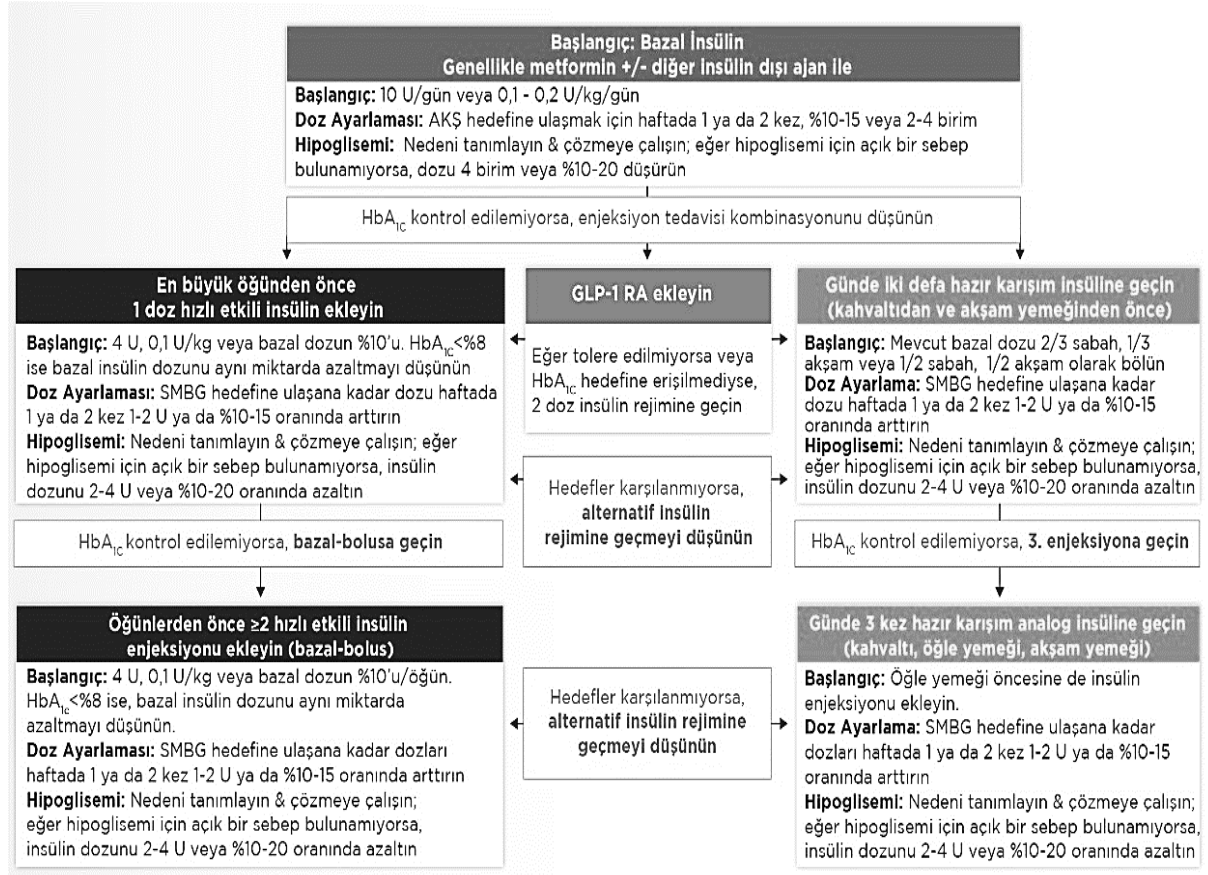
İnsülin; pankreas beta- hücrelerinden sentezlenen protein yapısında, anabolik karakterde bir hormondur. Sentezin ilk aşamasında preproinsülin adı verilen, 86 aminoasit içeren tek zincirli polipeptidden sonraki aşamada proteolitik bir süreçle aminoterminal peptid uzaklaştırılarak proinsülin oluşturulur. Tek zincir yapısında olan proinsülinde 31 aminoasitlik bir fragman olan connecting peptid (C-peptid) ayrılır. Geriye kalan çift sarmal spiral şeklini alarak insülin molekülünü oluşturur. İnsülin; her birinde 21 ve 30 aminoasit bulunan ve birbirlerine disülfid bağları A ve B zincirlerden oluşur. İnsülin ve C-peptid beta-hücrelerinin sekretuar granüllerde amilin ile birlikte depolanır ve gerektiğinde sekrete edilir (89).

Glukoz insülin sekresyonunun ana uyarıcısıdır.İnsülin salınımı pulsatil özellik

göstermektedir. Yaklaşık olarak her 10 dakikada bir küçük sekretuar pikler halinde salınır ve bunlara 80-150 dakikalık daha geniş pikler eşlik etmektedir. Başlıca etkisi karaciğerden glukoz çıkışını kontrol etmek olan bu insülin salınımına bazal insülin salınımı adı verilir. Öğünler ya da sekresyonu sağlayan diğer uyarılarla ortaya çıkan, etkisi 2-3 saat sürdükten sonra bazal seviyeye dönen insülin salınımına ise bolus (prandiyal) insülin salınımı adı verilir (90).

İnsülinin glikoz metabolizmasına etkileri arasında; glikojenolizin ve glikoneogenezin inhibisyonu, yağ ve kas dokusunda glikoz alımının artması, yağ ve kas dokuda glikoz kullanımının artması ve glikojen sentezinin uyarılması bulunmaktadır (91). Tip 2 diyabetli bireylerde insülin tedavisine başlama endikasyonları; oral antidiyabetiklerin kan şekeri kontrolünü sağlayamaması, gebelik, diyabetik ayak yarası, diyabetik ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma gibi diyabetik aciller, operasyon hazırlığında pre op olarak, oral antidiyabetik tedavileri tolere edemeyen veya oral antidiyabetik tedavi için kontrendikasyon sebebi durumu olan hastalar, oynak (brittle) diyabet, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, mevcut diyabete özgü komplikasyonlarda progresyonun izlenmesi gibi pek çok klinik durumda insülin tedavisi tercih edilmektedir (92).

Tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisi; OAD kombinasyon tedavisine rağmen glisemik kontrol sağlanamayan olgularda bazal insülin olarak başlanabilir. Bazal insülin ile yeterli ve uygun şekilde titrasyon yapılmasına rağmen glisemik hedeflere ulaşılamayan hastalarda 3 seçenek mevcuttur. Birincisi bazal insülin ile birlikte kılavuzda belirtildiği gibi uygun hastalarda GLP-1A tedaviye eklenebilir. İkinci seçenek günde iki kez hazır karışım insülinler ile insülin tedavisine geçilebilir. Üçüncü seçenek olarak bazal insülinin yanına ana öğünden önce olmak üzere bolus insülin eklenip bazal+plus şeklinde insülin rejimine geçilebilir. Pankreas beta hücresi rezervi ileri derecede tükenmiş olgularda ise günde tek veya iki doz bazal insülin ile birlikte her ana öğün öncesi (günde 3 kez) bolus insülin uygulaması ile çoklu doz bazal bolus insülin tedavisi şeklinde de uygulanabilir. Bazı uygun hastalarda günde üç kez hazır karışım tedavisi bazal bolus tedavinin alternatifi olabilir (93,94)

Tablo-6:İnsulin Tedavi Tablosu (ADA 2018)

3. MATERİYAL VE METOD

‘Üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi olarak diyabetik hasta popülasyonunda glisemik kontrol ve kronik komplikasyon sıklığının araştırılması’ çalışması etik kurul 06.08.2018 tarihi ve 212 dosya numarası ile onaylanmıştır. Çalışma Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütülmüştür.

Çalışmamıza 01/06/2018 ve 01/08/2018 tarihleri arasındaki dönemde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran daha önceden takipli toplam 351 diyabetes mellitus hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul ederek, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan, diabetes mellitus tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Obezite cerrahisi geçiren, immunsupresif hastalığı olan, herhangi bir nedenden dolayı kan şekeri yükselten ilaç (kortizol vs.) kullanımı olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

3.3. Değerlendirme Sırasında Kullanılan Parametreler:

Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet ve bilinen ek hastalıkları sorgulandı. Sonrasında diyabet hastalığının tipi ve almakta olduğu tedavisi kaydedildi. Diyabetes mellitus hastalarından rutin olarak istenen tetkiklerden cbc, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, hemoglobin A1c (HGBA1C), LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol, tam idrar tahlili, spot idrarda kreatinin, mikroalbumin ve mikrototalprotein düzeyleri retrospektif olarak incelenmiş ve kıyaslanmıştır. Bu amaçlarla hastane sisteminde mevcut laboratuvar tetkiklerine bakılacaktır. Hastanın hipertansiyon tanısı, varsa sorgulandı ve tedavisi kaydedildi. Mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati, myopati) ve makrovasküler komplikasyonlar (aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, svo varlığı) açısından hasta sorgulandı ve kaydedildi.

3.4. Metod

3.4.1. Klinik ve Fizik Muayene

Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan hastaların ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları açısından sorgulandı. Sonrasında diyabet hastalığının tipi ve almakta olduğu tedavi kaydedildi. HbA1c değeri %7 ve altı, AKŞ ise 80-130 mg/dl arası hedef olarak kabul edildi. Hastaların varsa hiperlipidemi tanısı, almakta olduğu tedavisi sorgulandı. Hedef lipid değerler LDL'de 100mg/dl'nin altında, tirigliseritde 150mg/dl'nin altında, HDL'de erkek hastaları da 40mg/dl'nin üzerinde;kadın hastalarda 50mg/dl'nin üzerinde olarak kabul edildi.Herhangi bir lipid profilinde bozukluk hiperlipidemi olarak değerlendirildi.

Hastanın hipertansiyon tanısı sorgulandı ve varsa tedavisi kaydedildi. Hedef sistolik kan basıncı 140mm/Hg'nın altı, diyastolik kan basıncı 90mm/Hg'nın altı olarak kabul edildi. Hastalar en az 20 dakika istirahat ettikten sonra, kan basınçları supin pozisyonda, her iki koldan uygun manşonlu civalı tansiyon aletiyle korotkof faz1 ve faz5 sesleri baz alınarak ölçüldü.

Mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, svo varlığı) sorgulandı ve kaydedildi. Retinopati açısından hastalar sorgulandı.Daha önceden bir klinik kayıt varsa sorgulandı eğer yoksa retinopati muayenesi için bir göz doktoru tarafından yapılan oftalmolojik muayene için gönderildi.Göz muayenesi normal,Non Proliferatif Diyabetik Retinopati(NPDR) ve Proliferatif Diyabetik Retinopati(PDR) olarak sınıflandırıldı.

Diyabetik nefropati için spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranına bakılarak 30 mg/gün den yüksek albuminüri olup buna neden olabilecek idrar yolu enfeksiyonu ve /veya kreatin klirensinin azalmasına yol açan kronik renal yetmezliğe neden olan diğer faktörlerin olmadığı hastalar çalışmaya dahil edildi.Hastalar çıkan sonuçlara göre normoalbuminüri(<30 mg/gün),mikroalbuminüri(30-300 mg/gün) ve makroalbuminüri(>300 mg/gün) olarak gruplandırıldı.

Diyabetik nöropati için hastalar klinik olarak sorgulandı ve varsa tedavisi kaydedildi. Koroner arter hastalığı özgeçmiş ve EKG ile değerlendirildi. Serebrovasküler olay hastanın dosyasından özgeçmiş ile değerlendirildi.

3.4.2 Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Tam kan sayımı için EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik asit)' lı tüpe 4 cc kan alındı. Tüpler 5 defa alt-üst edildi ve kanlar Cell-Dyne 3700 cihazında çalışıldı.

3.4.3. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini

Biyokimyasal değişkenler için 10 cc' lik enjektörler ile alınan ve hemen biyokimya tüplerine konan kan örnekleri oda ısısında koagüle oluncaya kadar 20 dk. bekletildi, 4000 devirde 10 dk santrifüje edilerek ayrılan serumda biyokimya (Beckman Coulter AU5800, Almanya) parametreleri ölçüldü. HbA1c High Performance Liquid Chromatography (HPLC) metoduyla Tosoh G8 cihazıyla bakıldı. Spot idrarda kreatinin kolorimetrik yöntem ile Beckman Coulter AU680 cihazına uygun kreatinin kiti ile bakıldı. Spot idrarda albümin ise immünoturbidimetrik yöntem ile Beckman Coulter AU680 cihazına uygun albümin kiti ile bakıldı

3.4.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Ölçümsel veriler ortalama $\pm$ standart sapma niteliksel veriler sayı ve yüzde kullanılarak özetlendi.

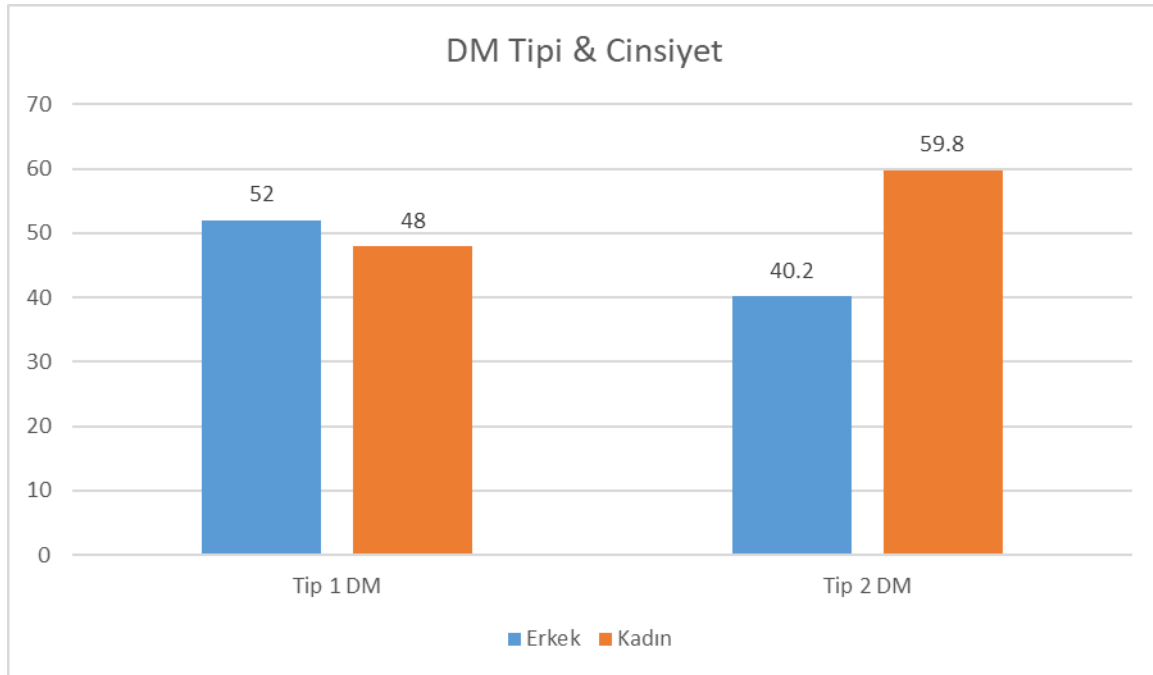
4.BULGULAR

Tanımlayıcı olarak planlanan bu çalışmaya 01/06/2018 ve 01/08/2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji polikliniğine başvuran 351 hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastaların sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımı Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 7. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Sosyo-Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı

Sosyo-Demografik Özellik		Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş (Ortalama±SD)		53,4±12,6	
Cinsiyet	Erkek	144	41,0
	Kadın	207	59,0
DM Tipi	Tip 1	25	7,1
	Tip 2	326	92,9
Toplam		351	100,0

Hastaların 207’si(%59,0) kadın, 144’ü(%41,0) erkek cinsiyette olduğu saptandı. 25’i(%7,1) tip 1 diyabetli, 326’sı(%92,9) tip 2 diyabetli hastalardan oluşmaktaydı. Diyabet tipine göre hastaların cinsiyetlere göre dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Diyabet Tipine Göre Hastaların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Diyabet tipine göre hastaların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmedi($p=0,247$).

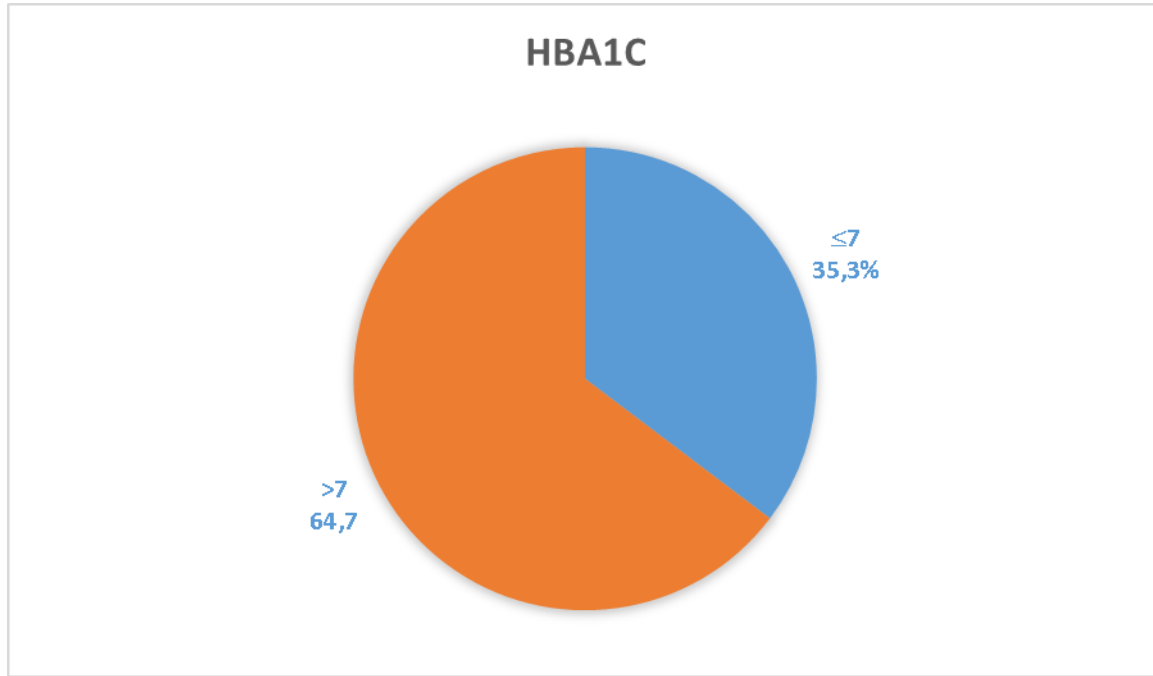
Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $53,4 \pm 12,6$ (En düşük=17, En yüksek=81) olarak bulundu. Cinsiyete ve diyabet tipine göre hastaların yaş ortalaması Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Cinsiyete ve Diyabet Tipine Göre Hastaların Yaş Ortalamalarının Dağılımı

Değişken		Yaş				P Değeri
		Ortalama	SD	En Düşük	En Yüksek	
Cinsiyet	Kadın	54,3	13,0	17,0	81,0	0,104
	Erkek	52,0	12,1	18,0	77,0	
DM Tipi	Tip 1	24,4	7,9	17,0	49,0	0,000
	Tip 2	55,6	9,9	30,0	81,0	

Cinsiyete göre hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi($p=0,104$). Tip 2 diyabetli hastaların yaş ortalamaları tip 1 diyabetli hastalara göre anlamlı düzeyde yüksekti($p=0,000$). Yaş ortalaması tip 1 diyabetli hastalarda $24,4 \pm 7,9$ (En düşük=17, En yüksek=49) iken, tip 2 diyabetli hastalarda $55,6 \pm 9,9$ (En düşük=30, En yüksek=81) olarak hesaplandı.

Araştırmaya dahil edilen hastaların HbA1C ortalaması $8,2 \pm 2,0$ (En düşük=4,9, En yüksek=15,9) olarak saptandı. Hastaların HbA1C değer dağılımları Şekil 2 ve Tablo 3’te gösterilmiştir.



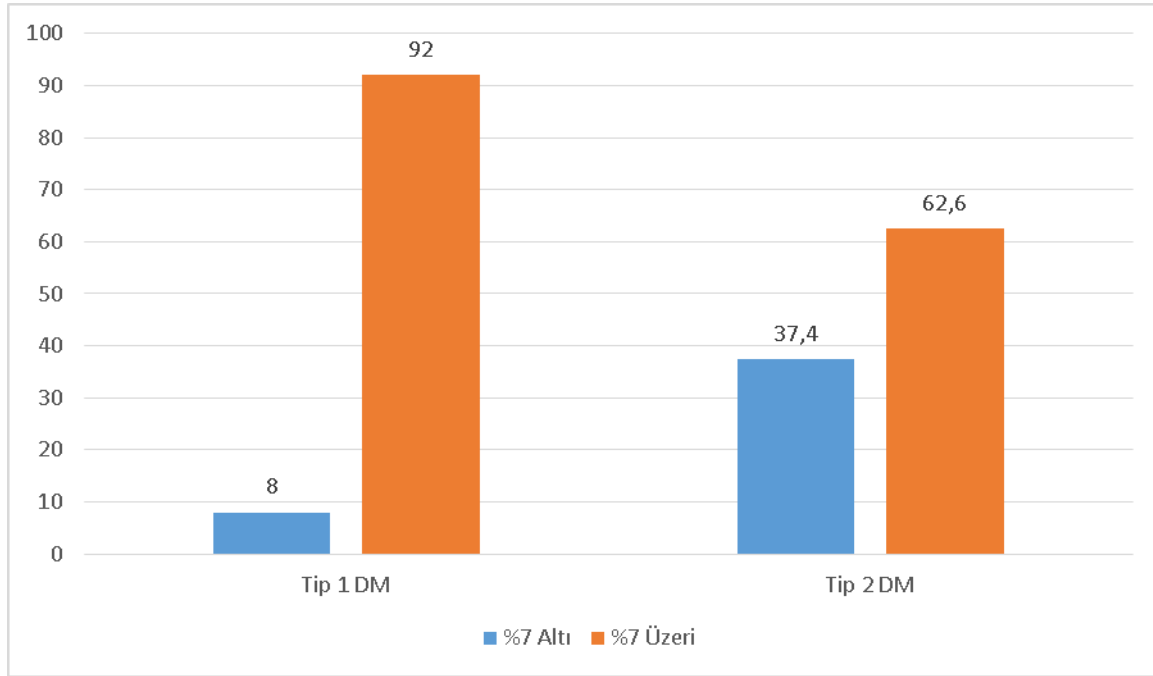
Şekil 2. Hastaların HbA1C Değer Dağılımları

Tablo 9. Hastaların HbA1C Değer Dağılımları

HbA1C	Sayı(n)	Yüzde(%)
≤%7	124	35,3
%7,1-8,0	65	18,5
%8,1-9,0	50	14,2
%9,1-10,0	46	13,1
>%10	66	18,8
Total	351	100,0

Hastaların 124'ünün(%35,3) HbA1C değeri hedef değerdeyken($\leq\%7$), 227'sinin(%64,7) değeri yüksekti($>\%7$). Hastaların 65'inin(%18,5) HbA1C değeri %7,1-8,0 arasında, 50'sinin(%14,2) %8,1-9,0 arasında , 46'sının(%13,1) %9,1-10,0 arasında, 66'sının da(%18,8) %10'dan büyüktü. HbA1C 'si %7'nin üzerinde olanların HbA1C ortalaması $9,2\pm1,7$ olarak saptandı. HbA1C ortalamaları kadınlarda $\%8,0\pm1,9$ (En düşük=4,9, En yüksek=15,9) iken erkeklerde $\%8,4\pm2,1$ (En düşük=5,6, En yüksek=15,1) olarak tespit edildi ve cinsiyete göre HbA1C değerleri arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmedi($p=0,075$).

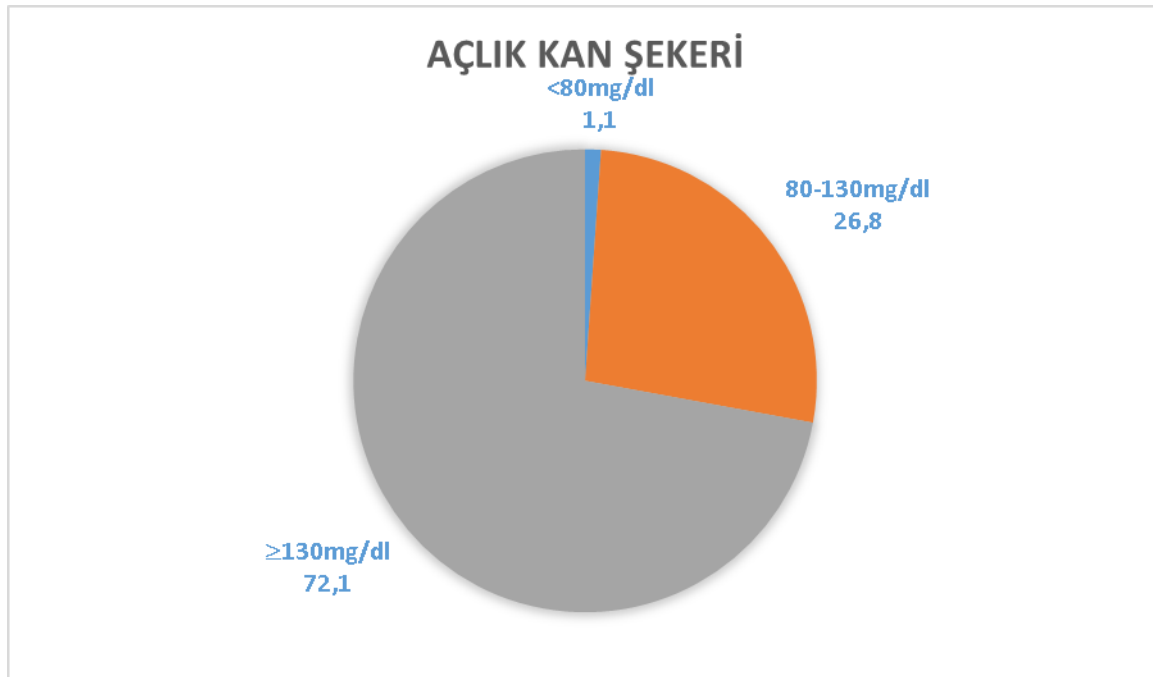
Diyabet tipine göre hastaların HbA1C değer dağılımları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Diyabet Tipine Göre Hastaların HbA1C Değer Dağılımları

HbA1C değeri ortalaması tip 1 diyabetli hastalarda $9,4 \pm 2,3$ (En düşük=5,6, En yüksek=14,6) iken tip 2 diyabetli hastalarda aynı ortalama $8,1 \pm 1,9$ (En düşük=4,9, En yüksek=15,9) olarak hesaplandı ve tip 1 diyabetli hastaların HbA1C ortalama ve yükseklikleri tip 2 diyabetli hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (Sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,003$). Tip 1 diyabetli hastalardaki HbA1C değeri yüksekliği $92,0$ ($n=23$) iken, tip 2 diyabetli hastalarda $62,6$ ($n=204$) oranında aynı değer yüksek bulundu.

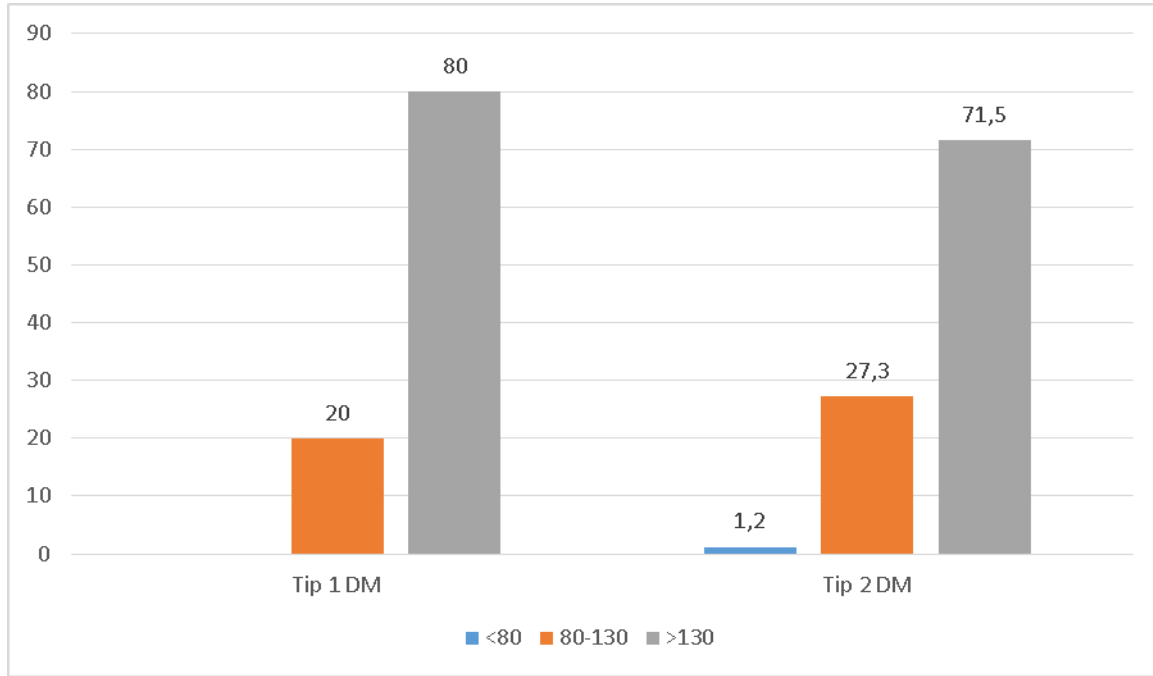
Hastaların açlık kan şekeri ortalaması $181,1 \pm 79,8$ (En düşük=47, En yüksek=576) mg/dl tespit edildi. Hastaların açlık kan şekeri değer dağılımları Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Hastaların Açlık Kan Şekeri Değer Dağılımları

Hastaların 4'ünde(%1,1) açlık kan şekeri düşük, 94'ünün(%26,8) normal, 253'ünün(%72,1) yüksek tespit edildi. Açlık kan şekeri ortalamaları kadınlarda $174,3 \pm 73,4$ (En düşük=64, En yüksek=576) mg/dl iken erkeklerde ortalama $190,9 \pm 87,6$ (En düşük=47, En yüksek=511) mg/dl olarak tespit edildi ve cinsiyete göre açlık kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=0,056$)

Diyabet tipine göre hastaların açlık kan şekeri değer dağılımları Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Diyabet Tipine Göre Hastaların Açlık Kan Şekeri Değer Dağılımları

Açlık kan şekeri ortalaması tip 1 diyabetlilerde $193,4 \pm 74,6$ (En düşük=105, En yüksek=441) mg/dl iken tip 2 diyabetli hastalarda aynı ortalama $180,1 \pm 80,2$ (En düşük=47, En yüksek=576) mg/dl olarak hesaplandı ve tip 1 diyabetli hastalar ile tip 2 diyabetli hastalar arasında açlık kan şekeri ortalama ve yükseklikleri açısından anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (Sırasıyla $p=0,150$ ve $p=0,606$). Tip 1 diyabetli hastaların %20,0'nin ($n=5$) açlık kan şekeri değeri normal iken, %80,0'nin ($n=20$) yüksekti. Tip 2 diyabetli hastaların %1,2'sinin ($n=4$) açlık kan şekeri düşük, %27,3'ünün ($n=89$) normal, %71,5'inin ($n=233$) yüksekti.

Araştırmaya dahil edilen hastaların laboratuvar tetkik sonuçlarının dağılımı Tablo 9'te gösterilmiştir.

Tablo 10. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Laboratuvar Tetkik Sonuçlarının Dağılımı

Laboratuvar Tetkiki	Ortalama	SD	En Düşük	En Yüksek	Ortanca
ALT	27,3	25,8	4,0	387,0	22,0
AST	24,0	16,5	10,0	226,0	20,0
Kreatinin	0,7	0,4	0,3	5,7	0,7
Trigliserid	225,0	186,0	43,0	2070,0	187,0
Total Kolesterol	203,8	51,4	96,0	587,0	201,0
LDL	133,8	32,9	52,0	247,0	134,0
HDL	46,4	10,8	10,0	89,0	46,0
Mikroalbüminüri	123,7	582,3	0,2	8233,3	11,7
İdrar Kreatinin	134,9	75,9	20,0	590,0	120,0
İdrar Mikrototalprotein	31,2	63,3	1,0	552,0	14,0
İdrar Mikroalbümin	10,7	34,8	0,0	301,0	1,5

Cinsiyete göre laboratuvar tetkik sonuçlarının dağılımı Tablo 10'te gösterilmiştir.

Tablo 11. Cinsiyete Göre Laboratuvar Tetkik Sonuçlarının Dağılımı

Laboratuvar Tetkiki	Cinsiyet				P Değeri
	Kadın		Erkek		
	Ortalama±SD	En Düşük- En Yüksek	Ortalama±SD	En Düşük- En Yüksek	
ALT	25,1±16,5	4,0-120,0	30,7-35,0	7,0-387,0	0,045
AST	23,5±13,0	10,0-112,0	24,8-20,7	11,0-226,0	0,481
Kreatinin	0,7±0,4	0,4-5,7	0,9-0,4	0,5-4,3	0,003
Trigliserid	222,6±151,7	51,0-1596,0	228,6-226,9	43,0-2070,0	0,768
Total Kolesterol	212,4±47,8	113,0-357,0	191,6-54,1	96,0-587,0	0,000
LDL	139,8±33,5	68,0-247,0	125,3-30,2	52,0-221,0	0,000
HDL	49,5±11,1	10,0-89,0	41,9-8,8	24,0-77,0	0,000
Mikroalbüminüri	134,1±689,4	0,2-8233,3	108,9-380,7	0,5-3960,6	0,690
İdrar Kreatinin	130,2±77,4	20,0-590,0	141,8-73,5	20,0-553,0	0,160
İdrar Mikrototalprotein	30,6±66,6	1,0-552,0	32,2-58,7	1,0-463,0	0,825
İdrar Mikroalbümin	10,1±35,7	0,0-301,0	11,6-33,8	0,1-281,2	0,692

ALT'si yüksek olan hasta sayısı 14(%4),AST'si yüksek olan hastalar 25(%7,1);hem alt hem ast si yüksek olan hastalar 12(%3,4) olarak saptandı.Erkek hastalarda ALT ve kreatinin kadın hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti(Sırasıyla p=0,045 ve p=0,003). Kadın hastalarda total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol erkek hastalara göre anlamlı düzeyde yüksekti(Sırasıyla p=0,000, p=0,000 ve p=0,000). Cinsiyete göre AST, trigliserit, mikroalbüminüri, idrar kreatinin, idrar mikrototal protein ve idrar mikroalbümin değerleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi(Sırasıyla p=0,481, p=0,768, p=0,690, p=0,160, p=0,825 ve p=0,692)

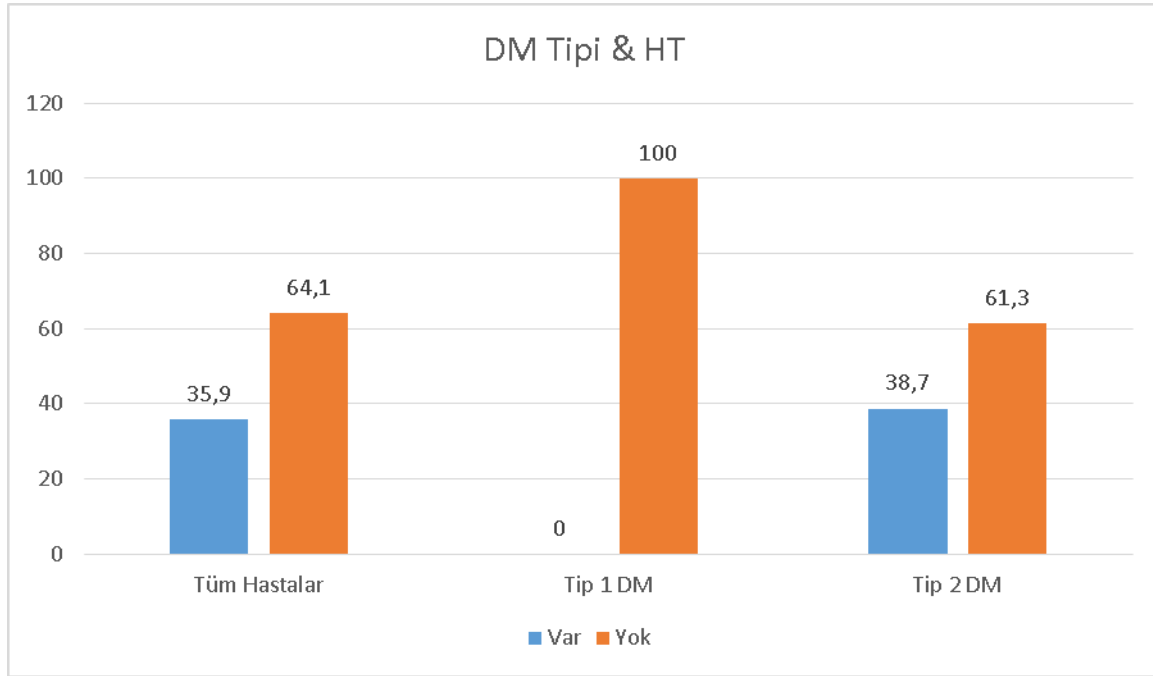
Diyabet tipine göre laboratuvar tetkik sonuçlarının dağılımı Tablo 11'da gösterilmiştir.

Tablo 12. Diyabet Tipine Göre Laboratuvar Tetkik Sonuçlarının Dağılımı

Laboratuvar Tetkiki	DM_Tipi				P Değeri
	Tip 1		Tip 2		
	Ortalama±SD	En Düşük- En Yüksek	Ortalama±SD	En Düşük- En Yüksek	
ALT	20,2-9,8	10,0-48,0	27,9-26,6	4,0-387,0	0,023
AST	19,7-7,9	13,0-47,0	24,4-17,0	10,0-226,0	0,019
Kreatinin	0,8-0,7	0,4-4,3	0,8-0,4	0,4-5,7	0,043
Trigliserid	129,6-91,9	43,0-354,0	232,4-189,4	49,0-2070,0	0,000
Total Kolesterol	179,9-45,6	122,0-294,0	205,7-51,5	96,0-587,0	0,006
LDL	118,4-31,7	73,0-203,0	135,0-32,8	52,0-247,0	0,010
HDL	49,7-12,8	31,0-89,0	46,2-10,7	10,0-78,0	0,259
Mikroalbüminüri	69,3-128,2	3,0-449,1	128,0-603,1	0,2-8233,3	0,858
İdrar Kreatinin	149,2-82,9	42,0-327,0	133,8-75,4	20,0-590,0	0,380
İdrar Mikrototalprotein	33,4-71,8	4,0-373,0	31,1-62,8	1,0-552,0	0,404
İdrar Mikroalbümin	8,3-19,7	0,2-96,1	10,9-35,8	0,0-301,0	0,666

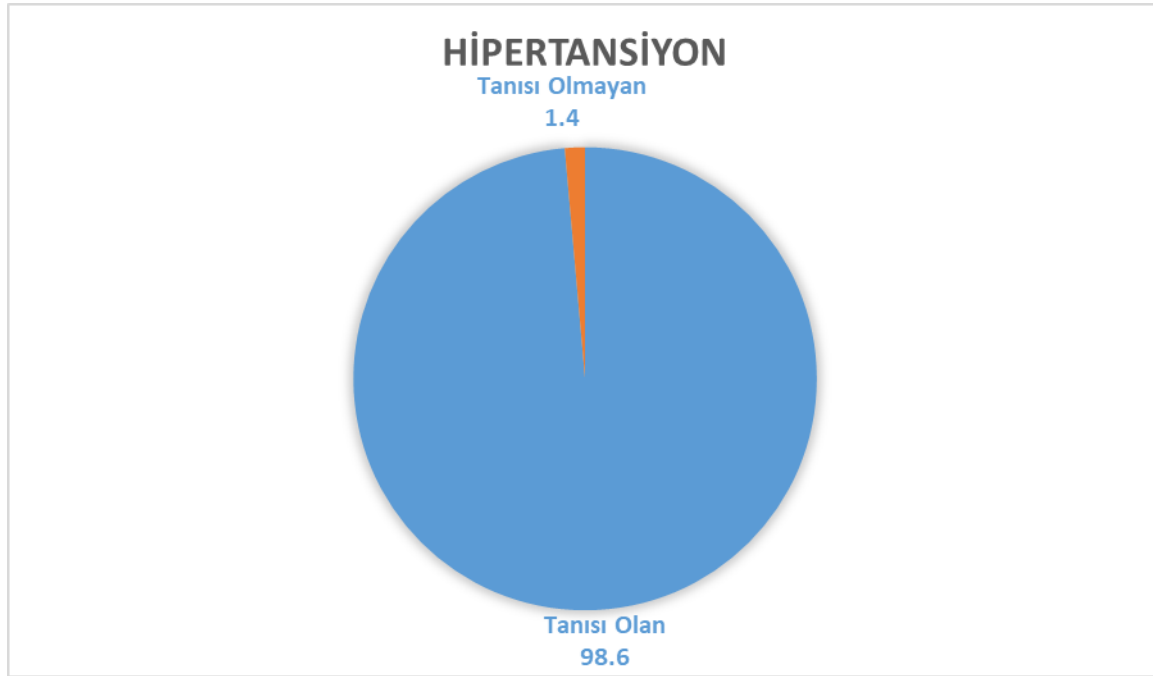
Tip 2 diyabetlilerde ALT, AST, kreatinin, trigliserit, total kolesterol ve LDL değerleri tip 1 diyabetlilere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti(Sırasıyla $p=0,023$, $p=0,019$, $p=0,043$, $p=0,000$, $p=0,006$ ve $p=0,010$). Diyabet tipine göre HDL, mikroalbüminüri, idrar kreatinin, idrar mikrototal protein ve idrar mikroalbümin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı(Sırasıyla $p=0,259$, $p=0,858$, $p=0,380$, $p=0,404$ ve $p=0,666$).

Hastaların hipertansiyon varlığına göre dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.



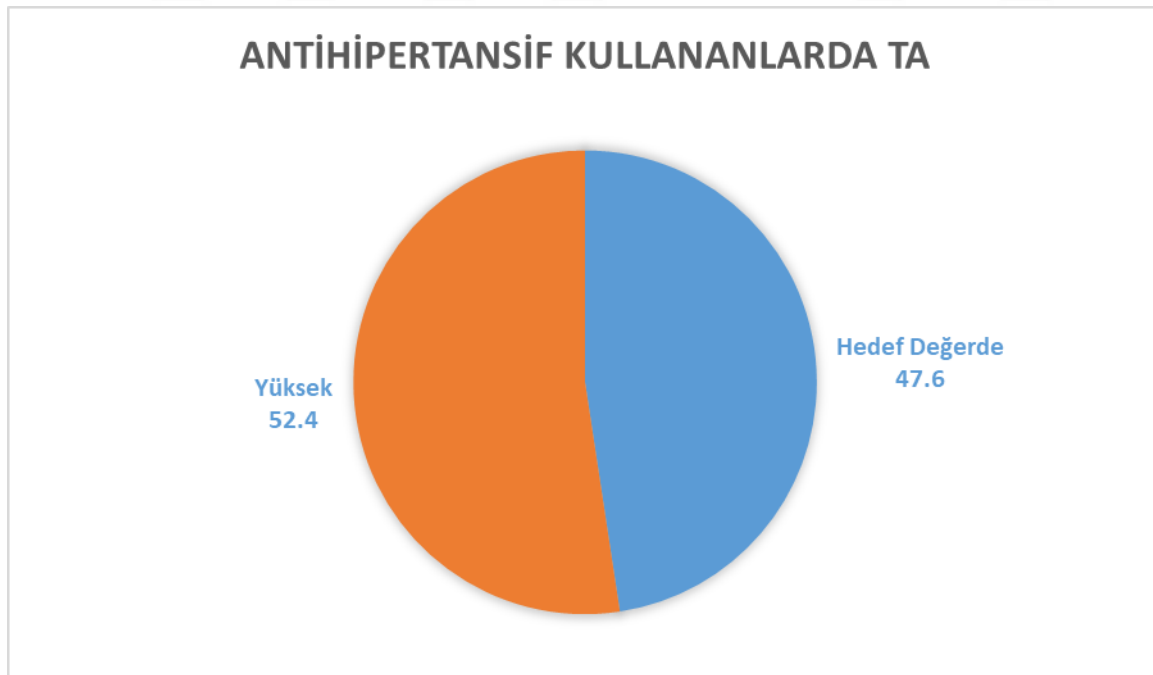
Şekil 6. Hastaların Hipertansiyon Varlığına Göre Dağılımı

Hastaların 126'sında(%35,9) hipertansiyon varken, 225'inde(%64,1) hipertansiyon yoktu. Kadınların 89'unda(%43) hipertansiyon varlığı bulunurken erkeklerin 37'sinde(%25,7) hipertansiyon saptandı ve kadın hastalarda hipertansiyon varlığı erkek hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi($p=0,001$). Tip 2 diyabetli hastalarda %38,7($n=126$) hipertansiyon varlığı saptanırken, tip 1 diyabetli hastalarda hipertansiyon varlığına rastlanmadı ve tip 2 diyabetli hastalarda hipertansiyon varlığı tip 1 hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi($p=0,000$). Hipertansiyonu olan hastaların %92,9'u($n=117$) antihipertansif ilaç kullanırken, hipertansiyonu olmayan bireylerin %3,1'i($n=7$) çeşitli sebeplerle antihipertansif kullanmaktaydı. Hipertansiyonu olan bireylerin 68'inin(%54,0) sistolik, 13'ünün(%10,3) diyastolik tansiyonu yüksek tespit edilirken, 58'inin(%46,0) sistolik, 113'ünün(%89,7) diastolik tansiyonu hedef aralıkta bulundu. Hipertansiyonu olmayan bireylerin 1'inin(%0,4) sistolik tansiyonu yüksek bulunurken, diastolik tansiyon yüksekliği saptanmadı. Fizik muayenede hipertansif tespit edilen hastalar arasında tanısı olan ve olmayan hastaların dağılımı Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Fizik Muayenede Hipertansif Tespit Edilen Hastalar Arasında Tanısı Olan Ve Olmayan Hastaların Dağılımı

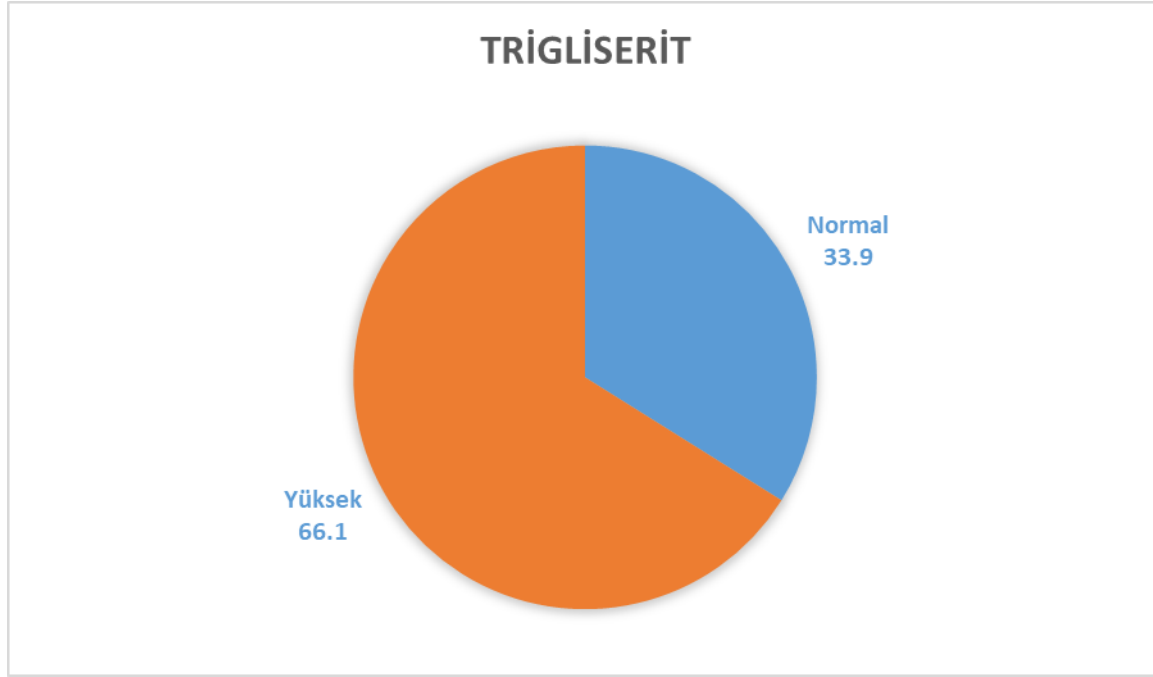
Yapılan fizik muayenede hipertansif grupta değerlendirilen hastaların %98,6'sına(n=69) önceden hipertansiyon tanısı konduğu, %1,4'üne(n=1) ise önceden hipertansiyon tanısı konmadığı tespit edildi. Antihipertansif tedavi alan hastalarda fizik muayene neticesinde hedef tansiyon değerlerinde bulunma oranları Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Antihipertansif Tedavi Alan Hastalarda Fizik Muayene Neticesinde Hedef Tansiyon Değerlerinde Bulunma Oranları

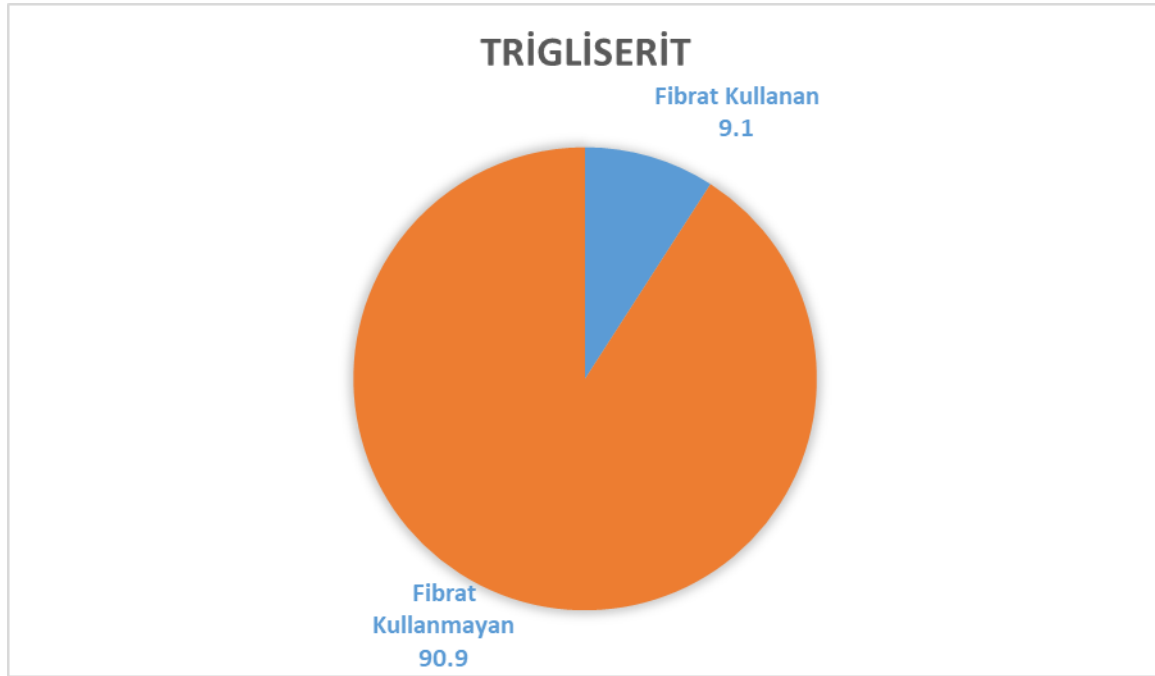
Antihipertansif kullananların %52,4'ünün(n=65) fizik muayenede ölçülen tansiyon değeri hedef değer aralığından daha yüksek tespit edilirken, %47,6'sının(n=59) değerleri hedef aralıktaydı.

Hastaların trigliserit yüksekliğine göre dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Hastaların Trigliserit Yüksekliğine Göre Dağılımı

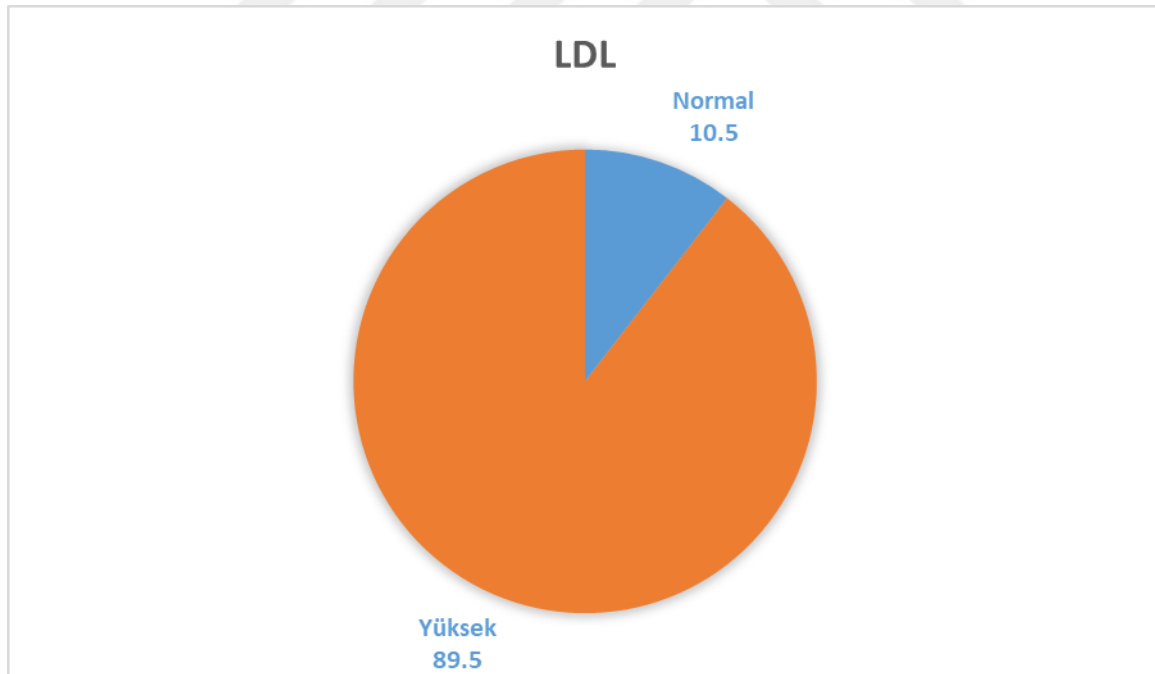
Araştırmaya dahil edilen hastaların 232'sinin(%66,1) trigliserit düzeyi yüksek tespit edilirken, 119'unun (%33,9) trigliserit düzeyi normal aralıkta tespit edildi. Kadınların 141'inin(%68,1), erkeklerin 91'inin(%63,2) trigliserit düzeyi yüksek tespit edildi ve cinsiyete göre trigliserit değerleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi($p=0,338$). Tip 2 diyabetli hastaların 225'inde(%69), tip 1 diyabetli hastaların 7'sinde(%28) trigliserit yüksek tespit edildi ve tip 2 diyabetli hastalarda hipertrigliseridemi anlamlı derecede daha yüksekti($p=0,000$). Trigliseridi yüksek olan hastaların fibrat türevi ilaç kullanım oranları Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. Trigliseridi Yüksek Olan Hastaların Fibrat Türevi İlaç Kullanım Oranları

Trigliseridi yüksek olan hastaların 21'i(%9,1) fibrat türevi ilaç kullanırken, 211'i(%90,9) fibrat kullanmamaktaydı. Trigliseridi normal olanların 2'si(%1,7) fibrat türevi ilaç kullanmaktaydı.

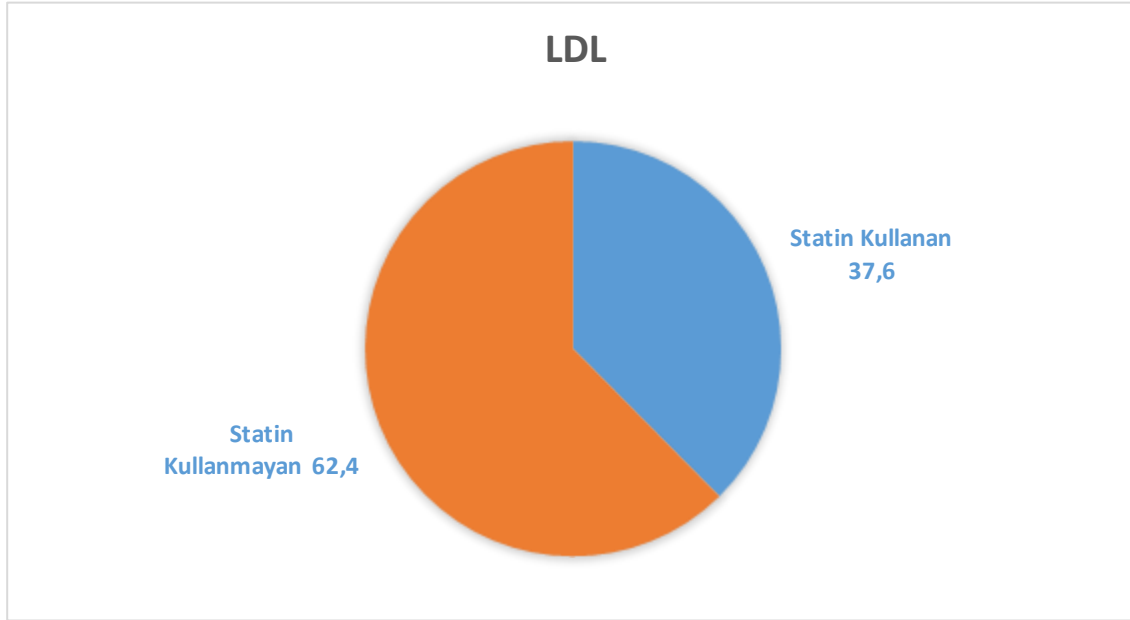
Hastaların LDL yüksekliğine göre dağılımı Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Hastaların LDL Yüksekliğine Göre Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen hastaların 314'ünün(%89,5) LDL düzeyi yüksek tespit edilirken, 37'sinin (%10,5) LDL düzeyi normal aralıkta tespit edildi. Kadınların 190'nında(%91,8),

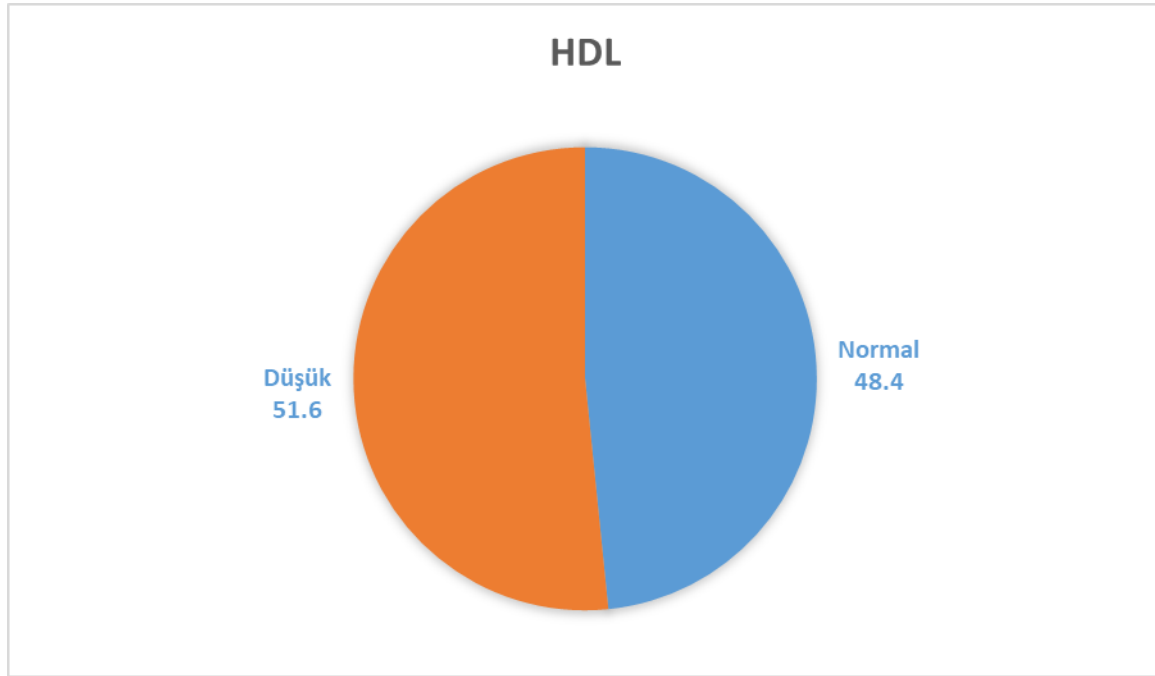
erkeklerin 124'ünde(%86,1) LDL düzeyi yüksek tespit edilirken cinsiyete göre LDL değerleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi($p=0,088$). Tip 2 diyabetli hastaların 296'sında(%90,8), tip 1 diyabetli hastaların 18'inde(%72) LDL yüksek tespit edildi ve Tip 2 diyabetli hastalarda LDL kolesterol düzeyi Tip 1 diyabetli hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı($p=0,003$). LDL'si yüksek olan hastaların statin türevi ilaç kullanım oranları Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. LDL'si Yüksek Olan Hastaların Statin Türevi İlaç Kullanım Oranları

LDL'si yüksek olan hastaların 118'i(%37,6) statin türevi ilaç kullanırken, 196'sı(%62,4) statin kullanmamaktaydı. LDL'si normal olanların 10'u(%27,0) statin türevi ilaç kullanmaktaydı. Statin kullanan hastaların ortalama LDL değeri $136,2 \pm 36,6$ (en düşük=52, en yüksek=247) olarak saptadı. Statin kullanan hastaların 10'unda(%7,8) LDL hedef aralıktayken 118'inde(%92,2) hedef aralıktayken değildi.

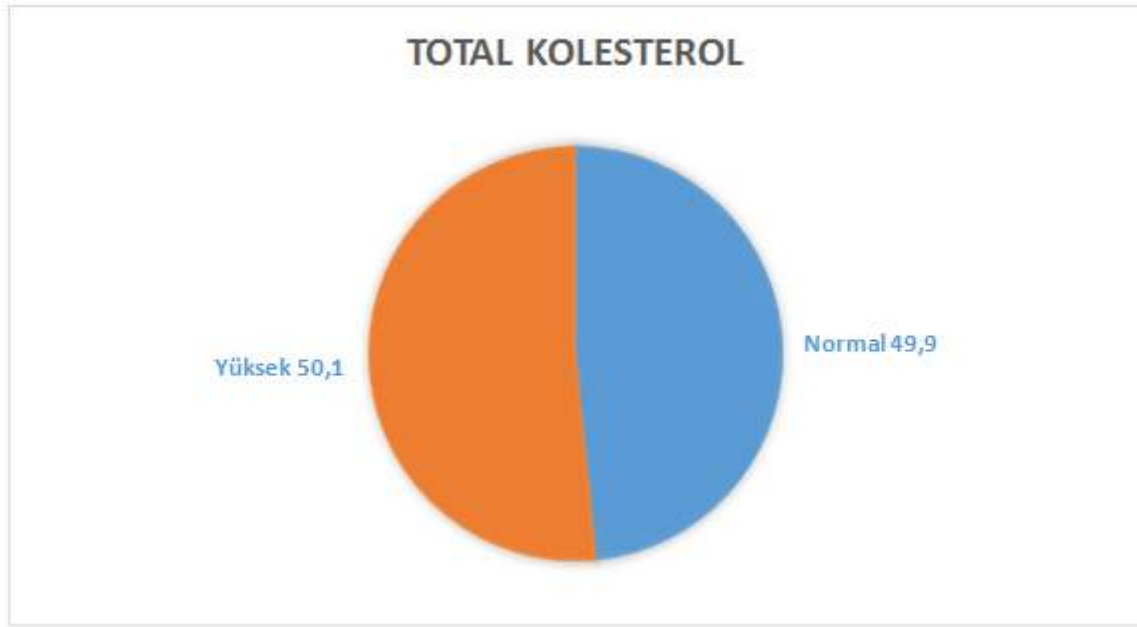
Hastaların HDL değerlerine göre dağılımı Şekil 13'te gösterilmiştir.



Şekil 13. Hastaların HDL Değerlerine Göre Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen hastaların 181'inin(%51,6) HDL düzeyi düşük tespit edilirken, 170'inin(%48,4) HDL düzeyi normal aralıkta tespit edildi. Kadınların 116'sında(%56,0), erkeklerin 65'inde(%45,1) HDL düzeyi düşük tespit edilirken kadınlarda HDL, erkeklere oranla anlamlı düzeyde daha düşüktü($p=0,044$). Tip 1 diyabetli hastaların 9'unda(%36) HDL düşüklüğü tespit edilirken, tip 2 diyabetli hastaların 172'sinde(%52,8) HDL düzeyi düşük tespit edildi ve diyabet tipine göre hastaların HDL değerinde anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı($p=0,106$).

Hastaların total kolesterol değerlerine göre dağılımı Şekil 14'te gösterilmiştir.



Şekil 14. Hastaların Total Kolesterol Değerlerine Göre Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen hastaların 176'sının(%50,1) total kolesterol düzeyi yüksek tespit edilirken, 175'inin(%49,9) total kolesterol düzeyi normal aralıkta tespit edildi. Kadınların 121'inde(%58,5), erkeklerin 55'inde(%38,2) total kolesterol değeri yüksek olarak saptandı ve kadınların total kolesterol düzeyi erkeklerden anlamlı düzeyde yüksek saptandı($p=0,000$). Tip 1 diyabetli hastalarının 8'inin(%32,0), tip 2 diyabetli hastaların 168'inin(%51,5) total kolesterol düzeyi yüksek tespit edildi ve diyabet tipine göre total kolesterol yüksekliği arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı($p=0,060$).

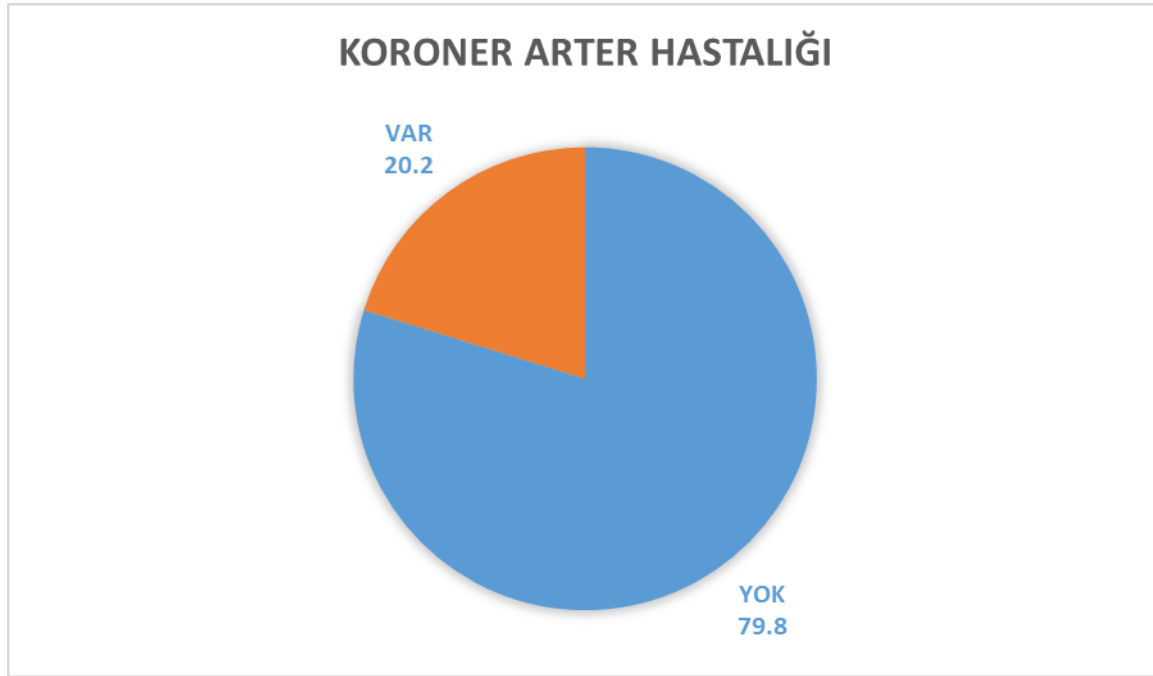
Araştırmaya dahil edilen hastaların hiperlipidemi varlığına göre dağılımı Şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 15. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Hiperlipidemi Varlığına Göre Dağılımı

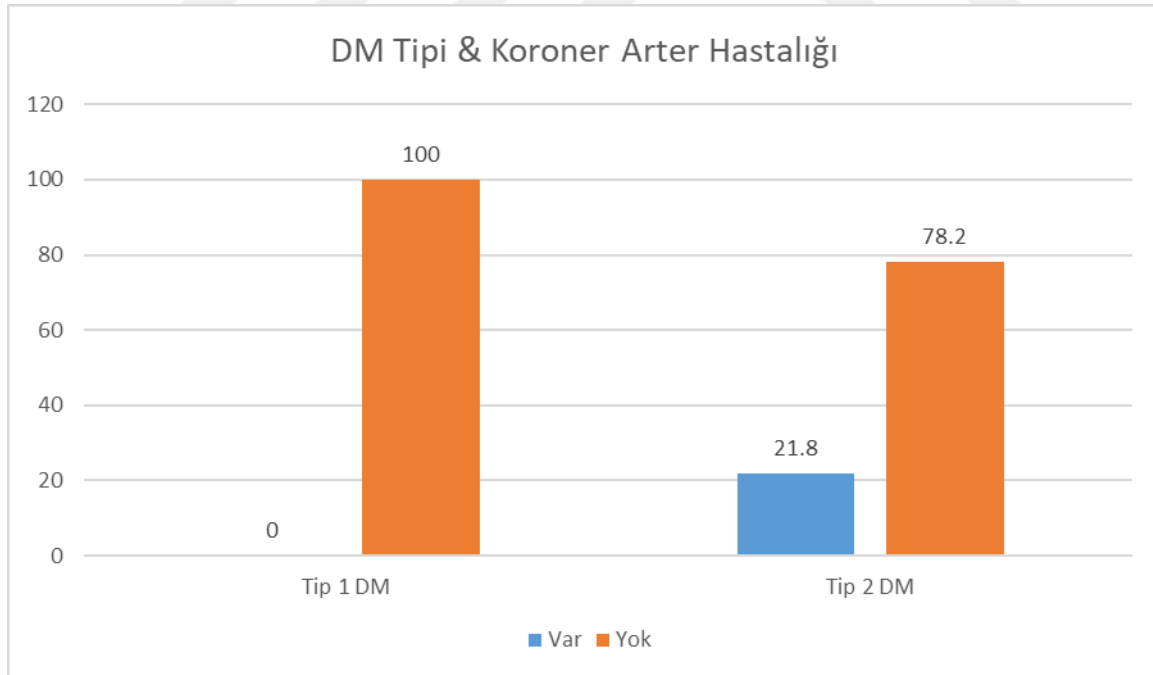
Yapılan tetkiklerde araştırmaya dahil edilen hastaların 330'unda(%94,0) hiperlipidemi tespit edilmiştir. Hastaların 133'ü(%37,9) tekli(statin ya da fibrat türevi) antilipidemik ilaç kullanırken, 9'u(%2,6) ikili(hem statin, hem fibrat türevi) ilaç kullanmaktaydı. Hastaların %59,5'i(n=209) herhangi bir antilipidemik ilaç kullanmamaktaydı. Hiperlipidemisi olan bireylerin 129'u(%39,1) tekli(statin ya da fibrat türevi) antilipidemik ilaç kullanırken, 9'u(%2,7) ikili(hem statin, hem fibrat türevi) ilaç kullanmaktaydı. Hastalardan niasin,ezetimib ve safra asidi bağlayıcı ilaç kullanımı yoktu.Hiperlipidemik hastaların 192'si(%58,2) herhangi bir antilipidemik ilaç kullanmamaktaydı. Hiperlipidemi kadınların 197'sinde(%95,2), erkeklerin 133'ünde(%92,4) saptandı ve cinsiyete göre hiperlipidemi varlığı arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi(p=0,275). Tip 2 diyabetli hastaların 312'si(%95,7) hiperlipidemik iken, tip 1 diyabetli hastaların 18'i(%72,0) yapılan tetkikler neticesinde hiperlipidemik olarak saptandı ve tip 2 diyabetli hastaların hiperlipidemi düzeyi, tip 1 diyabetli hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi(p=0,000).

Hastaların koroner arter hastalığı varlığına göre dağılımı Şekil 16'da gösterilmiştir.



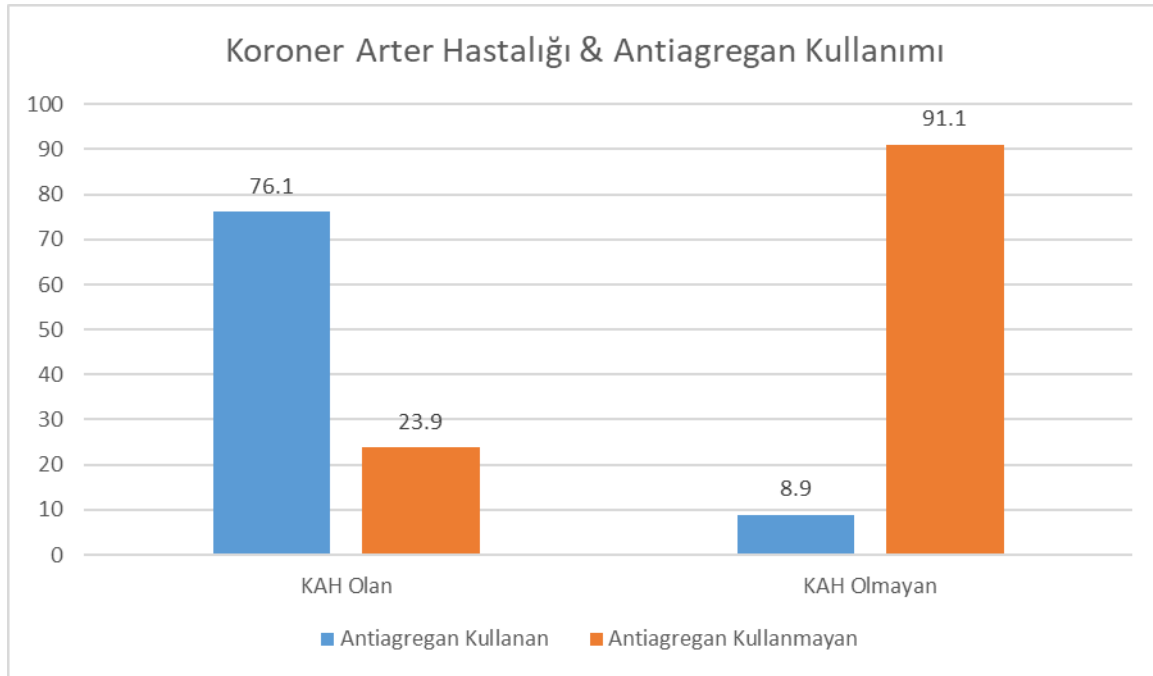
Şekil 16. Hastaların Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Dağılımı

Hastaların 71'inde(%20,2) koroner arter hastalığı saptanmışken, 280'inde(%79,8) koroner arter hastalığı bulunmamaktaydı. Koroner arter hastalığı erkeklerin 35'inde(%24,3), kadınların 36'sında(%17,4) saptandı ve cinsiyetler arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmedi($p=0,113$). Diyabet tipine göre koroner arter hastalığı varlığının dağılımı Şekil 17'de gösterilmiştir.



Şekil 17. Diyabet Tipine Göre Koroner Arter Hastalığı Varlığının Dağılımı

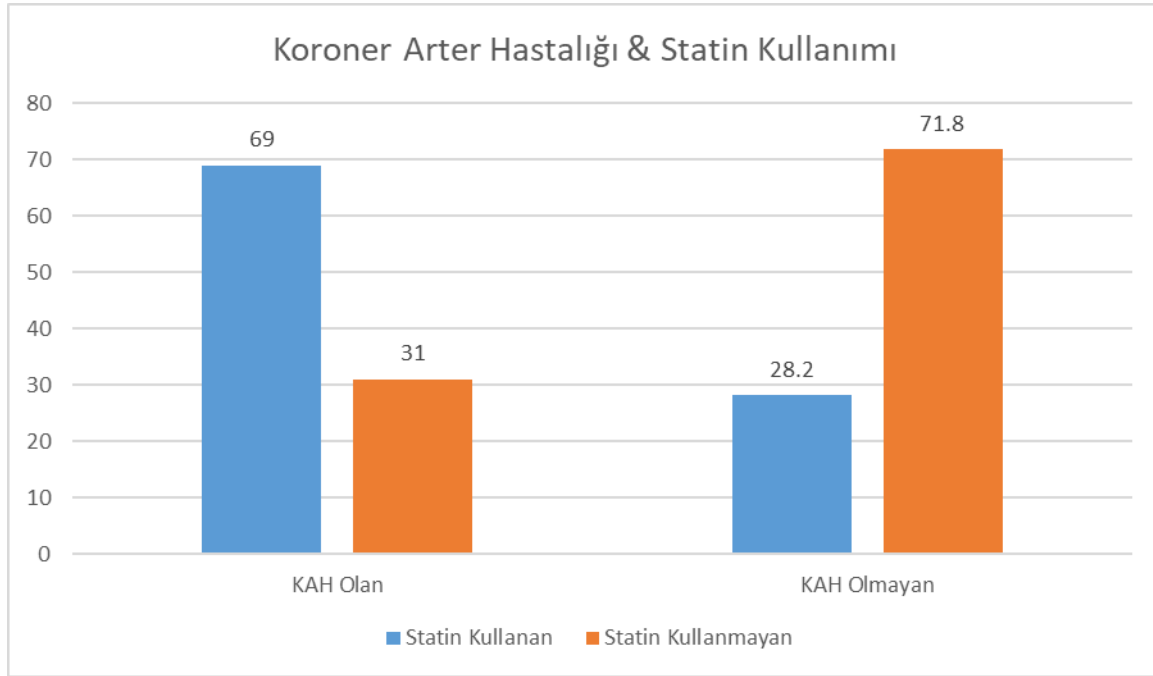
Tip 2 diyabetli hastaların 71'inde(%21,8) koroner arter hastalığı bulunurken, tip 1 diyabetli hastaların hiçbirinde koroner arter hastalığı bulunmamaktaydı ve tip 2 diyabetli hastalarda koroner arter hastalığı anlamlı düzeyde daha yüksekti($p=0,009$). Koroner arter hastalığı bulunanların Hb A1C ortalaması $8,0\pm1,8$ (En düşük=5,7, En yüksek=15,1) iken, koroner arter hastalığı olmayanların HbA1C ortalaması $8,2\pm2,0$ (En düşük=4,9, En yüksek=15,9) olarak hesaplandı ve koroner arter hastalığı varlığına göre HbA1C ortalamaları arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmedi($p=0,419$). Koroner arter hastalığı varlığına göre antiagregan ilaç kullanım dağılımı Şekil 18'de gösterilmiştir.



Şekil 18. Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Antiagregan İlaç Kullanım Dağılımı

Koroner arter hastalığı olanların 54'ü(%76,1) antiagregan kullanmaktayken, koroner arter hastalığı olmayanların 25'i(%8,9) antiagregan kullanmaktaydı ve koroner arter hastalığı olan hastalar anlamlı düzeyde daha fazla antiagregan kullanmaktaydı($p=0,000$).

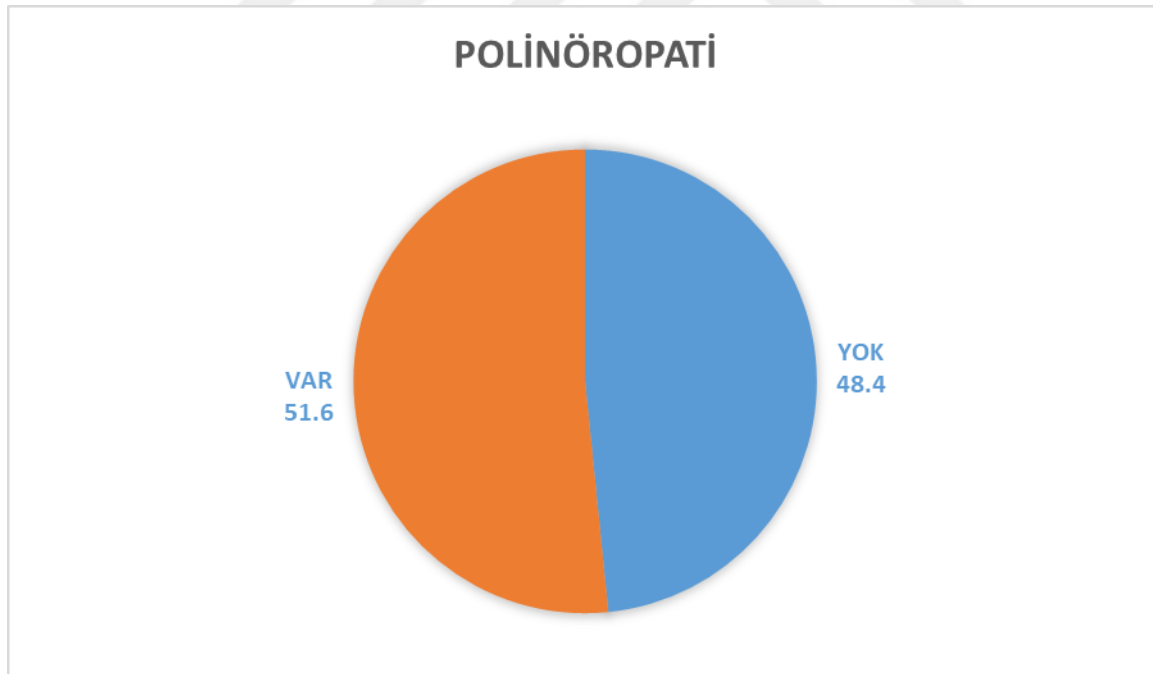
Koroner arter hastalığı varlığına göre statin türevi ilaç kullanım dağılımı Şekil 19'da gösterilmiştir.



Şekil 19. Koroner Arter Hastalığı Varlığına Göre Statin Türevi İlaç Kullanım Dağılımı

Koroner arter hastalığı olanların 49'u(%69,0), koroner arter hastalığı olmayanların 79'u(%28,2) statin türevi ilaç kullanmaktaydı ve koroner arter hastalığı olan hastalar anlamlı düzeyde daha fazla statin türevi ilaç kullanmaktaydı($p=0,000$).

Hastaların polinöropati bulunma durumuna göre dağılımı Şekil 20'de gösterilmiştir.

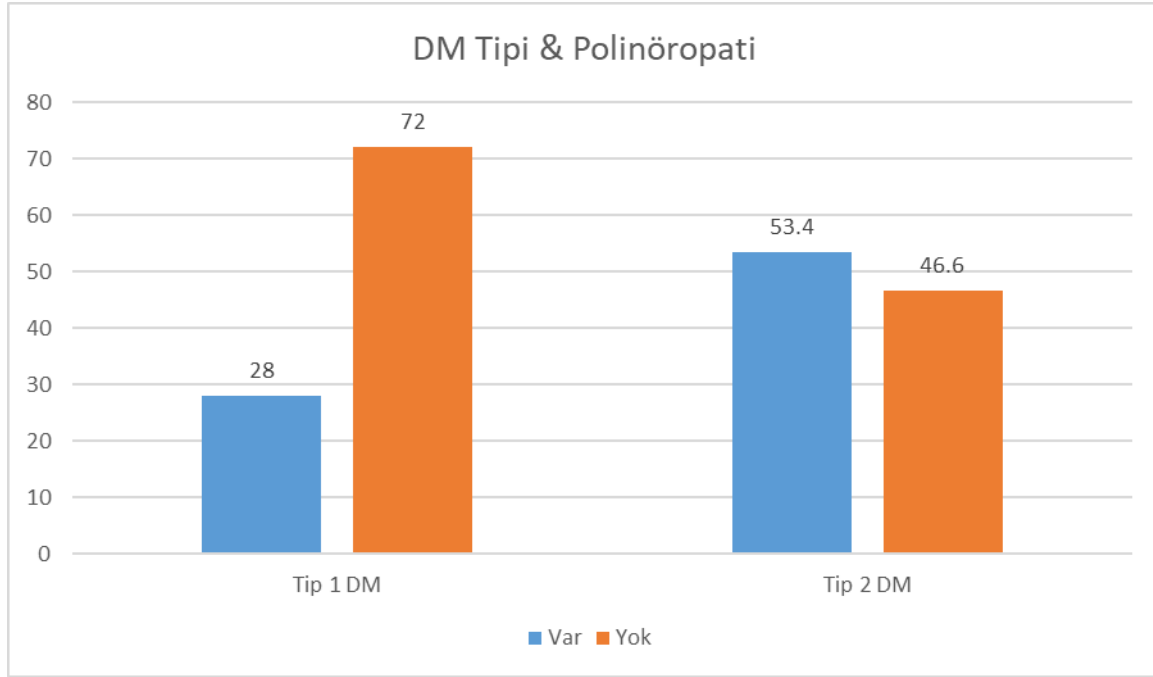


Şekil 20. Hastaların Polinöropati Bulunma Durumuna Göre Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen diyabetli hastaların 181'inde(%51,6) polinöropati bulunurken 170'inde(%48,4) bulunmamaktaydı. Kadınların 123'ünde(%59,4), erkeklerin 58'inde(%40,3)

polinöropati saptandı ve kadınlarda polinöropati varlığı erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksekti($p=0,000$).

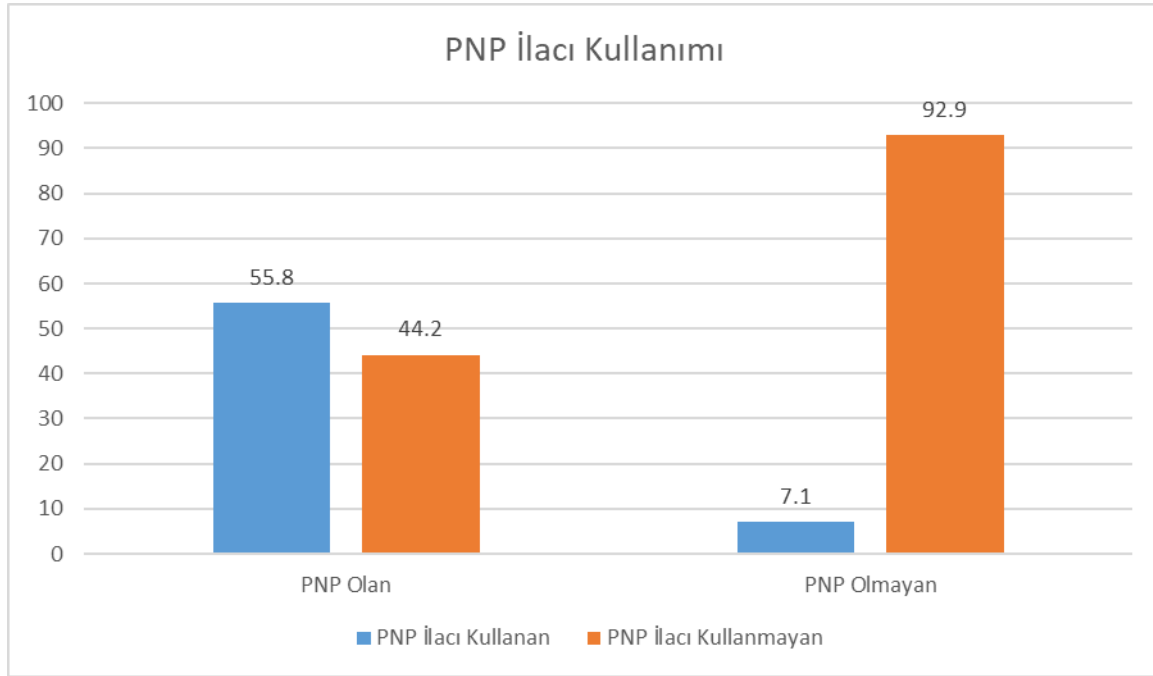
Diyabet tipine göre polinöropati varlığının dağılımı Şekil 21’de gösterilmiştir.



Şekil 21. Diyabet Tipine Göre Polinöropati Varlığının Dağılımı

Tip 2 diyabetli hastaların 174’ünde(%53,4) polinöropati bulunurken, tip 1 diyabetli hastaların 7’sinde(%28,0) polinöropati bulunmaktaydı ve tip 2 diyabetli hastalarda polinöropati anlamlı düzeyde daha yüksekti($p=0,014$). Polinöropatisi olanların HbA1C ortalaması $8,4 \pm 1,9$ iken polinöropatisi bulunmayanların HbA1c ortalaması $8,1 \pm 2,0$ olarak bulundu ve HbA1C ortalamaları anlamlı düzeyde farklı değildi($p=0,229$). Albüminüri varlığı, hiperlipidemi varlığı, sigara kullanımı, hipertansiyon varlığı ve HbA1C yüksekliğinin polinöropati varlığını anlamlı düzeyde etkilemediği saptandı(Sırasıyla $p=0,651$, $p=0,709$, $p=0,551$, $p=0,370$, $p=0,076$). Polinöropati bulunanları yaş ortalaması $55,5 \pm 11,9$ iken, bulunmayanları $51,1 \pm 13,0$ olarak tespit edildi ve polinöropati bulunanların yaş ortalaması bulunmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi($p=0,001$).

Polinöropati varlığına göre polinöropati ilacı kullanım dağılımı Şekil 22’de gösterilmiştir.



Şekil 22. Polinöropati Varlığına Göre Polinöropati İlacı Kullanım Dağılımı

Polinöropatisi olanların 101'i(%55,8), polinöropatisi olmayanların 8'si(%7,1) polinöropati ilacı kullanmaktaydı ve polinöropati hastalığı olan hastalar anlamlı düzeyde daha fazla polinöropati ilacı kullanmaktaydı($p=0,000$). Polinöropatisi olanların 80'i(%44,2) polinöropati ilacı kullanmamaktaydı.

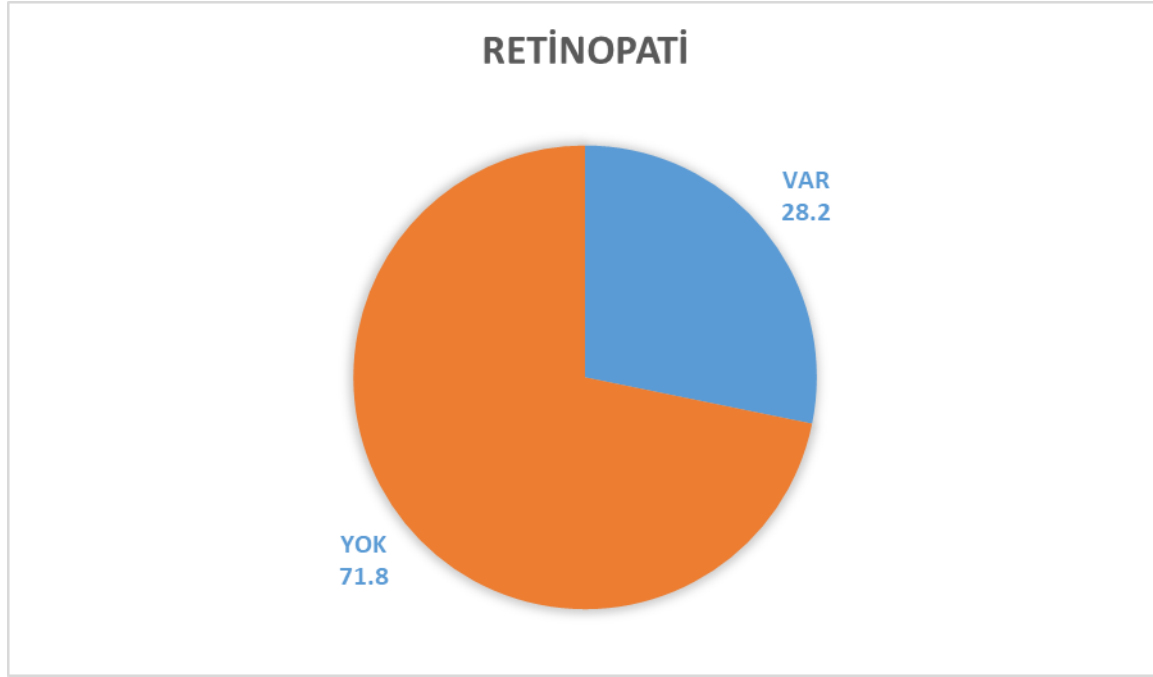
Polinöropati ilacı kullanan hastaların 73'ü(%67) pregabalin,9'u(%8,3) gabapentin,24'ü(%22) alfa lipoik asit,3'ü(%2,8) duloksetin türevi ilaç kullanmaktaydı.

Polinöropati ilacı kullananların ilaç türüne göre dağılımı tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 13:Polinöropati ilacı kullananların ilaç türüne göre dağılımı

İlaç Türü	Sayı(n)	Yüzde(%)
Pregabalin	73	67,0
Gabapentin	9	8,3
Alfa Lipoik Asit	24	22,0
Duloksetin	3	2,8
Total	109	100,0

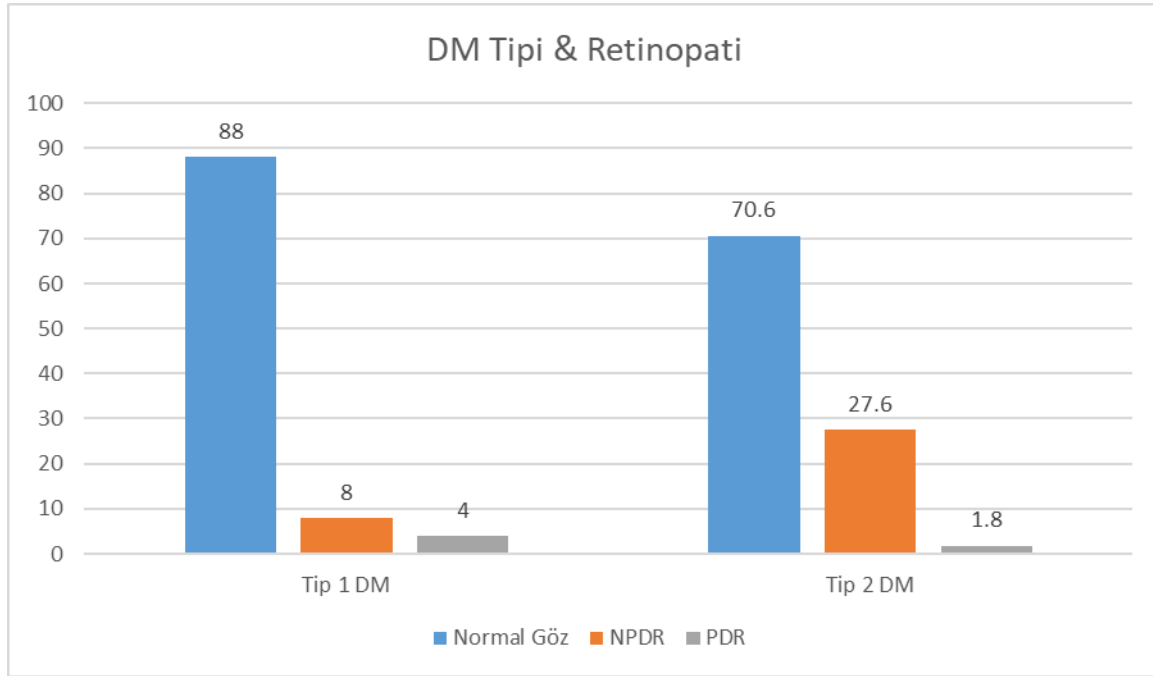
Araştırmaya dahil edilen hastaların retinopati varlığına göre dağılımı Şekil 23'te gösterilmiştir.



Şekil 23. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Retinopati Varlığına Göre Dağılımı

Hastaların 99'unda(%28,2) retinopati varken, 252'sinde(%71,8) yoktu. Retinopatisi bulunanların %92,9'unda nonproliferatif retinopati bulunmaktayken, %7,1'inde(n=7) proliferatif retinopati bulunmaktaydı. Kadınların 58'inde(%28), erkeklerin 41'inde(%28,5) retinopati saptandı ve cinsiyete göre retinopati açısından anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmedi($p=0,926$). Sigara kullanımına göre retinopati varlığı anlamlı düzeyde etkilenmemekteydi($p=0,891$). Albüminürisi olanlar, hiperlipidemikler, hipertansifler ve HbA1C'si yüksek olan hastalarda retinopati anlamlı düzeyde daha yüksekti(Sırasıyla $p=0,026$, $p=0,014$, $p=0,036$ ve $p=0,026$). Retinopatisi olanların yaş ortalaması $57,4\pm10,0$ iken, retinopatisi olmayanların yaş ortalaması $51,8\pm13,2$ olduğu saptandı ve retinopatisi olanların yaş ortalaması anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi($p=0,000$).

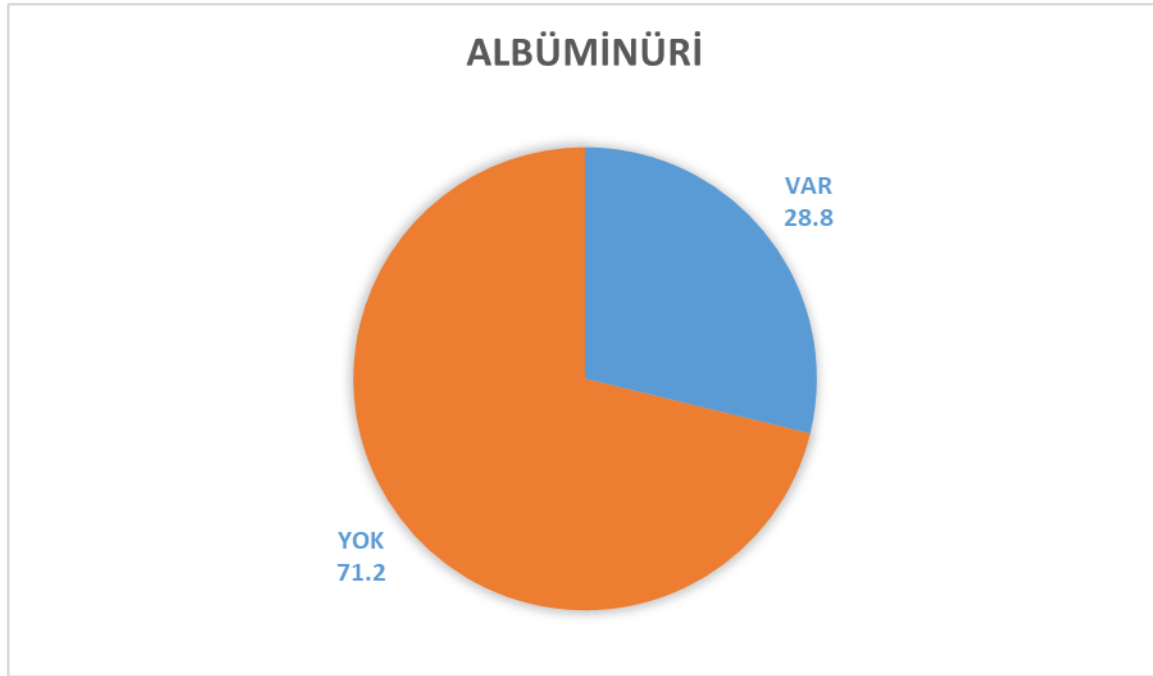
Diyabet tipine göre hastaların göz bulgularının dağılımı Şekil 24'te gösterilmiştir.



Şekil 24. Diyabet Tipine Göre Hastaların Göz Bulgularının Dağılımı

Diyabet tipine göre retinopati varlığı ve göz bulgularının dağılımı arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmedi (Sırasıyla $p=0,062$ ve $p=0,085$). Tip 1 diyabetlilerin 3'ünde (%12), tip 2 diyabetlilerin 96'sında (%29,4) retinopati varlığı saptandı. Tip 1 diyabetlilerin 22'sinde (%88) normal göz bulguları, 2'sinde (%8,0) nonproliferatif retinopati, 1'inde de (%4,0) proliferatif retinopati saptandı. Tip 2 diyabetlilerin 230'unda (%70,6) normal göz bulguları, 90'ında (%27,6) nonproliferatif retinopati, 6'sında da (%1,8) proliferatif retinopati saptandı. Oranlamaya bakıldığında retinopati saptanan tip 1 diyabet hastalarının 3'de 1'inde PDR saptanmıştır. Yani PDR oranı diyabet tiplerinin kendi içlerinde kıyaslandığında tip 1 diyabetde daha yüksek oranlı saptanmıştır. Retinopatisi olanların HbA1C ortalaması $8,3 \pm 1,8$ (En düşük=4,9, En yüksek=15,9) iken retinopatisi olmayanlarda aynı ortalama $8,4 \pm 4,4$ (En düşük=5, En yüksek=70,5) olarak hesaplandı ve retinopatisi olan ve olmayan hastalar arasında HbA1C düzeyi ortalaması açısından anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p=0,897$).

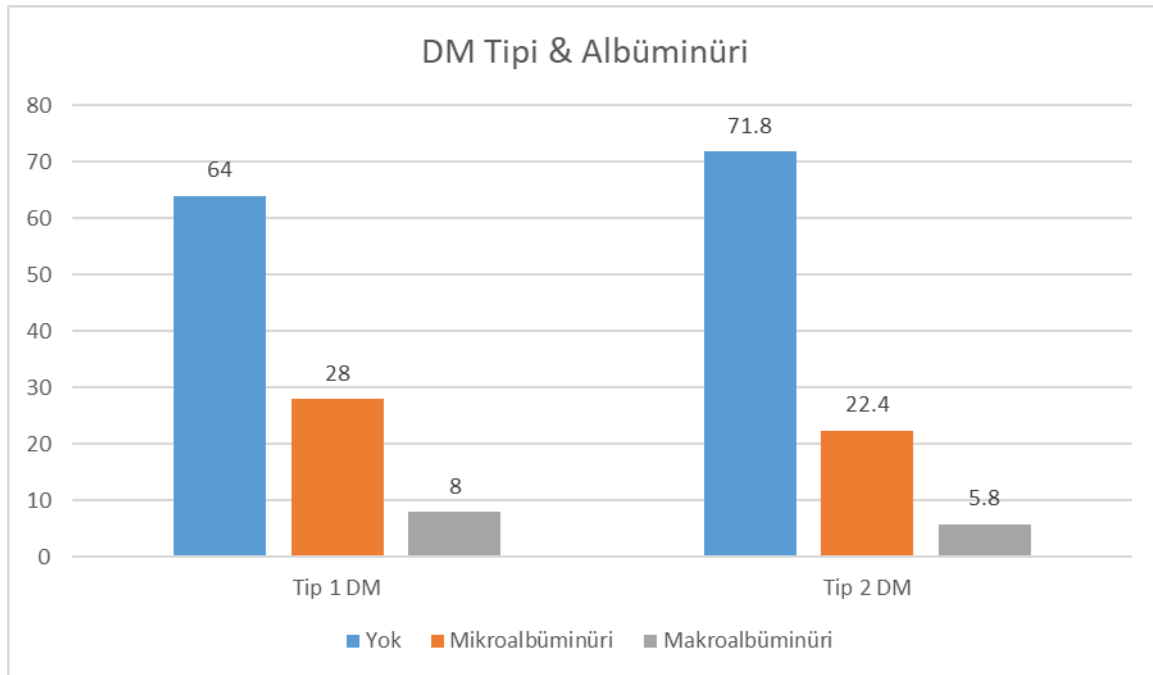
Araştırmaya dahil edilen hastaların albüminüri varlığına göre dağılımı Şekil 25'te gösterilmiştir.



Şekil 25. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Albüminüri Varlığına Göre Dağılımı

Hastaların 101'inde(%28,8) albüminüri saptanırken, 250'sinde(%71,2) albüminüri görülmemiştir. Albüminürisi bulunan hastaların 80'inde(%79,2) mikroalbüminürisi bulunurken, 21'inde(%20,8) makroalbüminüri bulunmaktaydı. Kadınların 52'sinde(%25,1) albüminüri saptanırken, erkeklerin 49'unda(%34,0) albüminüri saptandı ve cinsiyete göre albüminüri bulunma durumları arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi($p=0,070$).

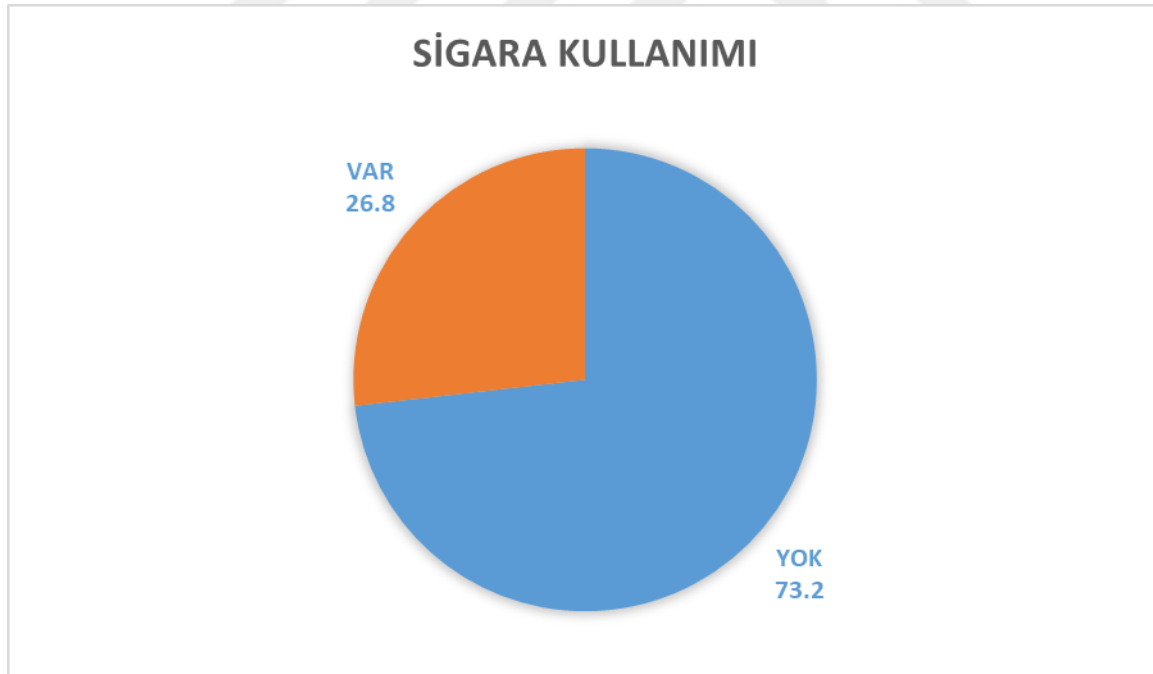
Diyabet tipine göre hastalarda albüminüri varlığı dağılımı Şekil 26'da gösterilmiştir.



Şekil 26. Diyabet Tipine Göre Hastalarda Albüminüri Varlığı Dağılımı

Albüminüri varlığı açısından diyabet tipleri arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmedi($p=0,704$). Tip 1 diyabetli hastaların 16'sında(%64,0) albüminüri bulunmadığı, 7'sinde(%28,0) mikroalbüminüri, 2'sinde(%8,0) makroalbüminüri bulunduğu saptandı. Tip 2 diyabetli hastaların 234'ünde(%71,8) albüminüri bulunmadığı, 73'ünde(%22,4) mikroalbüminüri, 19'unda(%5,8) makroalbüminüri bulunduğu saptandı. Diyabet tiplerinin kendi içlerindeki oranlamaya bakıldığında makroalbuminüri oranı tip 1 diyabette tip 2 diyabete kıyasla daha yüksek saptanmıştır. HbA1C ortalaması, albüminürisi bulunan hastalarda $8,9 \pm 2,1$ (En düşük=5,7, En yüksek=15,9), albüminürisi bulunmayan hastalarda ise $7,9 \pm 1,8$ (En düşük=4,9, En yüksek=15,1) olarak tespit edildi ve albüminürisi bulunan hastaların HbA1C değerleri ortalamaları albuminüri bulunmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti($p=0,000$). Hiperlipidemi bulunması, sigara kullanımı ve hipertansiyon varlığının albüminüri varlığına anlamlı düzeyde etkisinin olmadığı görüldü (Sırasıyla $p=0,604$, $p=0,800$ ve $p=0,950$). Albüminürisi bulunanların 79'unda(%78,2), albüminürisi bulunmayanları 148'inde(%59,2) HbA1C yüksekliği saptandı ve albüminürisi bulunanlarda HbA1C yüksekliği daha fazla tespit edildi($p=0,001$). Albüminüri varlığına göre hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi($p=0,787$).

Hastaların sigara kullanım durumuna göre dağılımı Şekil 27'de gösterilmiştir.



Şekil 27. Hastaların Sigara Kullanım Durumuna Göre Dağılımı

Hastaların 94'ü(%26,8) sigara kullanmaktayken, 257'si(%73,2) sigara kullanmamaktaydı. Erkeklerin 75'i(%52,1), kadınların 19'u(%9,2) sigara kullanmaktaydı ve erkek hastalarda sigara

kullanımı, kadın hastalara göre anlamlı düzeyde yüksekti($p=0,000$). Tip 1 diyabetlilerin 7'si(%28,0), tip 2 diyabetlilerin 87'si(%26,7) sigara kullanmaktaydı ve diyabet tipine göre hastaların sigara kullanım sıklığı anlamlı düzeyde farklı değildi($p=0,886$). Sigara kullananlarda HbA1C ortalaması $8,6\pm 2,4$ (En düşük=4,9, En yüksek=15,1) iken, sigara kullanmayanlarda HbA1C ortalaması $8,1\pm 1,8$ (En düşük=5,0 En yüksek=15,9) tespit edildi ve sigara kullananlarda HbA1C ortalaması kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti($p=0,018$).

Araştırmaya dahil edilen hastaların kullandığı antidiyabetik ilaçlara göre dağılımı Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Kullandığı Antidiyabetik İlaçlara Göre Dağılımı

İlaç Kullanımı	Sayı(n)	Yüzde(%)
İlaçsız	3	0,9
Tek İlaç Kullanımı	51	14,5
İkili İlaç Kullanımı	57	16,2
Üçlü İlaç Kullanımı	46	13,1
Dörtlü İlaç Kullanımı	21	6,0
İnsülin Kullanımı	173	49,3
Total	351	100,0

Hastaların 175'i(%49,8) oral antidiyabetik kullanırken, 36'sı(%10,2) sadece insülin 137'si(%39,0) insülin ve oral andiyabetik birlikte kullanmaktaydı. Cinsiyete göre kullanılan ilaç dağılımı arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi($p=0,768$). Erkeklerin 75'i(%52,1) oral antidiyabetik, 68'i(%47,2) insülin kullanmakta iken 1'i(%0,7) ilaç kullanmamaktaydı. Kadınların 105'i(%50,7) insülin, 100'ü(%48,3) oral antidiyabetik kullanırken, 2'si de(%1,0) ilaç kullanmamaktaydı. Diyabet tipine göre kullanılan ilaç dağılımı arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edildi($p=0,000$). Tip 1 diyabetli hastaların tamamı(%100, $n=25$) insülin kullanırken, tip 2 diyabetli hastaların 175'i(%53,7) oral antidiyabetik, 148'i(%45,4) insülin kullanmakta olup 3'ü(%0,9) ilaç kullanmamaktaydı. Hastaların 51'i(%14,5) tekli, 57'si(%16,2) ikili, 46'sı(%13,1), 21'i(%6,0) dörtlü oral antidiyabetik kullanmaktaydı. 3(%0,9) hasta ise diyabeti bulunmasına rağmen antidiyabetik kullanmamaktaydı.

Tip 2 diyabetli hastaların 292'si(%89,5) metformin (bunlardan 144'ü(%43,6) kombinasyonsuz metformin, 132'si(%40,4) gliptin+metformin, 16'sı(%4,9) glitazon+metformin kombinasyonu), 178'i(%54,6) DPP-4 inhibitörü(132'si(%40,4) gliptin+metformin, 46'sı(%14,1)

kombinasyonsuz DPP-4 inhibitörü), 24'ü(%7,3) glitazon(16'sı(%4,9) glitazon+metformin, 8'i(%3,2) kombinasyonsuz glitazon), 72'si(%22,1) sülfanilüre, 27'si(%8,3) glinid, 54'ü(%16,0) gliflozin, 13'ü(%4,0) GLP-1 analogu kullanmaktaydı.

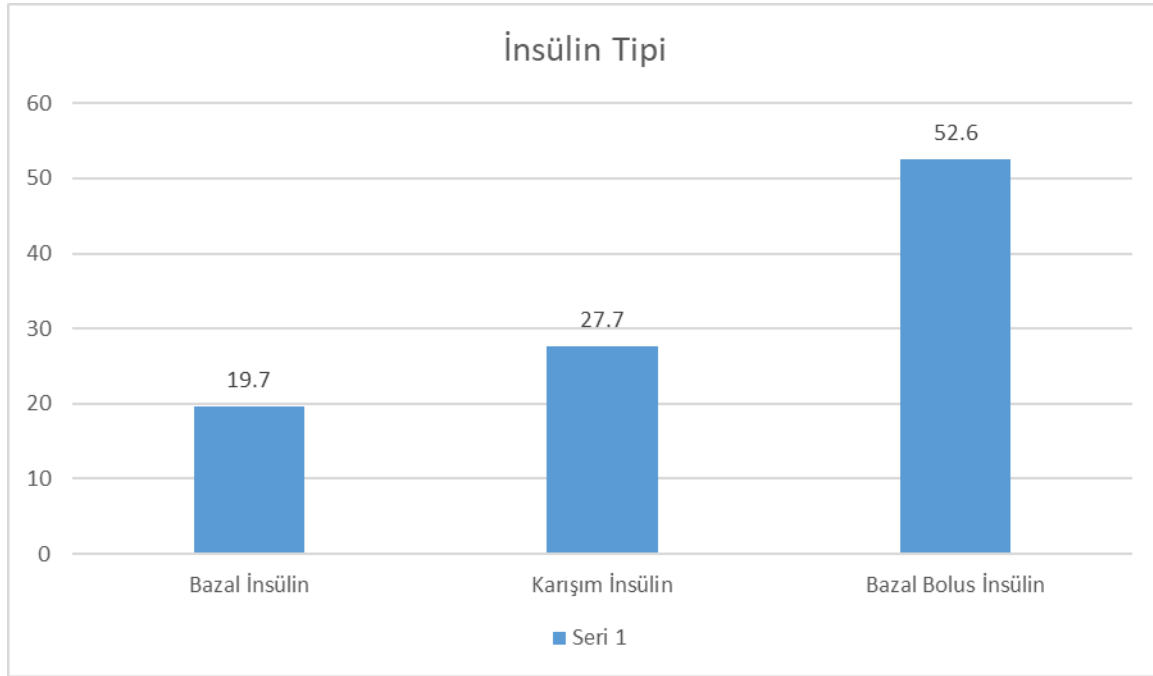
Oral antidiyabetiklerden tek ilaç kullanan hastalardan 43'ü(%84) metformin, 6'sı(%11,7) glinid, 2'si(%3,9) DPP-4 inhibitörü kullanmaktaydı.

Oral antidiyabetiklerden ikili ilaç kullanan hastalardan 25'i(%43,8) metformin ve DPP-4 inhibitörü; 14'ü(%24,5) metformin ve sulfonilüre; 5'i(%8,7) metformin ve glinid; 3'ü(%5,2) metformin ve gliflozin; 2'si(%3,5) glinid ve DPP-4 inhibitörü; 1'i(%1,7) DPP-4 inhibitörü ve sulfonilüre; 1'i(%1,7) glinid ve gliflozin; 1'i(%1,7) metformin ve glitazon kullanmaktadır.

Oral antidiyabetiklerden dörtlü ilaç kullanan hastalardan 15'i(%71,4) sulfonilüre, glinid, metformin ve DPP-4 inhibitörü kombinasyonunu kullanırken; 1'i(%4,7) metformin, glitazon, glinid, gliflozin; 1'i(%4,7) metformin, gliptin, sulfonilüre, glitazon; 1'i(%4,7) metformin, glitazon, sulfonilüre, gliflozin; 1'i(%4,7) metformin, glinid, DPP-4 inhibitörü, gliflozin; 1'i(%4,7) metformin, DPP-4 inhibitörü, glitazon, glinid; 1'i(%4,7) metformin, glitazon, DPP-4 inhibitörü, gliflozin kombinasyonu kullanmaktadır.

Oral antidiyabetiklerden üçlü ilaç kullanan hastalardan 26'sı(%58,6) metformin, DPP-4 inhibitörü, sulfonilüre; 8'i(%17,3) metformin, DPP-4 inhibitörü, glitazon; 4'ü(%8,6) metformin, DPP-4 inhibitörü, gliflozin; 2'si(%4,3) metformin, DPP-4 inhibitörü, glinid; 1'i(%2,1) metformin, sulfonilüre, gliflozin; 1'i(%2,1) metformin, glitazon, glinid; 1'i(%2,1) metformin, glitazon, sulfonilüre; 1'i(%2,1) metformin, glinid, gliflozin; 1'i(%2,1) glitazon, DPP-4 inhibitörü, gliflozin kullanmaktadır.

Kullanılan insülin tipine göre hastaların dağılımı Şekil 28'de gösterilmiştir.



Şekil 28. Kullanılan İnsülin Tipine Göre Hastaların Dağılımı

İnsülin kullanan hastaların 91'i(%52,6) bazal bolus insülin, 48'i(%27,7) karışım insülin, 34'ü de(%19,7) bazal insülin kullanmaktaydı.

Tip 2 diyabetli hastalar arasında insulın kullanan hastaların 66'sı(%44,5) bazal bolus,48'i(%32,4) karışım insulın,34'ü(%22,9) ise bazal insulın kullanmaktaydı.

Kullanılan tedaviye göre HbA1C değerlerinin hedef değerlerde olma durumlarının dağılımı Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Kullanılan Tedaviye Göre HbA1C Değerlerinin Hedef Değerlerde Olma Durumlarının Dağılımı

İlaç Kullanımı	HbA1C			
	Hedef Değer		Yüksek	
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
İlaçsız	3	100,0%	0	0,0%
Tek İlaç Kullanımı	45	88,2%	6	11,8%
İkili İlaç Kullanımı	25	43,9%	32	56,1%
Üçlü İlaç Kullanımı	15	32,6%	31	67,4%
Dörtlü İlaç Kullanımı	7	33,3%	14	66,7%
Bazal İnsülin Kullanımı	11	32,4%	23	67,6%
Karışım İnsülin Kullanımı	10	20,8%	38	79,2%
Bazal Bolus İnsülin Kullanımı	8	8,8%	83	91,2%
Yalnızca metformin Kullanımı	40	93,0%	3	7,0%
Yalnızca metformin ve DPP4	12	48,0%	13	52,0%
Yalnızca metformin ve Glitazon	1	100,0%	0	0,0%
Pioglitazon	2	25,0%	6	75,0%
Sülfanilüre	21	29,2%	51	70,8%
Glinid	11	40,7%	16	59,3%
Glifilozin	13	24,1%	41	75,9%
GLP1 Analogu	7	53,8%	6	46,2%

Hastalardan tek ilaç kullananların 45'i(%88,2), ikili ilaç kullananların 25'i(%43,9), üçlü ilaç kullananların 15'i(%32,6), dörtlü ilaç kullananların 7'si(%33,3), bazal insülin kullananların 11'i(%32,4), karışım insülin kullananların 10'u(%20,8), bazal bolus insülin kullananların 8'i(%8,8), yalnızca metformin kullananların 40'ı(%93,0), yalnızca metformin ve DPP4 inhibitörü kullananların 12'si(%48), yalnızca metformin ve pioglitazon kullananların 1'i(%100), pioglitazon kullananların 2'si(%25,0), sülfanilüre kullananların 21'i(%29,2), glinid kullananların 11'i(%40,7), glifilozin kullananların 13'ü(%24,1) ve GLP1 analogu kullananların 7'si(%53,8) HbA1C açısından hedef değerlerdeydi.

Kullanılan tedaviye göre açlık kan glukozu değerlerinin hedef değerlerde olma durumlarının dağılımı Tablo 15'de gösterilmiştir.

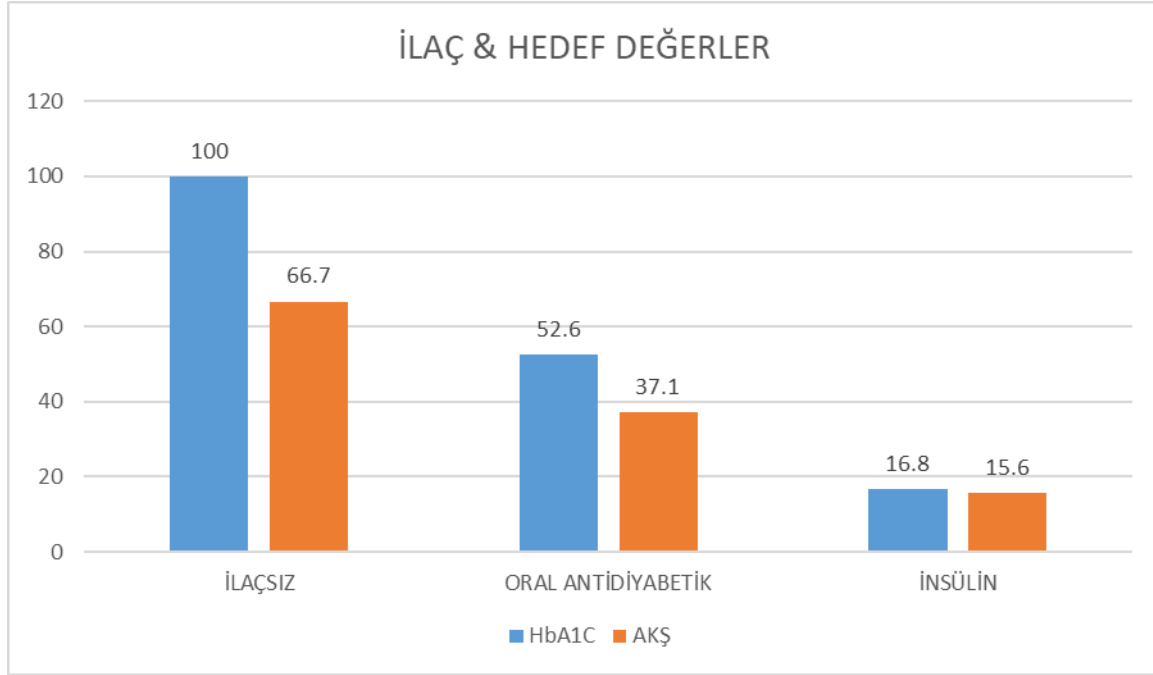
Tablo 16. Kullanılan Tedaviye Göre Açlık Kan Glukozu Değerlerinin Hedef Değerlerde Olma Durumlarının Dağılımı

İlaç Kullanımı	Açlık Glukoz Değeri					
	Düşük		Hedef Değer		Yüksek	
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
İlaçsız	0	0,0%	2	66,7%	1	33,3%
Tek İlaç Kullanımı	1	2,0%	33	64,7%	17	33,3%
İkili İlaç Kullanımı	1	1,8%	19	33,3%	37	64,9%
Üçlü İlaç Kullanımı	0	0,0%	9	19,6%	37	80,4%
Dörtlü İlaç Kullanımı	0	0,0%	4	19,0%	17	81,0%
Bazal İnsülin Kullanımı	0	0,0%	11	32,4%	23	67,6%
Karışım İnsülin Kullanımı	1	2,1%	6	12,5%	41	85,4%
Bazal Bolus İnsülin Kullanımı	1	1,1%	10	11,0%	80	87,9%
Yalnızca Metformin Kullanımı	1	2,3%	29	67,4%	13	30,3
Yalnızca Metformin ve DPP4	0	0,0%	10	40,0%	15	60,0%
Yalnızca Metformin ve Pioglitazon	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%
Pioglitazon	0	0,0%	1	12,5%	7	87,5%
Sülfanilüre	1	1,4%	17	23,6%	54	75,0%
Glinid	0	0,0%	5	18,5%	22	81,5%
Glifilozin	0	0,0%	10	18,5%	44	81,5%
GLP1 Analogu	0	0,0%	4	30,8%	9	69,2%

Hastalardan tek ilaç kullananların 33'ü(%64,7), ikili ilaç kullananların 19'u(%33,3), üçlü ilaç kullananların 9'u(%19,6), dörtlü ilaç kullananların 4'ü(%19,0), bazal insülin kullananların 11'i(%32,4), karışım insülin kullananların 6'sı(%12,5), bazal bolus insülin kullananların 10'u(%11,0), yalnızca metformin kullananların 29'u(%67,4), yalnızca metformin ve DPP4 inhibitörü kullananların 10'u(%40), yalnızca metformin ve pioglitazon kullananların

1'i(%100), pioglitazon kullananların 1'i(%12,5), sülfanilüre kullananların 17'si(%23,6), glinid kullananların 5'i(%18,5), gliflozin kullananların 10'u(%18,5) ve GLP1 analogu kullananların 4'ü(%30,8) açlık kan glukozu açısından hedef değerlerdedi.

Kullanılan tedaviye göre HbA1C ve açlık kan glukozu değerlerinin hedef değerlerde olma durumlarının dağılımı Şekil 29'da gösterilmiştir.



Şekil 29. Kullanılan Tedaviye Göre HbA1C ve Açlık Kan Glukozu Değerlerinin Hedef Değerlerde Olma Durumlarının Dağılımı

Kullanılan tedaviye göre HbA1C ve açlık kan glukozu değerlerinin hedef değerlerde olma durumlarının dağılımı arasında anlamlı düzeyde fark tespit edildi(Sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,000$). İlaçsız bireylerin tamamının($n=3$), oral antidiyabetik kullananların 92'sinin(%52,6), insülin kullananların 29'unun(%16,8) HbA1C değerleri hedef aralıkta tespit edildi. İlaçsız bireylerin 2'sinin(%66,7), oral antidiyabetik kullananların 65'inin(%37,1), insülin kullananların 27'sinin(%15,6) açlık kan glukozu değerleri hedef aralıkta tespit edildi.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diabetes Mellitus, hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden kronik ve progresif bir metabolizma hastalığıdır. Pankreastan insülin salınımının mutlak ya da göreceli yetersizliği ve/veya insüline periferik dokuların direnci sonucu gelişen bu hastalığın etyopatogenezi ve klinik seyri heterojen özelliktedir(96). DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. Üstelik DM'a ölüm raporları içerisinde yer verilemediğinden mortaliteye etkisi olduğundan daha az hesaplanmaktadır. Birçok farklı popülasyonda; sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır(97). 2013 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli birey sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. 2013 yılında tüm dünyada 5,1 milyon insanın diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği rapor edilmiştir. Bu ölümlerin yaklaşık yarısı 60 yaş ve altı hastalarda görülmektedir ki bu oran az gelişmiş bölgelerde %75'e kadar çıkmaktadır(14). Ülkemizde ise İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı'nın saha işbirliği ile 2010 yılında gerçekleştirilen 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)'ye göre 1998'de %7 olan erişkin diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Bu oran tüm öngörülerin çok üzerinde çıkmıştır. Bu sonuçlar diabetes mellitusun önümüzdeki yıllarda ülkemizde çok daha öncelikli bir sağlık sorunu olacağını ortaya koymaktadır. Ayrıca TURDEP-II çalışmasına göre Gaziantep ili diyabet prevalansının %15 üzerinde olduğu iller arasında bulunmuştur(16). Araştırmalarda Gaziantep ilinin diyabet sıklığı açısından önde gelen illerden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle araştırmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniğine başvuran diyabetli hastaların demografik özelliklerinin tespiti, komplikasyon oranları ve glisemik kontrol hedeflerine ulaşma oranlarının karşılaştırılması; böylece tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından etyopatogenezi ve tedavi stratejilerin belirlenmesi göz önüne alınarak diabetes mellitus, tip 1, tip 2, diğer spesifik tipler ve gestasyonel olmak üzere 4 ana grup şeklinde sınıflanmıştır(98). Diyabet hastalarının %5-10'unda görülen Tip 1 diyabet beta hücre harabiyetine bağlı olarak gelişen insülin eksikliğinin sebep olduğu hiperglisemi ve ketoasidoz ile seyreden klinik tablodur(99). Ülkemizde de tip 1 diyabetliler tüm diyabetiklerin %10'unu oluşturmaktadır(100). Geçmişte 'insüline bağımlı olmayan diyabet' veya 'erişkin diyabet' olarak da isimlendirilen Tip 2 diyabet ise tüm diyabet olgularının

%90'dan fazlasını oluşturmaktadır ve en yaygın görülen diyabet formudur(99). Baba'nın araştırmasında hastaların %6,4'ü Tip 1 diyabetli iken %93,6'sı Tip 2 diyabetli olarak tespit edilmiştir(101). Altındaş ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı 500 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %3,0'ünün Tip 1 ve %97,0'sinin Tip 2 diyabet olduğu saptanmıştır(102). Diğer bir çalışmada da 230 hastanın %7,4'ü Tip 1 ve %92,6'sı Tip 2 diyabet hastası olduğu belirlenmiştir(103). Araştırmamızda ise hastaların %7,1'i tip 1, %92,9'u tip 2 diyabetli hastalardan oluşmaktaydı. Farklı araştırmalarda hastaların %3,0-10,0 arasında tip 1, %90,0-97,0 arasında da tip 2 diyabetlilerden oluştuğu gözlenmekte olup araştırma sonuçlarımızın da bu literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar yapılan çalışmaların toplum tabanlı olmaması dolayısıyla Tip 1 ve Tip 2 dağılımlarının toplumu yansıtmamasından kaynaklanıyor olabilir. Araştırmamıza çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran hastaların dahil edilmesi halinde, tip 1 diyabetli hasta oranının daha yüksek çıkacağı düşünülmektedir.

Tip 1 diyabet insidansı, doğumdan sonraki ilk 6 ayda nadir olup dokuzuncu aydan sonra giderek artar. 11-13 yaş arasında en yüksek noktaya ulaşır ve 30 yaş üzerinde nadir görülür. Tip 2 diyabet ise çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar(104). Bir araştırmada diyabetik hastaların yaş ortalaması $57,55 \pm 9,61$ olarak tespit edilmiştir(105). Baba'nın araştırmasında diyabetli hastaların en genci 17, en yaşlısı 92 yaşında olup başvuranların ortalama yaşı 56,5 olarak bulunmuştur(154). Özşaraç İç'in araştırmasında hastaların yaşı 33-84 arasında olup ortalama yaş $55,7 \pm 11,4$ idi(106). Erdem'in araştırmasında olguların yaş ortalaması $53,11 \pm 1,9$ olarak gözlemlenmiştir(107). Üzel'in araştırmasında ise hastaların yaş ortalaması $57,5 \pm 9,6$ olarak hesaplanmıştır(108). Bizim araştırmamızda da literatürle uyumlu olarak diyabetli hastaların yaş ortalaması $53,4 \pm 12,6$ bulunmuş olup tip 2 diyabetli hastaların yaş ortalaması tip 1 diyabetli hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir.

Bazı çalışmalarda tip 1 diyabet insidansının erkek çocuklarda daha fazla olduğunun bildirilmesine rağmen başka çalışmalarda ise her iki cins arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir(109,110). Tip 2 diyabet ise gelişmekte olan toplumlarda hastalık kadınlarda daha sık görüldüğü halde gelişmiş toplumların çoğunda cinsiyet farkı bildirilmemiştir(111). Başka bir araştırmada diabetes mellitusun tüm toplumlarda her iki cinsiyeti eşit oranda etkilediği belirtilmiştir(105). Pollak'ın araştırmasında ise tip 2 DM'de çoğunlukla kadın hastaların bulunduğu saptanmıştır(112). Baba'nın araştırmasında hastaların %58,8'i kadın, %41,2'si erkek olarak tespit edilmiştir(101). Tip 2 diyabetli hastalarla yapılan bir diğer araştırmada hastaların 43'ü erkek 57'si kadındı(107). Üzel'in araştırmasında hastaların %53,3'ü kadın, %46,7'si de

erkekti(108). Bizim araştırmamızda ise tip 1 diyabette erkek, tip 2 diyabette kadın oranının daha yüksek olduğu ancak cinsiyete göre gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmediği saptanmıştır.

Normal yetişkin hemoglobini yaklaşık %97 hemoglobin A (HbA1), %2,5 HbA2 ve %0,5 HbF'den oluşur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğrar. HbA1'in P-zincirinin N-terminal (valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [- (1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından HbA1c olarak tanımlanmıştır. HbA1c kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA1 'in %80'ni oluşturur(113). HbA1c'nin 6,5 ve üzerinde olması diyabet için tanı koydurucudur. Amerikan Diyabet Birliği kılavuzunda tanı konulduktan sonra glisemik kontrolün veya takibin 3 ay aralıklarla yapılması ve hedef HbA1C değerine ulaşılamayan hastalarda tedavinin yoğunlaştırılması önerilmektedir(94).Oğuz ve arkadaşları tarafından 2008 yılında Türkiye genelinde 44 merkezde 2358 diyabetli erişkin hasta üzerinde yapılan DİKONT çalışmasının sonucuna göre hastaların HbA1C ortalaması %8,0 saptanmış ve ayrıca hastaların yalnızca %36'sı hedef HbA1C yüzdesinde(<%7) olduğu saptanmıştır(171).Yine 2014 yılında yapılan SOLVE global gözlemsel çalışma da içinde Türkiye'nin de bulunduğu 10 ülkeden 17633 katılımcı ile yapılan çalışmada Türkiye'deki 2395 hastanın HbA1C ortalaması 9,8 olarak bulunmuştur(172). 2012 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise ortalama HbA1C seviyesi 8,6 olarak saptanmıştır(28).Uluslararası diyabet tedavi pratikleri kayıt alışması(IDMPS)'nin 5.dönem sonuçlarına göre 966 yetişkin diyabet hastası üzerinde yapılan çalışmada tip 1 diyabet hastalarının HbA1C ortalaması %8,8;tip 2 dyabet hastalarının ortalaması ise %8,6 olarak saptandı.Bu hastaların hedef HbA1C düzeyine ulaşma oranı ise tip 1 diyabetlilerde %26,5;tip 2 diyabetlilerde ise %28,1'di(173).A.Sönmez ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı 37 ilden 5211 yetişkin diyabetli hasta üzerinde yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli hastaların HbA1C ortalaması %8,6 tip 2 diyabetlilerin ise %7,7 saptanmıştır.Ayrıca bu hastaların tedavi altındaki hedef HbA1C 'ye ulaşma oranları ise tip 1 diyabetlilerde %15,3;tip 2 diyabetlilerde ise %40,2'dir(174).2018 de yayınlanan DİSCOVER çalışmasında ise Türkiye'de toplam 18 merkezden 536 diyabetli hasta katılmıştır ve ortalama HbA1C değeri %8,8 saptanmıştır.Tedavi altındaki hastaların hedef HbA1C değerine ulaşma yüzdesi ise %11,7 dir(175).Baba'nın araştırmasında Tip 1 diyabet tanılı hastanın ortalama HbA1c değeri %9,3, Tip 2 diyabet tanılı hastanın ise ortalama HbA1c değeri %8,1 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (p<0,001). Tüm hastalardan HbA1c değeri %7,0 ve altı olan %37,8 olup bu hastalar HbA1c değeri hedef aralıkta olan hastalardır(101).Özsara İç'in araştırmasında

diyabetik hasta grubunun HbA1c ortalaması $9,7 \pm 2,5$ olarak saptanmıştır(106).2001 yılında Gaziantep'te yine bizim çalışmamızla aynı merkez olan Gaziantep Üniversite'sinden 239 diyabetli hasta üzerinde Araz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların HbA1C'si $9,5$ olarak saptanmıştır(177). Bizim araştırmamızda da Tip 1 diyabetli hastaların HbA1C ortalaması $9,4 \pm 2,3$ iken Tip 2 diyabetli hastalarda aynı ortalama $8,1 \pm 1,9$ olarak hesaplanmış ve anlamlı düzeyde tip 1 diyabette daha yüksek bulunmuştur. Tip 1 diyabet hastalarının %8'i, tip 2 diyabet hastalarının %37,4'ü hedef HbA1C yüzdesindeydi. Toplam hastalara baktığımızda ise hastaların yalnızca %35,3'ünün hedef HbA1C yüzdesinde (<7) olduğu saptanmıştır. Aradan geçen 17 yılda aynı ilde yapılan iki çalışma kıyaslandığında HbA1C oranında yaklaşık %2'lik bir düşüş olmuştur. Bu geçen 17 yılda hastalarda insülin kullanımının artması ve yeni çıkan oral antidiyabetiklerin kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür.

En az 8 saatlik açlığı takiben plazma glukoz düzeyinin ölçülmesi halen diyabet tanısında kabul gören ve pahalı olmayan yaklaşımdır. APG düzeyi 126 mg/dL veya üzerinde ise diyabet tanısı konulur(114). Üzel'in araştırmasında diyabetli hastaların ortalama açlık kan şekeri değerleri $207,6 \pm 77,6$ mg/dl olarak saptanmıştır(108). Baba'nın araştırmasında hastalarda açlık kan şekeri hedef aralıkta olan hasta oranı %45,2 olarak tespit edilmiştir(101). Bizim araştırmamızda ise açlık kan şekeri ortalaması $181,1 \pm 79,8$ mg/dl olup, hedef aralıkta olan hasta oranı %26,8 olarak tespit edilmiştir. Oranın düşük olması farklı coğrafyalardaki yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Diyabette trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL kolesterol oranı artışı ile karakterize bir dislipidemi görülür(121). Tip 2 diyabetli hastalarda dislipidemi çok yaygın olarak görülmektedir. Dislipidemi tanı anında veya prediyabetik dönemde dahi var olan bir durumdur. Diyabet hastalarının yaklaşık %40,0-97,0'sinde bir veya daha fazla lipid bozukluğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabette insülin direnci dislipidemi oluşumunun temel sorumlusudur ve dislipidemi lipoproteinlerin kantitatif ve nitelleyici özelliklerinin bozulması ve lipoprotein metabolizmasının etkilenmesi ile karakterizedir (108,119,122-124). Türkiye de 18 merkezden toplam 536 hastanın katıldığı 2018 de yayınlanan DISCOVER çalışmasında ortalama LDL değeri 131,4 saptanmıştır. Hastalarda hedef LDL düzeyine ulaşan hasta oranı %21,2 saptandı(175). A.Sönmez ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı 37 ilden 5211 yetişkin diyabetli hasta üzerinde yaptığı çalışmada toplam hastaların %96'sında LDL yüksekliği saptanmıştır. Bu hastaların %37,8'i statin türevi ilaç kullanmaktadır, ilaç kullanan hastaların ise %45'i LDL açısından hedef değerdedir(174). Oğuz ve arkadaşlarının 2008 yılında 2358 diyabetli hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların %76,9'u dislipidemik saptandı. Ayrıca hastaların

%50,3'ünde total kolesterol yüksekliği,%55,3'ünde trigliserit yüksekliği,%55'inde HDL düşüklüğü saptandı(171). Bizim araştırmamızda ise dislipidemi oranı %94 ile diğer araştırmalarla uyumlu olarak bulunmuştur. Baba'nın araştırmasında hastaların %34,0'ında HDL, %46,4'ünde trigliserit, %66,8'inde LDL'nin hedef aralıkta olmadığı tespit edilmiştir(101).2008 yılında yapılan başka bir araştırmada Trabzon'da birinci basamak sağlık merkezinde yapılan çalışmada diyabetli hastalarda LDL Kolesterol düzeyi hedefte olmayan hasta oranı %76,4 olarak saptanmıştır(125). Bizim araştırmamızda ise hastaların %51,6'sında HDL, %66,1'inde trigliserit, %89,5'inde LDL'nin hedef aralıkta olmadığı saptanmıştır. Baba'nın araştırmasında hastaların %40,0'ı bizim araştırmamızda da %40,5'i antihiperlipidemik tedavi almaktaydı(101). Bizim çalışmamızda diyabetik bireylerde dislipidemiye yeteri kadar tedavi edemediğimizi gözledik. Statin türevi ilaç kullanan bireylerin %92,2'sinde LDL düzeyleri, fibrat türevi ilaç kullanan bireylerin %91,3'ünde trigliserit düzeyleri yüksek tespit edilmiştir. Bunun nedenlerinden birisi olarak da hastalarımızın sosyal medya ve televizyonlarda yayınlanan özellikle kolesterol ilacı kullanımının gereksiz olduğu yönündeki söylemlerden dolayı olduğu düşünülmüştür.Ayrıca bu hastalarımıza tedavisi önerilmesine rağmen bu yüksekliğin, yetersiz takip, düzensiz ilaç kullanımı, tedavi uyum sorunları, sedanter yaşam ve obezitenin halen bir sorun olarak karşımızda durmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hipertansiyon, sık rastlanan kronik bir hastalık olup ulusal çapta yapılmış üç büyük çalışmaya göre genel hipertansiyon prevalansı %31,8 ile %41,7 arasında değiştiği bulunmuştur(115-117).2008 yılında ülkemizde Oğuz A. ve arkadaşları tarafından 2358 diyabetli hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların %88,3 'ünde hipertansiyon saptanmıştır(171). Türkiye de 18 merkezden toplam 536 hastanın katıldığı 2018 de yayınlanan DISCOVER çalışmasında ortalama sistolik kan basıncı 131,6 mmHg saptandı.Hedef sistolik kan basıncına ulaşma oranı %62,5 olarak bulundu.A.Sönmez ve arkadaşlarının yakın zamanda ülkemizde yaptığı 37 ilden 5211 yetişkin diyabetli hasta üzerinde yaptığı çalışmada tüm hastaların %64'ünde hipertansiyon saptanmıştır.Bu hastalarında %86,8'i ilaç kullanmaktaydı ve hedef kan basıncına ulaşma oranı %64,3'idi(174). Üzel'in araştırmasında diyabetik hastaların %53,3'ünde ek hastalık olarak hipertansiyon saptanmıştır(108).Bizim araştırmamızda tip 2 diyabetli hastalarda %38,7 oranında hipertansiyon varlığı saptanırken, tip 1 diyabetli hastalarda hipertansiyon varlığına rastlanmamıştır.Araştırmamızda hipertansiyonu olan hastaların %92,9'u antihipertansif tedavi almaktaydı. Hindistan' da 2016 yılında yapılmış olan çalışmada hedef kan basıncı değerine ulaşma oranı %30,7 olarak saptanmıştır (120). Araştırmamızda ise hipertansiyonu olan bireylerin %47,6'sının tansiyonu hedef aralıkta bulunmuştur. Görüldüğü

üzere diyabet tanısı olan popülasyonda hipertansif hasta oranı oldukça yüksektir. Bizim araştırmamızda benzer araştırmalara göre bu oran daha düşük bulunmuş ve hedef tansiyon aralığında bulunma oranı daha yüksek tespit edilmiştir. Bu düşük oran merkezimizin üçüncü basamak hastane olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca hipertansiyonu olan hastaların çoğu antihipertansif tedavi alıyordu ve ilaç uyumları iyi saptandı.

Diyabete bağlı komplikasyonlar akut ve kronik olmak üzere iki türdür. Akut (metabolik) komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar non-ketotik koma laktik asidoz, hipoglisemi koması şeklindedir. Kronik komplikasyonlar da makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalığı makrovasküler; diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati belli başlı mikrovasküler komplikasyonlardır(126). Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak olarak gelişirler. Ateroskleroz diyabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar daha süratli ve agresif ilerler. Tip 2 Diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %60'ı koroner kalp hastalığındandır(118, 127). Ateroskleroz gelişmiş toplumlarda görülen morbidite ve mortalitenin ana nedeni olarak önemini korumaktadır(128). Framingham çalışması aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat arttığını göstermiştir (129). Başka bir araştırmada koroner arter hastalığı prevalansının diyabetli erişkinlerde %55,0 genel popülasyonda ise %2,0-4,0 arasında olduğu belirtilmiştir(130). Bu yüzden yeni tanı Tip 2 diyabette erken ve yoğun glisemik kontrolün uzun dönemde kardiyovasküler hastalık riskini azalttığına dair kanıtlar vardır (99). Bizim araştırmamızda hastaların %20,2'sinde KAH saptandı. Bu oran literatürdeki oranlardan düşük olduğu görülmektedir. Çünkü bu çalışma koroner arter sıklığını ölçmeye yönelik bir çalışma değildir. KAH açısından hastalar özgeçmiş olarak sorgulandı ve klinik olarak EKG ile değerlendirildi. Bu yüzden diğer çalışmalara kıyasla bizim çalışmamızda oran daha düşük saptandı. Çok uluslu bir çalışmada ASKH Tip 1 diyabette %20, Tip 2'de ise %25-45 arasında değişen oranlarda saptanmıştır(131). Bizim araştırmamızda da literatürle uyumlu olarak tip 2 diyabette KAH tip 1'e göre daha yüksek oranda saptandı. Baba'nın araştırmasında ASKH olan ve olmayan hastaların HbA1c ortalamaları araştırmamızda olduğu gibi anlamlı düzeyde farklı olmadığı tespit edilmiştir(101).

Diğer makrovasküler komplikasyonlarımızdan biri de serebrovasküler hastalıklardır. Diyabetli hastalarda inme riskindeki artış, yaş ve kan basıncından bağımsızdır. Diyabetik hastalarda azalmış insülin salınımı, ateroskleroz riskini artırmakta ve serebral küçük damarlarda

oklüzyonlara yol açmaktadır (132). Ancak bizim araştırmamızda serebrovasküler hastalık varlığı değerlendirilmemiştir.

Diyabetik nefropati, artmış idrar albümin atılımı ve/veya sürekli azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile karakterize bir hastalıktır. (151). Mikrovasküler komplikasyonlardan diyabetik nefropati diyabetin önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) en sık nedenidir (152). Diyabet tanısı alan bir hastanın normoalbuminüriden mikroalbuminüriye, mikroalbuminüriden diabetik nefropatiye, nefropatiden son dönem böbrek yetmezliğine yıllık ilerleme hızı sırasıyla; % 2,0, % 2,8 ve % 2,3'dür (153). Ülkemizde 1995-1999 yıllarında yeni saptanan kronik böbrek yetmezliği hastalarının %14-18'inde DN belirlenmiştir. Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin 1991-1993 yılları verilerine göre ise diyabetik nefropati sıklığı yaklaşık % 5 iken bu oranın 2009 yılı kayıtlarına göre SDBY olgularının etiyolojik dağılımlarına bakıldığında DN oranının %35'e ulaştığı belirlenmiştir (154). Çapoğlu ve arkadaşlarının 1990-1999 yılları arasında yaptığı çalışmada Tip 1 diyabetli hastaların %10,3'ünde ve Tip 2 diyabetli hastaların %23,6'sında diyabetik nefropati saptanmıştır (155). DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular risk) çalışmada, mikroalbuminüri %19,1 olarak saptanmıştır (156). Diyabetik nefropatinin kümülatif insidansı hem tip 1 hem de tip 2 diyabette birbirine benzemektedir. Tip 1 diyabetik hastaların yaklaşık olarak %30-40'ında tanıdan ortalama 20 yıl sonra nefropati ortaya çıkmakta ve bu hastaların çoğunluğunda klinik nefropati geliştikten sonraki 10 yıl içerisinde böbrek yetmezliği ile sonlanmaktadır. Toplum çalışmalarında, tip 2 diyabetli hastalarda nefropati prevelansının tanı sırasında %5-10, diyabet yaşı 20 olduğunda ise %25-60 olduğunu göstermektedir (157-159). Araz ve arkadaşlarının Gaziantep'te 200 tane tip 2 diyabet hastası üzerinde yaptığı çalışmada diyabetik nefropati sıklığı %37,5 olarak saptanmıştır(138). Baba'nın araştırmasında hastaların %35,2'sinde albüminüri saptanmıştır. Albüminürisi olan hastaların HbA1c ortalaması albüminürisi olmayan hastalardan yüksek saptanmıştır(101). Diyabetik nefropati tip 2 diyabete göre tip 1 diyabette daha sık ve daha ciddi bir sorun olarak görülmektedir(160). Kanada ve İngiltere'de SDBY olan hastaların yaklaşık %25'i, Amerika'da %40'ından fazlası diyabetiktir(62). Tip 1 diyabet tanısı alan hastalarda 10 yıl içerisinde %25,7 ve 19 yıl içerisinde %50,7 gibi yüksek oranlarda mikroalbuminüri geliştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(161). Ülkemizde de 2010 Türk Nefroloji Derneği verilerine göre (sekonder hipertansiyon göz önüne alınınca) diyabetik nefropati %32,7'lik oranla SDBY etyolojisinde birinci sırada yer almaktadır(162). 2001 yılında Gaziantep'te yine bizim çalışmamızla aynı merkez olan Gaziantep Üniversite'sinden 239

diyabetli hasta üzerinde Araz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların %48,5'inde diyabetik nefropati saptanmıştır(177). Bizim araştırmamızda hastaların %28,8'inde albüminüri saptanmış olup %22,8'i mikroalbüminüri, %6,0'ı da makroalbüminüri seviyesindeydi. Diyabet tipine göre albüminüri varlığı arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, diyabetin başlama yaşı, hastalığın süresi, glisemik kontrol bozukluğu, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyetdeki yüksek protein, albuminüri varlığı, sigara kullanımı nefropati gelişiminde ve prognozda kötü etkilidir (153,163). Bizim araştırmamızda ise albüminüri varlığına göre hiperlipidemi, sigara kullanımı, hipertansiyon varlığının albüminüri varlığını etkilemediği sadece HbA1C yüksekliği albüminürisi bulunan grupta daha fazlaydı. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Tip 2 DM'e tanı konulduğunda ve Tip 1 DM'e tanıkönulduktan 5 yıl sonra mikroalbüminüri taraması yapılması; sonra yılda 1 kez taramaya devam edilmesini önermektedir (164). Erken tanı konulduğu takdirde iyi glisemik kontrol, tedavi ve takiple kronik böbrek yetmezliğine gidiş engellenebilmektedir.

Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerde, yeni oluşan körlüklerin en önemli nedeni diyabetik retinopatidir. Hastalığın ilk iki dekatında, Tip 1 diyabetiklerin hemen hepsinde, Tip 2 diyabetiklerin de % 60'dan fazlasında retinopati vardır. Kötü glisemik kontrol, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir (118). Nonproliferatif retinopatili hastaların % 8-10'u 10 sene içerisinde proliferatif retinopatiye dönüşür. Proliferatif retinopatisi olan hastaların yarısı 5 yıl içerisinde körlüğe doğru giderler. Proliferatif retinopati insülin tedavisi alanlarda, almayanlara oranla daha sık görülür (145). Bizim araştırmamızda da insülin kullananlarda proliferatif retinopatisi olanların oranı oral antidiyabetik alanlara göre daha fazlaydı ancak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı. Buna karşılık gerek ülkemizden farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda, gerekse dünyada diyabetik retinopati sıklığı %20-50 arasında bildirilmektedir (138). Özaraç İç'in araştırmasında diyabetli hastaların % 39,5'inde ise retinopati mevcuttu(106). Baba'nın araştırmasında diyabetli hastaların %18,6'sında nonproliferatif retinopati, %10,6'sında proliferatif retinopati saptanmıştır(101). Bizim araştırmamızda hastaların %26,2'si nonproliferatif, %2,0'ı proliferatif olmak üzere toplamda %28,2'sinde retinopati teşhisi konulmuştur. Erken yaşta başlangıç, diyabet süresi, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon varlığı, nefropati varlığı, sigara kullanımı ve obezite varlığı retinopatiyi arttırmaktadır. 30 yaşından önce DM tanısı alan hastalarda 10 yıl içinde DR gelişme insidansı %50, 30 yıl içerisinde ise %90'dır. Tip 1 hastalarda, HbA1c değerlerinin % 9,1'den % 7,1'e düşürülmesi, 6,5 yıl içinde DR gelişme riskini

% 76 azaltmıştır. Ayrıca DR progresyon riskini % 54, PDR gelişme riskini % 47 azaltmıştır(146-150). Bizim araştırmamızda da ileri yaş, albüminüri varlığı, hiperlipidemikler, hipertansifler ve HbA1C'si yüksek olan hastalarda retinopati anlamlı düzeyde daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Sigara kullanımı ve cinsiyetin retinopati varlığını etkilemediği görülmüştür. Diyabetli bireylerin önemli bir komplikasyonu olan retinopati açısından göz dibi değerlendirilmeli ve daha sonra her diyabetli hastanın yılda bir retinopati taraması periyodik olarak tekrarlanmalıdır.

Diyabetik nöropati terimi, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik, somatik ya da otonom sinir tutulumlarını ifade eder. Diyabet tanısı konduğunda hastaların % 10'unda nöropati bulunurken diyabet yaşının artmasıyla, örneğin 20 yılın sonunda bu oran % 50 olmaktadır. Bir başka deyişle diyabetik nöropati diyabet yaşı ile birlikte görülme sıklığı artan bir komplikasyondur(133,134).

Diyabetik periferik nöropati, diyabetin en yaygın ve en sık özürllülüğe neden olan komplikasyonudur. Dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde nöropatinin en yaygın formudur(135). Gaziantep'te yeni tanı tip 2 diyabetiklerde dahi nöropati sıklığı %36'ya ulaşmaktadır(136). Pirart'ın 1947-1973 yılları arasında yaptığı prospektif çalışmada; diyabet saptandığı zamanki nöropati prevalansı %7,5, diyabet tanısı konulduktan 25 yıl sonraki prevalansı ise yaklaşık %50'dir(137). Özaraç İç'in araştırmasında hastaların % 50'sinde nöropati saptanmıştır(106). Araz ve arkadaşları diyabetik nöropati sıklığını ise %63 olarak bildirmişlerdir(138).Tomris Erbaş ve arkadaşlarının 2011 yılında Türkiye de 14 merkezde 1113 diyabet hastası üzerinde yaptığı çalışmada diyabetik nöropati sıklığı %40,4 olarak bulunmuştur(176).Bizim araştırmamızda nöropati sıklığı %51,6 olarak bulunmuştur. Nöropati sıklığı farklı çalışmalarda geniş bir oran aralığında bulunmuştur. Bu durum tanı koymadaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalarda klinik olarak tanı konulurken bazı çalışmalarda EMG ve diğer yardımcı testler kullanılmış ve subklinik olgular da eklenmiştir. Nöropatinin oluşmasında etyopatogeneizde hiperglisemi, diyabetin süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, hipoinsülinemi, hiperinsülinemi, sigara ve alkol kullanımı, uzun boylu olmak, albüminüri, vücut kitle indeksi, trigliserid, kolesterol ve genetik faktörlerden söz edilmektedir(139). Genç bireylerde diyabet tanısı konulduğunda nöropati saptanması çok nadir iken, 40 yaş üstündeki diyabet hastalarında sıklık artmaktadır (140). 1992 yılında Allen ve arkadaşlarının tip 1 diyabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda diabetik polinöropati etyolojisinde en önemli faktörün yüksek glikolize hemoglobin değeri ve bunun yanında yaş ve boy olduğu bildirmişlerdir (141). Ivan Tkac ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı çalışmada diyabetik

nöropati gelişiminde erkek cinsiyet, sigara kullanımı ve diğer aterosklerotik risk faktörleri (düşük HDL, yüksek trigliserit, HT)'nin de etkili olduğunu göstermişlerdir. Kötü diyabetik kontrolün (HbA1c >%9) polinöropatinin ciddiyetini etkileyen tek risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir (142). Pittsburgh çalışmasında, 18 ve üzeri yaş grubunda; HbA1c, sigara içme, diyabet süresi ve HDL kolesterolün nöropati ile birlikteliği saptanmış, bu ilişki 30 yaş ve üzerinde daha fazla oranda bulunmuştur (143). Başka bir çalışmada DPN'de diyabet süresi daha uzun, vücut kitle indeksi daha az, yaş ve açlık kan şekeri daha yüksek bulunmuştur. Maksimal vücut kitle indeksi, etanol kullanımı, sigara içme, boy uzunluğu, kolesterol düzeyleri nöropatili olan ve olmayan olgularda farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada açlık kan şekeri nöropatiyi belirleyen en önemli faktör olarak saptanmıştır (144). Bizim araştırmamızda literatürle ters olarak kadın cinsiyette polinöropati daha yüksek oranda saptanmış, albüminüri, hiperlipidemi, sigara kullanımı, hipertansiyon varlığı ve HbA1C yüksekliğinin polinöropati varlığını anlamlı düzeyde etkilemediği belirlenmiştir. Polinöropatili olguların yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak daha yüksekti. Uzun boy ve vücut kitle indeksinin nöropatiyi etkilediği literatürde belirtilmiş ancak bizim çalışmamızda vücut boy ve ağırlığı ölçülmemiştir.

Diyabette farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. Diyabet tedavisinde hedef, kan glukozunun normal düzeylere indirilmesi ile birlikte mikro ve makrovasküler komplikasyonların ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıdır. Kilo kontrolü sağlanmasının yanı sıra kan basıncı ve lipid düzeyleri gibi diğer bilinen risk faktörlerinin de kontrol edilmesi gereklidir. Tıbbi beslenme tedavisi için hastaların diyetisyene yönlendirilmesi önerilmektedir (114). Tip 2 diyabetli hastalarda herhangi bir kontraendikasyon yoksa ve tolere edilebilirse metformin tercih edilmesi gereken ilk oral antidiyabetik (OAD) seçeneğidir (116). Tip 1 diyabet ve GDM tedavisi ise insülin ile yapılmalıdır. Metforminin etki mekanizması hepatik glukoz yapımında azalma ile karaciğer ve periferik dokularda insülin hassasiyetinin artmasıdır. İnsülin duyarlılığını arttıran bir diğer OAD ilaç grubu ise tiazolidindion (glitazon)lardır (165). Sülfonilüreler diyabet tedavisinde kullanılan en eski OAD ilaç grubudur. Pankreas β hücrelerinden insülin salınımını arttırarak etki ederler (166). Glinidler ise sülfonilüreler ile benzer şekilde pankreas beta hücrelerinde fakat farklı reseptör yoluyla insülin salınımını arttırmırlar (167). İnce bağırsakta alfa glukozidaz enzimi inhibisyonu ile etki ederek glukoz emilimini engelleyen akarboz, özellikle tokluk kan şekerinin düşürülmesinde faydalıdır. Yakın zamanda kullanıma giren inkretinmimetik ilaçlar, bağırsaklardan salgılanan inkretinleri taklit ederek veya inkretinlerin parçalanmasını inhibe ederek etkilerini gösterirler (168). Bunlardan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları (eksenatid, liraglutid, liksisenatid, vb) enjeksiyon

yoluyla kullanılırlar. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimini inhibe ederek endojen inkretinlerin etkisini arttıran DPP-4 inhibitörleri ise yeni geliştirilen OAD grubudur. Bu grupta sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin gibi ilaçlar mevcuttur. Ayrıca SGLT 2 inhibitörleri de glukozürik etki ile diyabet tedavisinde yeni kullanıma girmiş antidiyabetik ilaç grubudur (empagliflozin, dapagliflozin, vs) (169). İnsülin, glukozun hücre içine girişini sağlar. Glikojen depolanmasını artırır. Hepatik glukoz çıkışını baskılar. Yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder. Diyabette insülin tedavisi, diyet ve OAD kombinasyonlarıyla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamadığı, çeşitli stresler nedeniyle glisemik kontrolün bozulduğu, akut ve kronik komplikasyonların geliştiği, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarda ve tüm Tip 1 diyabetli hastalarda uygulanır (170). Uluslararası Diyabet Yönetimi Uygulamaları Çalışması (IDMPS)'nin Türkiye beşinci dalga sonuçlarına göre 975 diyabet hastası üzerinde yapılan araştırmada hastaların %52'si oral antidiyabetik, %18'i yalnız insülin, %29'u ise oral antidiyabetik ve insülin kullanmaktadır (173). Baba'nın araştırmasında hastaların yarısı insülin kullanmaktaydı ve bunların %35,6'sı bazal insülin, %16,0'ı karışım insülin, %48,4'ü bazal bolus insülin tedavisi almaktaydı. Tüm hastalar içinde metformin kullananlar %76,4 hasta, sulfonilüre kullananlar %23,8 hasta, glinid kullananlar %9,8 hasta, tiazolidindion kullananlar %6,8 hasta, α glukozidaz inhibitörü kullananlar %1,4 hasta, DPP 4 inhibitörü kullananlar %7,2 hasta ve GLP 1 agonisti kullananlar %3,0 hasta olarak tespit edilmiştir (154). Bizim araştırmamızda hastaların %49,8'i oral antidiyabetik kullanırken, %10,2'si sadece insülin, %39,0'u ise insülin ve oral antidiyabetik birlikte kullanmaktaydı. İnsülin kullananların %52,6'sı bazal bolus insülin, %27,7'si karışım insülin, %19,7'si bazal insülin kullanmaktaydı. Bizim araştırmamızda da Baba'nın araştırmasında olduğu gibi insülin kullananlar arasında en yüksek oranda bazal bolus insülin kullananlar vardı.

Türkiye de 18 merkezden toplam 536 hastanın katıldığı 2018 de yayınlanan DISCOVER çalışmasında hastalarda birinci basamak monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak en sık metformin (%95) ve sulfanilüre (%33) tercih edilmiştir. İkinci basamakta ise en sık insülin (%33) tercih edilmiştir (175). Bizim çalışmamızda tip 2 diyabetli hastaların 292'si (%89,5) metformin (bunlardan 144'ü (%43,6) kombinasyonsuz metformin, 132'si (%40,4) gliptin+metformin, 16'si (%4,9) glitazon+metformin kombinasyonu), 178'i (%54,6) DPP-4 inhibitörü (132'si (%40,4) gliptin+metformin, 46'si (%14,1) kombinasyonsuz DPP-4 inhibitörü), 24'ü (%7,3) glitazon (16'si (%4,9) glitazon+metformin, 8'i (%3,2) kombinasyonsuz glitazon), 72'si (%22,1) sulfanilüre, 27'si (%8,3) glinid, 54'ü (%16,0) gliflozin, 13'ü (%4,0) GLP-1 analogu kullanmaktaydı.

Uluslar arası tüm kılavuzlar birinci basamak tedavide metformin önermektedir. Metformin monoterapisi ile kontrol altına alınamayan hastalar diğer antihiperglisemik ilaçlar eklenerek ikinci veya üçüncü basamak tedaviye geçilir. Üç farklı antihiperglisemik ilaca rağmen kontrol altına alınamayan hastalarda insülin tedavisi başlanması gerekir. İnsülin başlanan hastalarda metformin devam edilmesi gerekmektedir. Bu şekilde düşünüldüğünde gastrointestinal sistem toleransı nedeniyle tolere edemeyenler böbrek yetmezliği gibi kontrendike olan durumlar dışında tüm tip 2 diyabetlilerin metformin kullanması beklenir ve gereklidir. Çalışmamızda saptanan %89 oranı ortalamanın üzerinde bir orandır. Tedavi düzenlenmesinde metformine dikkat edilmelidir.

Çalışmamızda ikinci sırada tercih edilen ilaç %54 ile DDP-4 inhibitörleri ilaçlardır. Üçüncü sırada ise %22 ile sulfanilüre grubu gelmektedir. Bu oranın yüksek çıkmasında ise dahiliye uzmanlarının bu iki ilaç grubunu reçete edebilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Güncel kılavuzlar metforminden sonra ikinci basamak hastalarda KVH ve KY/KBH varlığına göre ilk planda tedaviye GLP-1A veya SGLT-2 inhibitörleri eklenmesini önermektedir. Çalışmamızda SGLT-2 inhibitörleri %17 gibi yüksek bulunurken GLP-1A %4 gibi düşük bulunmuştur. Hasta profilinde SGLT-2 Türkiye ortalamasının üstündedir. (IMS) GLP-1A grubunun düşük çıkmasındaki neden ise ilaca bağlı geri ödeme şartlarının zorluğundan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları (DCCT) çalışmasında geleneksel ve yoğun insülin tedavisi karşılaştırılmış ve yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta daha iyi glisemik kontrole bağlı olarak; Retinopatide %34-76 Nöropatide %60 ve Nefropatide % 35-56 azalma saptanmıştır (148). Ancak araştırmamızda oral antidiyabetik kullananların, insülin kullananlara göre glisemik regülasyonun daha iyi olduğunu saptadık. Bu durum ileri dönem glisemik regülasyonun bozuk olduğu hastalarda insülin kullanımının endike olmasına bağlandı. Ayrıca insülinin kullanım ve uygulama zorlukları da bu duruma neden olmuş olabilir.

Araştırma sonuçları göstermektedir ki diyabetik hastalarda metabolik kontrol hedeflerine ulaşamayan hasta oranı hala yüksektir. Önemli bir halk sağlığı sorunu olan diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi ve azaltılması için istek ve kararlılık sağlanmalıdır. Diyabetik hasta eğitimi ve düzenli takibinin aksatılmadan yapılması hem yaşam kalitesinin artırılması, hem de toplum ve bireye yükleyeceği maliyetlerin azaltılabilmesi ve önlenmesi için çok önemlidir. Bu konuda daha fazla bilgi sahibi olmak için daha geniş serilerde çok merkezli yapılacak ve farklı yöntemlerin kullanıldığı, hastaların diyabetik komplikasyonlarının takibinin yapıldığı prospektif ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Power AC. Diabetes Mellitus. Fauci AS, Braunwald E, Hauser S, Longo DL, Jameson JT editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. 2008; 2109-2137.
2. Başkal N. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. Erdoğan G (editör). Endokrinoloji Temel ve Klinik. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2005. 342-8.
3. Blazquez Medela AM, Lopez Novoa JM, Martinez Salgado C. Mechanisms Involved in the Genesis of Diabetic Nephropathy. Curr Diabetes Rev 2010;6:68-87.
4. Minkowski O. Designers of experimental diabetes. Jama 1967;169:754.
5. Minkowski O. Die Lehre vom pancreas- Diabetes in ihrer geschichtlichen Entwicklung. Munch Med Wschr 1929;76:311-5.
6. Von Mehring J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach pancreas extirpation. Arch Exp Pathol Pharmacol 1890;26:371-87.
7. Banting FC, Best CH. The internal secretion of the pancreas. Indian J Med Res 2007;125:251-66.
8. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population based studies with 4*4 million participants. Lancet 1980;2016.
9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 1sted. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2000
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2nded. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2003

11. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 3rd ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2006
12. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 4th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2009
13. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2011
14. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013
15. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015
16. Prof. Dr. İlhan Satman (Çalışma grubu adına) Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması); 2010.
17. Bağrıaçık N. Tanı, Komplikasyonlara Yaklaşım ve Tedavi El Kitabı. İstanbul: NovaNordisk; 1997.
18. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2018 www.turkendokrin.org
19. Yılmaz T. Tip 1 Diabetes Mellitus. In: İmamoğlu Ş (editör). Diabetes Mellitus. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006. 55-6
20. Silink M. Çocukluk diyabet: küresel bir bakış açısı. Horm Res 2002; 57 Ek 1: 1.
21. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Finlandiya'da tip 1 diyabet insidansı. JAMA 2013; 310: 427.
22. Gündoğdu AS (editör). Diyabet esasları. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Avrupa Tıp; 2006.

23. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and the United States. In: L. Poretsky (ed). Principles of Diabetes Mellitus. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers; 2002. 107-21.

24. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Tip 2 diyabet: patogenezi ve tedavi prensipleri. Lancet 2005; 1333: 365.

25. Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2018; 218:B2.

26. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2012; :1.

27. Groop LC, Wilden E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of Type 2 diabetes Mellitus: errors of metabolism and of methods. Diabetologia. 1993;36:1326-1331.

28. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169- 180.

29. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. 1999:643-648.

30. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:1845.

31. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1335.

32. Keane WF. Kidney in nutritional disorders. In: Massry SG, Glassock RJ, editors. Textbook of Nephrology. Baltimore. Williams and Wilkins. 1995:1135-71.
33. Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. *Kidney Int* 2004; 66:2095.
34. Marso SP. Diabetic nephropathy. In: Marso SP (ed). The Handbook of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. 1st edition. London: Remedica Group; 2003. 113-27.
35. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:556.
36. Williamson MA, Snyder ML (eds). Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests. 9th edition. Wolter Kluwer Health, Lippincott Williams Wilkins; 2011.
37. Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. *Diabet Med* 1998;15:551-6.
38. Romero-Aroca P, Mendez-Marin I, Baget-Bernaldiz M, Fernandez- Ballart J, Santos-Blanco E. Review of the Relationship Between Renal and Retinal Microangiopathy in Diabetes Mellitus Patients. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:88-101.
39. Bancha Satirapoj MD. Review on Pathophysiology and Treatment of Diabetic Kidney Disease. *J Med Assoc Thai* 2010;93:228-41.
40. Kovacs GL. Diabetic Nephropathy. *eJIFCC* 2009.
41. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2002;25 (Supp 1).
42. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:79-83.

43. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26:94-8.
44. Mauer M, Fioretto P, Woredekal Y, Friedman EA. Diabetic nephropathy. In: Schrier RW, editor. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:2083–116.
45. Selby JV, Fitz Simmons SC, Newman JM, et al. The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. Implications for prevention and control. *JAMA* 1990;263:1954-60.
46. Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am* 1988;72:1465-92.
47. Wang PH, Chahners TC. Metaanalysis of effects of intensive blood-glucose control on the late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9.
48. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd KR. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2540-53.
49. Klein R, Klein BE, Moss SE CK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995; 102(1):7-16.
50. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(9):1217-28.
51. Aiello LM Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In: Albert DM, Jakobiec FA (eds) *Principles and Practice of Ophthalmology*, 1994. vol 2. WB. Saunders Company, p 747-760.

52. Iillermo AU, Ariadna SL (2002). Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. In: S A, et al. (eds) Textbook of Ophthalmology. vol 4. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, New Delhi, p 2560-2580.

53. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA 2007; 298:902.

54. Abbott L. Willard, Ira M. Herman, Vascular Complications and Diabetes: Current Therapies and Future Challenges, Journal of Ophthalmology, 1-14, 2012.

55. Pearse A. Keane, Srinivas R. Sadda, Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians, Journal of Ophthalmology, 13, 2012.

56. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017; 40:136.

57. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharmacol Ther 2008; 120:1.

58. American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Diabetes Care 1988; 11:592-7.

59. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes 2014; 7:169-83

60. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur heart J 2013; 34:3035- 87

61. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease: clinical implications. Am J Cardiol 2008; 102:5-9

62.Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013;34:2159-2219

63.Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2010;121:2694-701

64. 60. Henry CA, Bronson DL. Commentary on the new Guide to Clinical Preventive Services. Cleve Clin J Med. 1996;63(3):141-6.

65.Zarko S. Aminoff M.Neurology and General Medicine. 4. baskı (395-405).

66. Rohit R. Das, MD, Seshadri S. Diabetes and Stroke. DM Current Cardiovascular Risk Reports 2009;3:35- 41.

67. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):854-65.

68. Tuomilehto J, Rastenyte D. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. J Cardiovasc Risk. 1999;6(4):241-9.

69.İmamoğlu Ş., Özyardımcı Ersoy C. Diabetes Mellitus 2009. Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3. Baskı.Deomed; Ağustos 2009.

70.American Diabetes Association. V. Diabetes Care. Diabetes Care 2013;36(suppl 1):S16.

71.American Diabetes Association V. Diabetes Care. Diabetes Care 2013;36(suppl 1):S17;

Table 7.

72.American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes -2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:120-43.

73.Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.

74. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574.

75. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17:1100.

76.Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2003;361 (9372): 1894.

77. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994; 121:928.

78.Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.

Diabetes Care 2008; 31: 173-5.

79. Mooradian AD. Drug therapy of noninsulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Drugs* 1996; 51: 931-41.

80. Rosenstock J, et al. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea: A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 1194-9.

81. Nattrass M, Lauritzen. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of Type 2 diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(Suppl 3): 21-31.

82. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47:345.

83. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Linan M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997; 99:2416.

84. Özyardımcı Ersoy C. Tip 2 diabetes mellitusta oral Antidiyabetik tedavi yaklaşımları. *Türk Aile Hek Derg* 2010; 14(1): 1-7.

85. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:194

86. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1282.

87. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;**75**:1272–1277
88. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;**35**:391–404
89. Tibaldi J.M. Evolution of Insulin Development: Focus on Key Parameters. *Adv Ther* (2012) 29(7):590-619.
90. Goodner CJ, Walike BC, Koerker DJ, et al. Insulin, glucagon, and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. *Science* 1977; 195:177.
91. Burcelin R, Crivelli V, Perrin C, et al. GLUT4, AMP kinase, but not the insulin receptor, are required for hepatoportal glucose sensor- stimulated muscle glucose utilization. *J Clin Invest* 2003; 111:1555.
92. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1963.
93. Micossi P, Cristallo M, Librenti MC, et al. Free-insulin profiles after intraperitoneal, intramuscular, and subcutaneous insulin administration. *Diabetes Care* 1986; 9:575.
94. ADA 2018 diyabet kılavuzu
95. UKPDS 35. *BMJ* 2000;321:405-12
96. Başkal N. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. Erdoğan G (editör). *Endokrinoloji Temel ve*

Klinik. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 200: 342-348.

97.Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2003; 19: 3-7.

98. Inzucchi S, Bergenstal R, Fonseca V, Gregg E, Mayer-Davis B, Spollett G, et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010;33:62-69.

99. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:14-80.

100. Gündoğdu AS (editör). Diyabet esasları. İstanbul: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Avrupa Tıp; 2006.

101. Baba S: Diyabetes mellitus hastalarında hipertansiyon, hiperlipidemi, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon oranı ve diyabetes mellitus kontrolü. Uzmanlık Tezi, T.C Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı. Trabzon 2016.

102. Altındaş M BUA, Kılıç A, Pilancı Ö. Diyabetik ayakta cerrahi tedavi: izlem formuna dayalı 500 hastanın Analizi. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi. 2006; 14 (2): 87-95.

103. Yılmaz P D: Diyabetik hastaların diyabetik ayak ile ilgili bilgi ve tutumlarının diyabetik ayak lezyonlarının gelişimi üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi. T.C. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. Afyonkarahisar 2011.

104. Orhan Y, Sencer E (editörler). Endokrinoloji, metabolizma ve beslenme hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001.

105. Association. AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007;30(1):42-47.

106. Özsera E: Anemisi olmayan diyabetik hastalarda rdw ile diyabetik mikrovasküler komplikasyon ilişkisi. Uzmanlık Tezi. T.C. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Gaziantep 2014.
107. Erdem D: Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda normoalbuminürik ve mikroalbuminürik evrede böbrek hacimlerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. T.C. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Kırıkkale 2012.
108. Üzel M: Diyabetik polinöropatide nöropatik ağrının tedavi öncesi ve tedavi sonrasında yaşam kalitesi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. TC.Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı. Hatay 2013.
109. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide: Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care 2000; 23: 1516–1526.
- 110.Cerutti F, Cavallo F, DeDonno V, Sacchetti C. IDDM incidence in children 0-14 years of age in Piedmont, Italy. Diabetes Care 1994; 17: 1233–1234.
- 111.Özdemir İ, Hocaoğlu Ç. Tip 2 diabetes mellitus ve yaşam kalitesi: Bir gözden geçirme Göztepe Tıp Dergisi. 2009; 24(2):73-78.
112. Pollak F, Vasquez T. [Latent autoimmune diabetes in adults]. Rev Med Chil. 2012;140(11):1476-1481.
113. Fischbach FT, Dunning MB III, eds. Manual of Laboratory and Diagnostic_Tests, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.2009:99-101.
114. American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes-2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:120-143.
- 115.Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç et. al. Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension

in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005; 23: 1817-23.

116. Soydan İ, Hipertansiyon ile ilgili TEKHARF çalışması verileri ve yorumu. In: Onat A (ed). Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı (TEKHARF). İstanbul: Argos iletişim, 2003.

117. METSAR araştırmacıları. Türk erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı. TKD XX. Ulusal kongresi 2004, Antalya.

118. Yılmaz T. Tip 1 Diabetes Mellitus: İmamoğlu Ş (editör) Diabetes Mellitus. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006; s55-56.

119. Oguz A, Gedik O, Hatemi H, Yılmaz T, İmamoğlu Ş, Kamel N, Yılmaz C. Glycemic Control of Turkish Adult Diabetic Patients Turk Jem. 2008; 12: 50-54

120. Suresh Kumar P, Sandhya A.M. A study on the glycemic, lipid and blood pressure control of type 2 diabetes patients of Kerala, Diab Met Syndr: Clin Res Rev 2017;11(4):231-235.

121. American Diabetes Association. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 68-71.

122. Ronald Kahn C, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin' s Diabetes Mellitus. 2008, 331- 341; 579-669.

123. Endocrinology Subspecialty Consult, Katherine E. Henderson, Thomas M. De. Fer (Editors). The Washington Manual 2009.

124. Tip 2 diyabetiklerde ve ikincil koruma hastalarında statin kullanımına uyum ve LDL-kolesterol hedefine ulaşma düzeyleri: Eğitim ve bilgi düzeyinin rolü. Türk Kardiyol. Dern. Arş.- Arch. Turk. Soc. Cardiol. 2010; 38 (8): 544-50.

125. Nural N, Hindistan S, Gürsoy A, Bayrak N. Epidemiologic Features and Prognosis of

Patients Who Was Diagnosed Having Type 2 Diabetes Mellitus and Applied to a Community Health Center. TAF Prev Med Bull. 2009; 8(4):297-306.

126. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:195-203.

127. UKPDS Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *British Medical Journal*. 2000; 321: 405-412.

128. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A. Population- based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-1556.

129. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.

130. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-430.

131. Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ. Incidence of macro-vascular disease in diabetes mellitus: the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1991;34:584-589.

132. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Chaturvedi S, Creager MA. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517-584.

133. Pickup JC, Willams G. Chronic complication of diabetes. Blackwell scientific publication. 1994; 45-98.

134. Andrew JM. Diyabetik Nöropati: Sınıflanması, Ölçümü ve Tedavisi Current Opinion In

Endocrinology. 2. 2007.

135. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. Med Clin North Am. 2004; 88(4): 947-999.

136.Araz M, Yılmaz M, Okan V, Yılmaz V, Güngör K. Yeni tanı konmuş tip 2 diabetik hastalarda kronik komplikasyon sıklığı. Endokrinolojide Yönelişler. 2000; 9: 29-32.

137. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care. 1978; 1:168, 252.

138.Araz M, Akarsu E: Tip 2 diyabetik popülasyonda metabolik sendrom prevelansı ve diyabetik nefropati ile ilişkisi,Yan dal uzmanlık tezi. Gaziantep; 2013: 16-20.

139. Ertekin. C. Diyabetik Nöropatiler. Santral ve Periferik EMG Anatomi- Fizyoloji Klinik, Türkiye. 2006:211-28.

140.Thomas PK and Tomlinson DR. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. İn Dyck PJ and Thomas PK(eds): Peripheral Neuropathy. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993;2: 1219-1250.

141.Kikkawa Y, Kuwabara S, Misawa S, Tamura N, Kitano Y, Ogawara K, et al. The acute effects of glycemic control on nerve conduction in human diabetics. Clin Neurophysiol. 2005;116(2):270-274.

142.Tkac I, Bril V. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Care. 1998;21(10):1749-52.

143. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes 1989;38(11):1456-61.

144.Matsumoto T, Ohashi Y, Yamada N, Kikuchi M. Hyperglycemia as a major determinant of

- distal polyneuropathy independent of age and diabetes in patients with recently diagnosed diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*(Ireland) 1994;26(2):109.
145. Atello LM, Cavalterano JD. Ocular complications of diabetes mellitus. 13th edition. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Kahn CR, Weir GC. Lea & Febigen. Philadelphia. 1994; 771-773.
146. Wong J, Molyneaux L, Constantino M, Twigg SM YD. Timing Is Everything : Age of Onset Influences Long-Term Retinopathy Risk in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1985-1990.
147. Kanski J. *Klinik Oftalmoloji. Retinal Vasküler Hastalık. 7. Baskı. (YA.) (Çeviri: Akova, ed.)*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2013.
148. 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. *NEngl J Med*. 1993;329(14):977-986.
149. Mohamed Q, Gillies MC WT. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 298(8):902-916.
150. Aiello LP, Silva P, Cavallerano JD, Klein R. Chapter 52 - Diabetic Eye Disease. Seventh Ed. Elsevier; 2018.
151. Mauer M, Fioretto P, Woredek Y, Friedman EA. Diabetic nephropathy. In: Schrier RW, editor. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 7nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001:2083–2116.
152. US Renal Data System. *USRDS 1998 annual data report*. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 1998; 10-14.
153. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225- 32.

154. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009 İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul: Pasifik Reklam ve Tanıtım Hizmetleri / Metris Matbaacılık. 2010:1-88.
155. Çapoglu İ, Ünüvar N, Akarsu E, Odabaş A.R, Çetinkaya R. Diabetik hastalarımızın demografik, klinik ve ekonomik özellikleri. Endokrinolojide Yönelişler 2002; 11(6):240-46.
- 156.Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Comaschi M, Ceriello A, Cucinotta D, Giordia C, Valentini U, Vespaisani G, De Cosmo S: DEMAND study. Nephrol Dial Transplant 2008;23(4):1278-1284.
- 157.Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. Diabet Med. 1998;15:551-556.
- 158.İbrahim HHA, Vora JP. Diabetic nephropathy. Bailliere's Clin Metab. 1999;13:239-264.
- 159.The Epidemic of diabetes mellitus in the ESRD population, 2001. <https://www.usrds.org/>
- 215.Kong AP, So WY, Szeto CC, Chan NN, Luk A, Ma RC et al. Assessment of glomerular filtration rate in addition to albuminuria is important in managing type II diabetes. Kidney Int, 2006; 69(2): 383-387.
- 161.Scherthaner G. Kidney disease in diabetology: lessons from 2008. Nephrol Dial Transplant, 2009; 24(2): 396-9.
- 162.Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. National Hemodialysis, Transplantation and Nephrology Registry Report of Turkey 2010. Metris Matbaacılık. İstanbul. 2011.
- 163.Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. Diabetes Care, 2007; 30(10): 2523-2528.

- 164.American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2003;26:94-98.
- 165.Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med. 2004;351(11):1106-1118.
- 166.Koski RR. Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Educ. 2006;32(6):869-876.
- 167.Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007(2).
168. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368(9548):1696-1705.
169. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(2):140–151.
170. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8 ed: McGraw-Hill Medical, 2007:661-747.
- 171.Oğuz A. Et al,Turk j Endocrinol Metab 2008.
- 172.Khunti et al.Diab Obes Metab 2012;14:654-661.
- 173.Uluslararası diyabet tedavi pratikleri kayıt çalışması(IDMPS) 5.dönem sonuçları, 2013.
- 174.Diabetes research and clinical practise (TEMD study).2018
- 175.Küresel Discover Çalışması Türkiye verileri 2018.
- 176.Tomris Erbaş ve arkadaşları.TURNEP çalışması 2011.

177.M.Araz,N.Yılmaz,K.Güngör..Angiotensin-converting enzyme gene polymorphizm and microvasculer complications in Turkey type 2 diabetic patients.2001





