

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA HİPERTANSİYON,
HİPERLİPİDEMİ, MİKROVASKÜLER VE MAKROVASKÜLER
KOMPLİKASYON ORANI VE DİYABETES MELLİTUS
KONTROLÜ**

Uzmanlık Tezi
DR. SERDAR BABA

TRABZON 2016

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA HİPERTANSİYON,
HİPERLİPİDEMİ, MİKROVASKÜLER VE MAKROVASKÜLER
KOMPLİKASYON ORANI VE DİYABETES MELLİTUS
KONTROLÜ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Serdar BABA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil Önder ERSÖZ

TRABZON 2016

ÖZET

Diyabetes Mellitus Hastalarında Hipertansiyon, Hiperlipidemi, Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyon Oranı ve Diyabetes Mellitus Kontrolü

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Farabi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına 1 Ocak 2016 ile 1 Temmuz 2016 tarihleri arasında daha önceden takipli olan 323 Diyabetes Mellitus hastası ve öncesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi dışında takip olup ilk kez başvuran 177 Diyabetes Mellitus hastası olmak üzere toplam 500 hasta dahil edildi.

Çalışmamızdaki amacımız hastanemize başvuran diyabet tanılı hastaların demografik özelliklerinin tespiti sonrası hastanemizde takipli olan ve yeni başvuran hastaların komplikasyon oranlarını ve metabolik kontrol hedeflerine ulaşma oranlarını karşılaştırmak; böylece tedavi etkinliğimizi değerlendirmek, varsa eksiklikleri gidererek metabolik kontrol hedeflerine ulaşmak adına uygulamalarımızı güncellemekti.

Hastaların yaş, cinsiyet ve geldiği yer gibi demografik özellikleri ile diyabet hastalığının tipi ve süresi ile almakta olduğu tedavisi sorgulandı. Hastalarımızın %58,8'i kadın %41,2'si erkekti; ayrıca Tip 1 diyabetli hasta oranı %6,4 Tip 2 diyabetli hasta oranı ise %93,6'ydı.

HbA1c değerleri ve AKŞ değerlendirildiğinde ortalama HbA1c değeri %8,1 olarak saptandı. Hedef HbA1c değerine ulaşan hasta oranı %37,8'di. KTÜ takipli hastalarda hedefe ulaşma oranı %44,0, başka merkez takipli olup ilk kez başvuran hastalarda ise %26,6 olup istatistiksel olarak arada KTÜ takipli hastalar lehine anlamlı fark bulunmaktaydı ($p<0,001$). Hedef AKŞ değerine ulaşan hasta oranı %45,2'ydi. KTÜ takipli hastalarda hedefe ulaşma oranı %50,5, başka merkez takipli olup ilk kez başvuran hastalarda ise %37,3 olup istatistiksel olarak arada KTÜ takipli hastalar lehine fark bulunmaktaydı ($p=0,009$).

Hastaların hiperlipidemi tanısı ve almakta olduğu tedavisi sorgulandı. Dislipidemik hasta oranı %69,0 olup HDL Kolesterol düşüklüğü %34,0, LDL Kolesterol yüksekliği %66,8 ve TG yüksekliği %46,4 oranında saptandı. KTÜ takipli olan hastalar ile dış merkez takipli hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Hastanın hipertansiyon tanısı, süresi ve tedavisi kaydedildi. Toplam hipertansif hasta oranı %70,8 olarak saptandı. Hipertansif hastaların %88,4'ü tedavi almakta olup %11,6'sı tedavi almamaktaydı.

Mikrovasküler komplikasyonlar ve makrovasküler komplikasyonlar kaydedildi ve oranına bakıldı. ASKH (Aterosklerotik Kalp Hastalığı) oranı %27,0, SVO (Serebrovasküler Olay) oranı %5,2, PAH (Periferik Arter Hastalığı) oranı %23,0, DA (Diyabetik Ayak) oranı %2,2 olarak saptandı. Erkek hastalarda erektil disfonksiyon sorgulandı ve %31,1 oranında erektil disfonksiyon saptandı.

Retinopati varlığı hastanın öyküsünden ve varsa hastanemizdeki muayene kayıtlarından elde edildi. Retinopati oranı KTÜ takipli hastalarda %33,1, dış merkez takipli hastalarda %46 olup istatistiksel olarak arada KTÜ takipli hastalar lehine fark bulunmaktaydı (p=0,043).

Diyabetik nefropati oranı için spot idrarda albümin/kreatinin oranına bakıldı ve albüminüri saptanan hasta oranı %35,2'ydi.

Hastaların %23'ü tekli oral antidiyabetik (OAD), %19,4'ü ikili OAD, %7,0'si üçlü OAD, %0,6'sı dördü OAD, %17,8'i bazal insülin, %8'i karışım insülin ve %24,2'si bazal bolus insülin tedavisi almaktaydı. KTÜ takipli olan hastalarla dış merkez takipli hastalar arasında hedef HbA1c ve AKŞ açısından farklılık sadece tekli OAD alan grupta KTÜ takipli hastalar lehine bulunmakta olup diğer gruplarda fark yoktu.

Sonuçlarımız 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 ulusal ve yerel karar vericiler düzeyinde istek ve kararlılık sağlanmalı; diyabetik hasta eğitimi ve düzenli takibi aksatılmadan yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: diyabet, komplikasyon, hipertansiyon, hiperlipidemi

SUMMARY

Glycemic Control and Hypertension, Hyperlipidemia, Microvascular and Macrovascular Complication Rates in Diabetes Mellitus Patients

Totally 500 Diabetes Mellitus patients, 177 of whom had been followed by different hospitals before they applied to KTU Hospital and 323 of whom were followed by Endocrinology and Metabolism Diseases Department of KTU Hospital were evaluated between 1st Jan 2016 and 1st July 2016.

The aim of this study is to compare the rates of metabolic control and the complications of the diabetic patients and to update our applications to reach better metabolic control objectives.

Demographic characteristics of the patients as age, gender, settlement, diabetes type and duration, and the treatment they got were questioned. In our study population, 58.8% of the patients were female and 41.2% were male. The rate of Type 1 diabetes patients were 6.4% and that of Type 2 diabetes patients were 93.6%.

HbA1c and FBG values were recorded. Average HbA1c value was 8.1%. The rate of the patients reaching the HbA1c objective was 37.8%. The rate of reaching the objective in the patients followed by KTU Hospital was 44.0%, while that in the patients who had been treated in other hospitals was 26.6%. Being statistically significant ($p < 0,001$). The rate of the patients reaching the FBG objective was 45.2%. The rate of attaining the objective in the patients followed by KTU hospital was 50.5%, while that in the patients followed by other hospitals was 37.3%. Being statistically significant ($p = 0,009$).

Hyperlipidemia diagnosis and treatment, if they had, were questioned. The rate of dyslipidemia in whole patients group was 69.0%. Low HDL cholesterol values were found in 34.0%, high LDL cholesterol values in 66.8% and high TG values in 46.4% were determined. There was no difference between the patients followed by KTU hospital and those followed by other hospitals.

The hypertension diagnosis of the patients was also recorded. The total rate of hypertensive were 70.8%. Of whom 88.4% were having treatment and 11.6% were not.

Microvascular complications and macrovascular complications were recorded. The rates of atherosclerotic heart disease was 27.0%, cerebrovascular accident was 5.2%, peripheral vascular disease was 23.0%, and diabetic foot was 2.2%. Erectile dysfunction in male patients were 31.1%.

The presence of retinopathy was obtained, from either the patient history, or if available, from the records in KTU Hospital. The rate of retinopathy was 33.1% in the patients followed by KTU Hospital, while that in the patients followed by other hospitals was 46.0% ($p=0,043$).

The rate of albumin/creatinine in spot urine was calculated in the patients for diabetic nephropathy, and albuminuria was observed in 35.2% of whole patients group.

The rates of the patients who were taking different treatments were; 23.0% one OAD, 19.4% two OAD, 7.0% three OAD, 0.6% four OAD, 17.8% basal insulin, 8.0% biphasic insulin and 24.2% basal bolus insulin. The only significant difference between the patients followed by KTU Hospital and those followed by other hospitals was observed in the patients taking one OAD drug.

The results of our study demonstrate that the rate of the diabetic patients who cannot reach metabolic control objectives is still quite high. For the reduction and the prevention of diabetes and its complications which is an important public health problem, demand and determination in the level of national and local decision makers and health workers must be provided. Also, diabetic patient education and regular follow up must be performed without delay.

Key Words: diabet, complication, hypertension, hyperlipidemia

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus.....	2
2.1.1. Diyabetin Epidemiyolojisi	2
2.1.2. Diyabetin Sınıflandırılması.....	2
2.1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	4
2.1.3. Diyabet Tanısı.....	5
2.1.4. Diyabetin Tedavisi	7
2.1.5. Diyabetin Komplikasyonları.....	8
2.1.6. Diyabette Metabolik Hedefler	9
2.1.7. Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	10
2.1.8. Diyabet ve Serebrovasküler Hastalıklar	14
2.1.9. Diyabet ve Periferik Damar Hastalığı.....	15
2.1.10. Diyabetik Nefropati	16
2.1.11. Diyabetik Retinopati	18
2.1.12. Diyabetik Nöropati	19
2.1.13. Diyabetik Ayak	20
3. MATERYAL VE METOD	22
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR LİSTESİ

IDF	: International Diabetes Federation
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
TCSB	: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
WHO	: World Health Organization
HLA	: Human Leukocyte Antigen
GLP	: Glukagon Like Peptid
GIP	: Glucose Dependent İnsulintropic Polypeptide
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment – İnsülin Rezistansı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
ADA	: American Diabetes Association
APG	: Açlık Plazma Glukozu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
NGSP	: National Glycohemoglobin Standardization Program
OAD	: Oral Antidiyabetik
DPP 4	: Dipeptidil Peptidaz 4
SGLT 2	: Sodyum Glukoz Kotransporter 2
TEMĐ	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
ACCORD	: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation
HOPE	: The Hearth Outcomes Prevention Evaluation
HPS	: Heart Protection Study
CARDS	: Colloborative Atorvastatin Diabetes Study

ACEİ	: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KON	: Kardiyovasküler Otonomik Nöropati
AHA	: American Heart Association
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
GFH	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
DN	: Diyabetik Nefropati
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
HT	: Hipertansiyon
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokerleri
RAS	: Renin Anjiotensin Sistemi
ESH	: European Society of Hypertension
DR	: Diyabetik Retinopati
MR	: Manyetik Rezonans
HL	: Hiperlipidemi
LDL	: Low Density Lipoprotein
HDL	: High Density Lipoprotein
TG	: Trigliserid
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
SVO	: Serebrovasküler Olay
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
DA	: Diyabetik Ayak
ED	: Eretil Disfonksiyon
ATP	: Adult Treatment Panel

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	25
Tablo 2. Hastaların HbA1c Değerlerinin Dağılımı	26
Tablo 3. Hastaların Takip Oldukları Merkeze Göre Metabolik Parametreler Yönünden Hedefte Olma Durumlarının Karşılaştırılması	27
Tablo 4. Metabolik Parametrelerin Minimum, Maksimum, Ortanca, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri	34
Tablo 5. Hastaların Takip Oldukları Merkeze Göre Komplikasyon Oranlarının Karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Diyabet tiplerine göre HbA1c ortalamaları	26
Şekil 2. Hastaların Hipertansiyon Oranları	28
Şekil 3. Antihipertansif Tedavi Alan Hastalar ve Tüm Hastalarda Tansiyon Hedef Değerine Ulaşma Oranlarının KTÜ-KTÜ Dışı Olarak Karşılaştırılması.....	30
Şekil 4. Hipertansif Hasta Oranı	31
Şekil 5. Hipertansif Hastalar Arasında Tanısı Olan ve Olmayan Hastalar	31
Şekil 6. Antihipertansif Tedavi Alan Hastalardan TA Hedef Değerlerinde Olan ve Olmayan Hastalar	32
Şekil 7. Hastaların LDL, HDL, TG Düzeylerinin Hedef Değerlere Ulaşma Oranlarının KTÜ-KTÜ Dışı Olarak Karşılaştırılması.....	34
Şekil 8. LDL Kolesterol Değeri Hedefte Olan ve Olmayan Hastalar	35
Şekil 9. LDL Kolesterol Yüksekliği Olan Hastalarda Tanısı Olan ve Olmayan Hastalar	36
Şekil 10. LDL Kolesterol Yüksekliği Bilinen Hastalarda Tedavi Alan ve Olmayan Hastalar	36
Şekil 11. LDL Kolesterol Yüksekliğine Yönelik Tedavi Alan Hastalarda Hedef LDL Kolesterol Düzeyine Ulaşan ve Ulaşamayan Hastalar	37
Şekil 12. İnsülin Tedavi Rejimlerinin KTÜ-KTÜ Dışı Olarak Karşılaştırılması	42
Şekil 13. Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavi Rejimlerine Göre HbA1c Hedef Değerlerine Ulaşma Durumlarının KTÜ-KTÜ Dışı Olarak Karşılaştırılması	45
Şekil 14. Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavi Rejimlerine Göre Açlık Kan Şekeri Hedef Değerlerine Ulaşma Durumlarının KTÜ-KTÜ Dışı Olarak Karşılaştırılması	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, sıklığı hızla artan ve bütün dünyayı tehdit eden, küresel bir sağlık sorunudur (1). Diyabet, insülin eksikliği ya da etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik metabolizma hastalığıdır. Diyabetin görülme sıklığının artışı önemlidir ve oluşturduğu komplikasyonları nedeniyle iyi tedavi edilmelidir (2).

Diyabetli hasta sayısındaki artışın başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişikliği sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır (3). Takipsiz veya kontrol altında olmayan diyabet, zamanla başta kalp-damar sistemi, göz, böbrek, sinir sistemi olmak üzere vücudun bütün sistemlerini etkileyen komplikasyonların gelişmesine neden olur. Tüm dünyada böbrek yetmezliğinin ve travma dışı alt ekstremitte amputasyon vakalarının en yaygın nedeni diyabetir. Gelişmiş ülkelerde diyabet en sık görme kaybı ve körlük nedenlerinden biridir. Kardiyovasküler hastalıkların prevalansı diyabetli hastalarda, diyabeti olmayan akranlarına kıyasla 2-4 kat daha yüksektir (4, 5). Diyabetin akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, non ketotik hiperosmolar koma, laktik asidoz ve hipoglisemidir (6). 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 (7).

Bu haliyle diyabet çok ciddi bir sağlık problemi olup morbidite ve mortalitenin önlenmesi için metabolik kontrolün sağlanmış olması gerekmektedir. Bu amaçla metabolik kontrol hedefleri belirlenmiş olup tedavi planı bu hedeflere göre yapılmaktadır. Mevcut çalışmamızdaki amacımız hastanemize başvuran diyabet tanılı hastaların demografik özelliklerinin tespiti sonrası hastanemizde takipli olan ve yeni başvuran hastaların komplikasyon oranlarını ve metabolik kontrol hedeflerine ulaşma oranlarını karşılaştırmak; böylece tedavi etkinliğimizi değerlendirmek, varsa eksiklikleri gidererek metabolik kontrol hedeflerine ulaşmak adına uygulamalarımızı güncellemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus

Diyabet insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucu kanda glukoz seviyesinin yükselmesine bağlı olarak gelişen; kronik ve akut komplikasyonlara neden olabilen sistemik bir hastalıktır (8).

2.1.1 Diyabetin Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2014 yılında 20-79 yaş aralığındaki toplumun %8,2'sinin (387 milyon kişi) diyabet ile yaşadığını tahmin etmiştir. Bu sayı 2013 yılında 382 milyon kişi iken 2035 yılında 592 milyon kişi olacağı mevcut bilgiler ışığında öngörülmektedir (9). Bu artışın özellikle gelişmekte olan ülkelerde 45-64 yaş grubunda daha yüksek oranda gerçekleşeceği vurgulanmaktadır.

Bununla birlikte vakaların %46'sına henüz tanı konmamış olup milyonlarca kişi diyabetle ilgili komplikasyonların artmış risklerinden haberdar değildir (10). Türkiye'de ise Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-II) çalışması verilerine göre diyabetli hastaların %45,5'i hastalıklarının varlığından haberdar değildir (11). Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması sonuçlarına göre Tip 2 diyabet sıklığı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6,7 olarak bulunmuştur (1). TURDEP II çalışmasında ise ülke genelinde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (TCSB) ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi işbirliği ile yürütülen 18 Ocak-15 Haziran 2010 tarihleri arası sürdürülen 15 il 540 merkezi kapsayan 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve Tip 2 diyabet sıklığının geçen yıllarda önemli derecede arttığı ve %13,7'ye vardığı görülmüştür (11). Bir başka önemli sonuç da diyabetin 1998 yılına göre Türkiye'de yaklaşık 5 yaş daha erken başladığının belirlenmesi olmuştur. TURDEP I'e göre yapılan karşılaştırma sonucunda Türkiye'de diyabet sıklığı %90, obezite %44 oranında artmıştır.

2.1.2 Diyabetin Sınıflandırılması

Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından etiyopatogenez ve tedavi stratejilerin belirlenmesi göz önüne alınarak diyabet 4 ana grup şeklinde sınıflanmıştır (12).

Diyabetin Sınıflandırılması:

I. Tip 1 diyabet (beta hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği)

- A. İmmün nedeni
- B. İdiyopatik

II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Diğer spesifik tipler

IV. Gestasyonel diyabetes mellitus

2.1.2.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus

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 ve Tip 1 diyabetli hasta sayısı gittikçe artmaktadır (13). Beta hücre kaybı hücresel kaynaklı otoimmüniteye (Tip1A) veya nedeni bilinmeyen mekanizmalara (Tip1B) bağlı olabilir (14).

Tip 1 diyabet gelişimine yol açan insülin eksikliği, pankreatik β hücrelerine karşı olan immün toleransın kaybolması ile meydana gelen β hücre hasarına ve bunun sonucunda ortaya çıkan β hücre disfonksiyonuna bağlıdır. Günümüze kadar elde edilen bilimsel veriler Tip 1 diyabetin genetik olarak yatkın kişilerde kişisel antijenlere immüntoleransın kaybolması ile gelişen otoimmün bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır. Bu otoimmün süreçte ya değişime uğramış self antijenlere karşı bir immün yanıt veya self antijenlere karşı immüniteyi baskılayan sistemlerin bozukluğu rol oynamaktadır (15). Tip 1 diyabette immün hasarın belirteçleri olarak kanda adacık hücre otoantikoru (islet cell cytoplasmic antibody, ICA), insülin otoantikoru (insülin autoantibody, IAA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoru ve tirozin fosfotaza karşı otoantikoru (islet associated-2, IA-2A) ve anti-fogrin (islet associated-2 beta, IA-2 beta) antikoru bulunabilir.

Tip 1 diyabette plazma C-peptid düzeyleri düşük veya ölçülemeyen düzeydedir. İnsülin sekresyonu çok az veya hiç yoktur. Ayrıca Tip 1 diyabetin HLA-DR/DQ genleri ile güçlü ilişkisi vardır. Tip 1 diyabette β hücre yıkım hızı değişkendir. Bu yüzden, özellikle çocuklar ketoasidoz ile başvurabilirler. İmmün

aracılıklı Tip 1 diyabet genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkar; fakat 8. ve 9. dekatta da ortaya çıkabilir. Bu hastalarda Graves Hastalığı, Hashimoto Tiroiditi, Addison Hastalığı, Vitiligo, Gluten Enteropatisi, Otoimmün Hepatit, Miyastenia Gravis ve Pernisyöz Anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara yatkınlık vardır (16).

2.1.2.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus

Geçmişte ‘insüline bağımlı olmayan diyabet’ veya ‘erişkin diyabet’ olarak da isimlendirilen Tip 2 diyabet tüm diyabet olgularının %90’dan fazlasını oluşturmaktadır ve en yaygın görülen diyabet formudur (13). Tip 2 diyabet başlıca üç patofizyolojik anormallikle karakterize olup bunlar bozulmuş insülin sekresyonu, periferik insülin direnci ve karaciğerde glikozun aşırı üretimidir (17).

Hastalığın erken dönemlerinde insülin direncine rağmen glikoz toleransı normaldir, çünkü β hücreleri insülin üretimini arttırarak bu durumu kompanse eder. İnsülin rezistansı ve kompensatuvar hiperinsülinemi ilerledikçe, bazı kişilerde pankreas β hücreleri bu hiperinsülinemik durumu sürdürmez hale gelir. Tokluk plazma glikozunun yükselmesi ile karakterize bozulmuş glikoz toleransı bu sırada gelişir. İnsülin sekresyonunun daha da azalması ve karaciğer glikoz üretiminin artması aşikar diyabete neden olur. Tip 2 diyabette β hücre fonksiyon yetersizliği hipergliseminin başlıca belirleyicisidir ve bu yetersizlik zaman içerisinde ilerler. Buna ek olarak, Tip 2 diyabette pankreatik α hücrelerinde glukagon hipersekresyonu olur, bu da hepatik glukoz üretimini artırır. Tip 2 diyabette yakın zamanda inkretin sistemde bozukluklar tanımlanmıştır. Bu inkretin hormonlar, barsaktan salgılanan glukagon like peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP)’dir (18).

Obezite, fiziksel inaktivite ve yaş insülin direnci için önemli risk faktörleridir. Gebelik, sigara, yanık, enfeksiyon, travma, malnutrisyon, cerrahi işlemler, ilaçlar (b-bloker, diüretik, steroid, oral kontraseptifler) insülin direncinin diğer risk faktörleridir. İnsülin direnci ölçümünde sıklıkla HOMA-IR tercih edilmektedir (19).

2.1.3 Diyabet Tanısı

Herhangi bir risk faktörü olmayan ve vücut kitle indeksi (VKİ) normal olan 40 yaş üstü erişkinlerin periyodik olarak diyabet açısından taranması önerilmektedir. Çünkü ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunmaktadır. Ayrıca VKİ 25 kg/m² ve üzerinde olan kişilere ve diyabet açısından risk faktörü taşıyanlara diyabet taramasına herhangi bir yaşta başlanabilir (13). Bu risk faktörleri;

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg)
- Dislipidemikler (HDL-Kolesterol ≤ 35 mg/dl veya Trigliserid ≥ 250 mg/dl)
- Daha önce BGT veya BAG saptanan bireyler
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar

Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır. Tip 1 diyabet için rutin tarama yapılmamakla beraber diyabet bulguları varsa kan glukoz ölçümü yapılmalıdır. Ayrıca diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde Tip 1 diyabet olan kişiler erişkin yaşta da olsalar Tip 1 diyabet bakımından araştırılmalıdır (20).

Bir test ile tanı koymadan önce, test mutlaka tekrarlanmalı veya diğer bir testle doğrulanmalıdır. İlk test tanı kriterlerinin üzerinde, ikinci test altında ise 3-6 ay sonra testin tekrarlanması önerilmektedir.

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda 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 revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. 2010 yılında ise HbA1c, ölçümlerinin standardizasyonunun sağlanması nedeni ile tanı kriterleri arasına girmiştir. HbA1c %6,5 ve üzeri değer eşik değeri olarak belirlenmiştir (14).

1) Açlık plazma glukozu: En az 8 saatlik açlığı takiben plazma glukoz düzeyinin ölçülmesi halen en fazla kabul gören ve pahalı olmayan yaklaşımdır. APG düzeyi 126 mg/dL veya üzerinde ise diyabet tanısı konulur.

2) Oral glukoz tolerans testi: Diyabet riski yüksek kişilerde OGTT yapılması diyabet ve prediyabet tanısı konmasında faydalıdır. Bunun için 75 gram glukozlu sıvı içirildikten 2 saat sonra kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması diyabet tanısını koydurur.

3) Rastgele kan glukoz ölçümü: Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi) varlığında rastgele bir zamanda ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması diyabet tanısı koydurur.

4) HbA1c: HbA1c \geq %6,5 olması tanı koydurur. Fakat bu test Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında kullanılan High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemi ile standardize edilmiş ve National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) tarafından sertifikalandırılan laboratuvarlarda yapılmalıdır.

Prediyabet terimi Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) diyabet tanısı değerleri haricinde belirlediği bozulmuş açlık glikozu (100-125 mg/dl) ve bozulmuş glikoz toleransı (140-199 mg/dl) nı tanımlamaktadır (21). Ayrıca ADA glikolize hemoglobin (HbA1c) değerinin %5,7-6,4 arasında olmasını prediyabet olarak göz önünde bulundurmaktadır (22).

2.1.4 Diyabetin Tedavisi

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, diyabet tedavisi ve diyabet yönetimi için gerekli eğitimin en önemli bölümünü oluşturur. Tip 1 ve Tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk 1 ay içinde, Gestasyonel Diyabet (GDM)'lilerin ise ilk hafta içinde diyetisyene yönlendirilmesi önerilmektedir (23). Tip 2 diyabetli hastalarda herhangi bir kontraendikasyon yoksa ve tolere edilebilirse metformin tercih edilmesi gereken ilk oral antidiyabetik (OAD) seçeneğidir (24). 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. Glitazonlar sıvı retansiyonuna, ödeme ve kadın hastalarda osteoporozu neden olabilirler. Ödem yapıcı etkileri nedeniyle kalp yetmezliği olan hastalarda özellikle insülinle birlikte kullanılmazlar (25).

Sülfonilüreler diyabet tedavisinde kullanılan en eski OAD ilaç grubudur. Pankreas β hücrelerinden insülin salınımını artırarak etki ederler. Sülfonilürelerin en belirgin yan etkileri hipoglisemi ve kilo almıdır (26).

Glinidler ise sülfonilüreler ile benzer şekilde pankreas beta hücrelerinde fakat farklı reseptör yoluyla insülin salınımını arttırlar. Glinidlerin etki süreleri kısa olduğundan doz aralıkları daha siktir. Sülfonilürelere nazaran hipoglisemi riski daha hafif olduğundan özellikle yaşlı hastalarda tercih edilebilir(27).

İnce bağırsakta alfa glukozidaz enzimi inhibisyonuyla 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 (28). Bunlardan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları (eksenatid, liraglutid, liksisenatid, vb) enjeksiyon yoluyla kullanılırlar. GLP-1 analogları hipoglisemiye neden olmazlar ayrıca bir miktar kilo kaybı sağlayıcı etkileri de vardır. 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. DPP-4 inhibitörlerinin hipoglisemi riski düşüktür, genel olarak iyi tolere edilirler fakat kilo verdirici etkileri bulunmamaktadır. Ayrıca SGLT 2 inhibitörleri de glukozürik etki ile diyabet tedavisinde yeni kullanıma girmiş antidiyabetik ilaç grubudur (empagliflozin, dapagliflozin, vs) (29).

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 (30).

2.1.5 Diyabetin Komplikasyonları

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

3) Diğer komplikasyonlar: Cilt, eklem, kemik, beyni ilgilendiren sorunlar (demans, Alzheimer), psikolojik sorunlar, diyabetik ayak, seksüel sorunlar vs.

2.1.6 Diyabette Metabolik Hedefler

İdeal olarak HbA1c \leq %7,0 (\leq 53 mmol/mol) olmalıdır. Genel HbA1c hedefi, 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.

Açlık ve öğün öncesi plazma glukozu (PG) düzeyleri 80-130 mg/dl (AACE rehberinde <110 mg/dl) olarak belirlenmiştir.

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

ADA kılavuzuna göre okul öncesi çocuklarda (0-6 yaş) açlık ve öğün öncesi PG 100-180 mg/dl, gece PG 110-200 mg/dl ve HbA1c %7,5-8,5 (58-69 mmol/mol), ilkokul çağındaki çocuklarda (8-12 yaş) açlık ve öğün öncesi PG 90-180 mg/dl, gece PG 100-180 mg/dl ve HbA1c <%8,0 (<64 mmol/mol) hedefi varken adölesanlarda (13-18 yaş) erişkinlerdekine yakın glisemik hedeflere ulaşılmalıdır (açlık ve öğün öncesi PG 80-120 mg/dl, gece 90-130 mg/dl, öğün sonrası 2.st PG <150 mg/dl ve HbA1c %6,5-7,0 (48-53 mmol/mol)).

Yaşlı diyabetli hastalarda kısa yaşam beklentisi dışında, komplikasyonlar ve komorbid hastalıklar gibi diğer riskler de dikkate alındığında, hipoglisemi riski düşük dinç hastalarda HbA1c hedefinin gençlerdeki gibi %7 (53 mmol/mol) olması; buna karşılık özellikle hipoglisemi ve diğer riskleri yüksek, bakıma ihtiyaç duyan hastalarda HbA1c'nin %7,1-8,5 (54-69 mmol/mol) aralığında olması hedeflenmektedir.

Gestasyonel diyabette TEMD klavuzuna göre HbA1c \leq %6.5 (tercihen \leq %6), plazma açlık glukozu \leq 95, 1.saat PPG 100-140 mg/dl ve 2. saat PPG 90-120 mg/dl hedeflenirken ADA klavuzuna göre ise HbA1c \leq %6, plazma açlık glukozu \leq 95, 1.saat PPG \leq 140 mg/dl ve 2. saat PPG \leq 120 mg/dl hedeflenmektedir.

ADA 2016 Kılavuzuna göre de diyabetik hastalarda statin tedavisi başlanması için başlangıçtaki LDL Kolesterol değerine bakılmaksızın kardiyak risk esas alınmıştır.

2.1.7 Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kalp hastalıkları ve özellikle koroner arter hastalığı diyabet tanılı hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir (31). 1979 yılında yayınlanan Framingham çalışması, 20 yıllık takipler sonrasında Tip 2 diyabetlilerde özellikle koroner arter hastalığı riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksek bulunmuştur (32). Bu yüzden yeni tanı Tip 2 diyabette erken ve yoğun glisemik kontrolün uzun dönemde kardiyovasküler hastalık riskini azalttığına dair kanıtlar vardır (13). Diyabetli bireylerde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır (33).

Diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardiyovasküler komplikasyonların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda TG değerleri yükselmekte, HDL Kolesterol düşmekte ve aterojenik küçük ve dens LDL kolesterol partikülleri artmaktadır. Küçük LDL partikülleri daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyel duvarlara penetre olabilmekte ve daha fazla oksidatif hasar kapasitesine sahip olmaktadır. Bununla birlikte okside LDL immun sistem tarafından da yabancı cisim olarak algılanmakta ve vasküler yapılara lokosit göçünü hızlandırmaktadır. Bunlara bağlı olarak da endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir. Diyabetik hastalarda önemli bir fizyopatolojik süreç de LDL partiküllerinin glikolizasyonudur. Glikolizasyonla birlikte LDL partiküllerinin ömrü uzamakta ve daha aterojenik hale gelmektedir. Dislipidemi aterosklerozu hızlandırmakla beraber, endotelin disfonksiyonuna da neden olmaktadır. Ayrıca hiperglisemi arter duvarında

doğrudan da nitrik oksit salınmasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak da vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşmaktadır. Ortaya çıkan pıhtılaşma kolaylığı, makrovasküler patolojik olayların gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca diyabetiklerde otonom nöropatiye bağlı olarak da kalpte mikrovasküler yataktaki kan dolaşımı bozulmaktadır. Diyabet hastalarında sıkça gözlenen diyabete özgü kardiyomiyopati de yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Kardiyomiyopati gelişiminin fizyopatolojisinde diyabetik otonom nöropati, artmış inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres suçlanmaktadır (32).

Diyabete bağlı kronik komplikasyonlar tanı sırasında veya tanıdan bir süre sonra ortaya çıkabilmektedir. Yapılan iki önemli çalışma ile diyabetlilerde kronik komplikasyonları önlemenin temel koşulunun glisemik kontrolü iyileştirmek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları (DCCT) çalışması ile İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS)'dir. DCCT çalışması sonuçları bizlere yoğun glisemik kontrol ile komplikasyonlarda önemli oranlarda azalma sağlandığını göstermiştir (34). UKPDS çalışmasının verilerine göre, HbA1c'deki her %1'lik değer artışı, kardiyovasküler hastalık riskini %10 düzeyinde yükseltmektedir. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) çalışmaları yoğun HbA1c kontrolünün kardiyovasküler hastalık sonuçlarına etkisini incelemek için yapılmıştır. Daha düşük HbA1c düzeylerinin mikrovasküler komplikasyonların başlangıcı ve ilerlemesinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Fakat yoğun glisemik kontrolün kardiyovasküler olaylarda anlamlı bir azalma ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (35-37). ACCORD çalışması en az sekiz yıldır diyabeti olan 60 yaş üzerindeki hastalarda, sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler mortaliteye etkisini araştırmıştır. Çalışmanın sonunda ortalama HbA1c düzeyi %6,2 olan yoğun tedavi grubu hastalarda %22 oranında mortalite artışı gözlenmesi üzerine, çalışma planlanan süreden önce sonlandırılmıştır (38). ADVANCE çalışmasında da, ortalama HbA1c %6,5 olan yoğun tedavi grubunda mikrovasküler komplikasyon gelişimi %16 oranında azalmış, ancak kardiyovasküler risk anlamlı olarak etkilenmemiştir (39). DCCT ve UKPDS çalışmalarının sonuçlarında, HbA1c değerlerinin %7'nin altında olması ile makrovasküler ve

mikrovasküler komplikasyonlarda önemli oranda azalma sağlandığı saptanmıştır. Bununla birlikte ADA 2011 önerilerine göre özellikle yaşlı hasta gruplarında tedavi hedefleri biraz daha gevşek tutulmalı ve bu tip hastalarda çok sıkı glisemik kontrolden ve intensif tedaviden kaçınılmalıdır (40). “The Hearth Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) çalışması” yüksek riskli hastalarda ACEİ mevcut tedaviye eklenmesinin, inmede ve kardiyovasküler ölüm oranlarında azalma yaptığı saptanmıştır (41).

Diyabet sadece karbonhidrat metabolizması bozukluğu olmayıp aynı zamanda bir lipit ve protein metabolizması bozukluğudur. Diyabette TG yüksekliği, HDL Kolesterol düşüklüğü ve LDL Kolesterol oranı artışı ile karakterize bir dislipidemi görülür. Diyabetli bireylerde koroner arter hastalığı riskinin artması kısmen diyabette görülen lipoprotein anormallikleriyle açıklanmaktadır (42). Diyabetik hasta için dislipidemi tedavisinde birincil öncelikli hedef (şiddetli hipertrigliseridemi ve pankreatit riski olanlar hariç) LDL Kolesterol düzeylerini düşürmektir. Beslenme tedavisinde doymuş yağ asitleri, kolesterol ve trans doymamış yağ alımının azaltılmasına ve n-3 yağ asitleri, visköz fiber (yulaf, baklagiller ve turunçgiller gibi) ve bitkisel stanoller/sterollerin alımının artırılmasına odaklanılmalıdır. Özellikle çok yüksek trigliserid seviyeleri olan ve kötü glisemik kontrolü olanlarda, plazma lipid seviyelerini düzeltmek için mutlaka glisemik kontrol sağlanmalıdır. LDL Kolesterol düşürmek için statin dışı ilaçlar da kombinasyona dahil edilebilir. Bu amaçla, niasin, fenofibrat, ezetimib ve safra asidi bağlayıcıları kullanılabilirler. Ancak LDL Kolesterol düşüşü sağlamak için böyle bir kombinasyon tedavisi verilmesinin, statin tedavisinin tek başına verilmesine göre anlamlı kardiyovasküler risk azalması sağladığına dair bir kanıt yoktur. Ayrıca bu kombinasyon tedavileri transaminaz seviyeleri artışı, miyozit ve rabdomiyoliz riskini artırmaktadır. Tüm bu nedenlerle, dislipidemide özellikle diabetik hastalarda kombinasyon tedavisi zorunlu kalınmadıkça verilmemelidir.

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) çalışması ve Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) çalışması farklı LDL Kolesterol aralıklarındaki önceden koroner kalp hastalığı olan hastalarda LDL Kolesterol düzeyini düşürmek için bir statin kullanmanın tüm nedenlere bağlı

mortaliteyi, aterosklerotik olaylara bağlı ölümleri, non-fatal aterosklerotik olayları ve revaskularizasyon gereksinimini önlemede çok etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların Tip 2 diyabet alt hasta guruplarında, statin kullanımının KVH insidansında belirgin azalma sağladığı görülmüştür (43,44). Tip 2 diyabet tanılı 202 hastayı inceleyen 4S çalışması kolesterolü düşürmenin majör kardiyovasküler olay riskinde %55'lik azalma etkisi yaptığını ve riski non-diyabetik bireylerdeki riske yakın bir düzeye getirdiğini göstermiştir (43).

HPS çalışmasında (Heart Protection Study) 5963 hasta içeren diyabetik grupta antilipidemik tedavi ile miyokard infarktüsünde %37, kardiyovasküler ölüme %20 oranında azalma olduğu bildirilmiş ve yüksek riskli hastalarda, LDL kolesterol düzeyinin %20-30 azaltılması ile başlangıç LDL kolesterol düzeyinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskin %30 azaldığını ortaya koymuştur (45). CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) çalışmasında diyabetik hastalarda statin tedavisi verilen grupta koroner arter hastalığı %37, koroner revaskularizasyon %31, inme %48 oranında azalmış ve bu yararlı etkilerin, bazal LDL düzeyi yüksek olmasa da görüldüğü bildirilmiştir (46).

Diyabet hastalığının seyri sırasında, otonom sinir sisteminin hem sempatik hem de parasempatik bölümlerinde ilerleyici sinir lifi kaybı olduğu gösterilmiştir (47). Parasempatik ve sempatik sinir lifleri, kardiyovasküler sistemin innervasyonunda yaşamsal öneme sahiptir. Kalp hızı, kan basıncı ve kalp kası kontraktilesini kontrol ederek vücudun hemodinamik dengesini sağlamaktadırlar (48, 49). Dolayısıyla kardiyovasküler sistem bütünlüğünde bozulma, kardiyovasküler otonomik nöropatili (KON) diyabetik hastalarda ciddi kardiyak komplikasyonlarla sonuçlanmaktadır (50). KON, yeni tanı almış diyabet hastalarında görülebilmekle birlikte yaş, diyabet süresi ve kötü glisemik kontrolle prevalansı artmaktadır (51). KON ilerlerken sempatik ve parasempatik sinir lifleri hasarlanmakta ve egzersiz sırasında kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak debi artışı sağlanamamaktadır (52-55). Diyabetik hastalarda görülen ortostatik hipotansiyondan, özellikle splanknik damarlarda olmak üzere, efferent sempatik vazomotor liflerdeki harabiyet sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca total vasküler dirençteki azalma da patogeneze katkıda bulunmaktadır (52). Diabetik KON tanısı alan hastalarda ani, beklenmedik ölümler,

büyük olasılıkla fatal aritmilere yol açabilen ciddi fakat asemptomatik iskemiler ve QT uzaması nedeniyle olmaktadır (52). Miyokard iskemisi, diyabetik hastalarda (özellikle Tip 2 diyabet) en sık görülen ölüm sebebidir ve bu hastalarda ağrısız veya atipik ağrı ile ortaya çıkabilmektedir (56).

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi arttıran bir diğer önemli etken hipertansiyondur. ADA ve AHA önerilerine göre diyabet hastalarında hedeflenen kan basıncı değerleri 140/90 mmHg değerinin altında olmalıdır. Diyabetik hastalarda öncelikle obez hastalarda kilo verilmesi, tuz kısıtlanması, potasyum alınması ve egzersiz gibi hayat tarzı değişiklikleri önerilmektedir (57). Yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınamayan tansiyon değerleri için farmakoterapi düşünülmeyle birlikte antihipertansiflerin kardiyovasküler mortaliteyi artırdığına dair randomize kontrollü çalışmalar yoktur.

Diyabet koroner kalp hastalığı ve hipertansiyondan bağımsız olarak kalp yetmezliği (KY) riskini de artırır ve kardiyomyopatiye neden olabilir. Diyabetik kardiyomyopati terimi, ilk olarak koroner kalp hastalığı olmayan kalp yetmezlikli dört diyabetik erişkinlerde postmortem bulgulara dayalı tanımlanmıştır (58). Sol ventrikül fonksiyonları korunmuş diyabet hastalarında, kalp yetmezliğine gidiş için predispozan olan sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Diyabet hastalarında diyastolik disfonksiyon görülme sıklığı %30-60 arası raporlanmıştır (59). Diyabetin kardiyovasküler komplikasyonları kan glukoz regülasyonunun sağlanması, kan basıncı ve lipid değerlerinin hedeflenen seviyelere indirilmesi ile büyük oranda önlenbilir veya geri döndürülebilir.

2.1.8 Diyabet ve Serebrovasküler Hastalıklar

Olgu-kontrol ve prospektif epidemiyolojik çalışmalar iskemik inmede diyabetin bağımsız bir etkisinin olduğunu ve rölatif risk artışının 1,8-6 kat arasında değiştiğini ortaya koymaktadır (60). Framingham çalışmasına göre, glukoz toleransı bozuk hastalar, non-diyabetik kişilere göre iki kat daha fazla iskemik inme riski taşımaktadır. Diğer yandan glukoz metabolizmasındaki bazı bozukluklar, örneğin hiperinsülinemi ve artmış insülin direnci de iskemik inme için kanıtlanmış risk

faktörleridir (61). “Honolulu Heart çalışması”nda diyabeti olanlarda olmayanlara göre tromboembolik inme riskinin 2 kat arttığı bulunmuştur (62).

Hipertansiyon ve hiperglisemi kombinasyonunun 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 karşılaştırılmış, sıkı kan basıncı kontrolünün fatal ve nonfatal inmede %44 rölatif risk azalması yaptığı bulunmuştur (63). Diyabetik hastalarda sıkı hipertansiyon kontrolünün inme insidansını belirgin şekilde azaltmasına karşı, sıkı glisemik kontrolün 9 yıllık takipte inmede anlamlı azaltma yapmadığı saptanmıştır (63, 64).

2.1.9 Diyabet ve Periferik Damar Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH); alt ekstremitelerde meydana gelen kronik okluziv bir hastalıktır. PAH, aterosklerozun önemli bir işaretidir; serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditenin önemli bir prediktörü gibi davranır (65). Tip 2 diyabetli hastalarda en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olduğu için, bu hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önemli bir prediktörü olan periferik arter hastalığını erken dönemde saptamak çok önemlidir. Zira diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda PAH insidansının diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (66).

Periferik arter hastalığı, alt ekstremiteye giden kan akımını engelleyecek düzeyde darlığa yol açan aterosklerotik plaklarla karakterize klinik duruma verilen isimdir. Ateroskleroz, stenoza yol açarsa, arterden geçen kan miktarı azalır. Stenozun, damar çapının kesitsel alanını %50'den fazla azalttığı durumlarda, stenozun proksimali ile distali arasında istirahatte de basınç farkı oluşur. Stenoz distalindeki iskelet kasında, egzersiz sırasında daha erken anaerobik metabolizmaya geçiş ve egzersiz kesildikten sonra daha uzun süre anaerobik metabolizmanın devam ettiği gösterilmiştir. Klodikasyonu olan hastalarda, egzersiz sırasında artmış laktat salınımı ve açilkarnitin birikimi gösterilmiştir (67).

HbA1c'deki her %1'lik artış, PAH riskinde %26'lık bir artış anlamına gelir (68). UKPDS çalışmasında hipergliseminin ciddiyeti dışında diğer tüm nedenlerden bağımsız olarak diyabet süresinin de PAH riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (69).

2.1.10 Diyabetik Nefropati

Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların görülme hızında yaşanan ciddi artışlar nedeniyle dünyada son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan faktörler arasında diyabet ilk sıraya yerleşmiştir. Diyabetin en önemli ve yaşam kalitesini bozan komplikasyonlarından biri olan diyabetik nefropati tanımı, ilk defa 1936'da Kimmelsteil ve Wilson tarafından ifade edilmiştir (70, 71)

Hipergliseminin hem doğrudan etkisiyle, hem de çeşitli sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin lokal ve sistemik olarak artışına yol açarak mikrovasküler komplikasyonları tetiklediği iyi bilinmektedir. Diyaliz ünitelerinde tedavi gören hastaların %50'si diyabetlidir. Diyabetli bireylerin %20-40'ında diyabetik nefropati gelişir. Diyabetik nefropatili bireylerin %10-20'si böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedilir (72). Diyabetik nefropati (DN) gelişen hastalarda kardiyovasküler hastalık riski artar. Nefropati taramasına Tip 1 diyabetli bireylerde tanıyı izleyen beşinci yıldan itibaren, Tip 2 diyabetli bireylerde ise tanı anında idrarda albümin atılımı ölçülerek başlanmalı ve daha sonra yılda bir kez mikroalbuminüri kontrolü yapılmalıdır. Hem Tip 1 diyabetin hem de Tip 2 diyabetin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nefropati morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir ve aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) gelişimine neden olan önemli bir faktördür (73).

Diyabetik nefropati, artmış idrar albümin atılımı ve/veya sürekli azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ile karakterize bir hastalıktır. Diyabetik nefropatinin doğal gelişimi klasik olarak beş evre halinde ele alınmaktadır (74). Birinci evrede hiperfiltrasyon, ikinci evrede bazal membran kalınlaşması, üçüncü evrede mikroalbuminüri, dördüncü evrede aşikar proteinüri ve son evrede skleroz ile karakterizedir. Tip 1 diyabetli hastalarda kan glikozu başarılı bir pankreas

transplantasyonu sonrasında normal seviyeye getirildikten 10–15 yıl sonra nefropatinin gerilediği görülmüştür (75). Tip 2 diyabette ise hipergliseminin yanında HT ve hiperkolesterolemi artması önemlidir (76). UKPDS analizine göre, sistolik kan basıncında her 10 mmHg azalmanın, sistolik kan basıncı <120 mmHg olan hastalar arasındaki en az riski ile ve mikrovasküler komplikasyon riskinde %13 azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (77).

Afrikan-Amerikan, Güney Asya gibi bazı etnik toplumlarda diyabetik nefropati görülme sıklığı daha fazla bildirilmektedir. Örneğin Meksikalı veya Afrikalı Amerikalılarda ve Pima yerlilerinde insidans %40-60 iken, Beyaz ırkta %10-20'dir. Bu verilerde genetik yatkınlık, beslenme ve hipertansiyonun rol oynadığı düşünülmektedir (78, 79). 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 (80).

Diyabetik nefropatiye yönelik tedavi yaklaşımları üç ana başlık altında toplanabilir. Diyabetik nefropati riski taşıyan normoalbuminürik hastaların tedavisi primer önleme, mikroalbuminürik hastanın tedavisi sekonder önleme ve makroalbuminüri, aşikar nefropatili hastanın tedavisi ise tersiyer önleme şeklinde tanımlanabilir. 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 olmuştur (81). Ayrıca konvansiyonel ve intensif glisemik kontrolün nefropatinin progresyonu üzerine etkilerini karşılaştıran yedi randomize çalışmayı içeren bir meta analizde, intensif tedavi yaklaşımının nefropati riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu tedavi biçimiyle elde edilen yararın yalnızca, nefropati ile sınırlı kalmayarak tüm komplikasyonlara bağlı ölümlerde belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (82). Gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon nefropati progresyonunu artırır. UKPDS çalışmasında 6 yıllık izlem sonrasında sıkı kan basıncı kontrolünün mikroalbuminüri riskini %29 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Sıkı kan basıncı kontrolü primer önlemede oldukça etkindir. 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 gerektiği ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalar bu hedefe yönelik tedavide ACEİ tedavisinin öncelikli tedavi yaklaşımı olması gerektiğini göstermektedir (83, 84). ACEİ ile ARB kombinasyonu kullanımı önerilse de The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) ve Combination Angiotensin Receptor Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor for Treatment of Diabetic Nephropathy (VA NEPHRON-D) çalışmalarının sonuçlarına göre diyabetiklerde ikili RAS kombinasyon tedavisi renal yan etkilerde artışa neden olmaktadır. Bu durum ESH 2013 hipertansiyon kılavuzunda da belirtilmiştir. Düşük proteinli bir diyet uygulamasının diyabetik nefropatinin erken döneminde hiperfiltrasyonu azaltabileceği ve aynı zamanda bireysel yanıtlar değişmekle birlikte GFR'deki düşmeyi geciktirebileceği bildirilmiştir. Genellikle önerilen günlük 0,8 g/kg/gün protein alınmasıdır. Diyabetik nefropatide GFR hızındaki düşmenin önlenmesi temel hedeftir ve bu amaçla kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol ve albüminürinin ilerlemesinin önlenmesi sağlanmalıdır (85).

2.1.11 Diyabetik Retinopati

Tüm dünyada 20–65 arası yaş grubunda görülen önlenbilir ve/veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedeni olan diyabetik retinopati (DR), diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 yılı verilerine göre; dünyada 37 milyon yasal olarak kör birey bulunmakta ve diyabetik retinopati bu körlüklerin %4,8'ine neden olmaktadır (86). Genel popülasyona göre diyabetiklerde 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 (87). DR, 20–75 yaşlarında tüm insanlarda körlük nedenleri arasında önemli bir yer tutar. Körlük nedeni genelde, çözülemeyen vitre içi kanaması, traksiyonel retina dekolmanı veya diyabetik makula ödemidir. 10 yıllık oran %20 iken 25 yıllık diyabetlide %85'e yükselmektedir (88).

Gelişmekte olan ülkelerde DR prevalansı gelişmiş ülkelere oranla daha yüksektir ve %35'e ulaşmaktadır (89). Kronik hiperglisemi, diyabetik retinopati oluşumu ve ilerlemesinde en önemli etkenlerden biridir. DCCT çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar iyi bir glikoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. HbA1c değerleri normalin üstünde olanlarda, normal olan olgulara göre retinopatinin 2,5 kat yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Bazı küçük popülasyonlu çalışmalarda kadın ya da erkek lehine küçük farklılıklar bildirilmesine rağmen, retinopati sıklığı ve seyri üzerinde cinsiyetin rolü olduğu düşünülmemektedir.

Diyabetik retinopatinin erken tanı ve tedavi endikasyonlarının belirlenmesi için iyi bir klasifikasyonun yapılması zorunludur. Günümüzde, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) grubunun oluşturduğu, Airlier-House sınıflandırmasının geliştirilmesi ile elde edilen, diyabetik retinopatideki 19 lezyonu standart fundus fotoğraflarına göre ayrı ayrı derecelendiren sistem en uygun sınıflandırma olarak görülmektedir (90). Diyabetik retinopati; nonproliferatif retinopati (NPDR) ve proliferatif retinopati (PDR) olmak üzere iki grupta değerlendirilir. NPDR devresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlı iken, PDR devresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur (91). Retinopati taramasına Tip 1 diyabetli bireylerde tanıyı izleyen beşinci yıldan itibaren, Tip 2 diyabetli bireylerde ise tanı anında göz dibi değerlendirmesi ile başlanmalı ve daha sonra yılda bir tekrarlanmalıdır.

2.1.12 Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati (DN), yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve diyabetik hastaların yaşam kalitesini azaltan önemli bir komplikasyondur. Diyabetik nöropati, proksimal veya distal sinirleri ve duyu, motor veya otonom sinirleri farklı şekillerde etkileyerek heterojen bir klinik tablo oluşturur. Birçok çalışmada diyabetik nöropati prevalansının %28,5-50 arasında değiştiği gösterilmiştir (92).

Diyabetin en sık görülen uzun dönemli komplikasyonlarından biri olan nöropatinin en sık görülen belirtileri ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma, ağrı ve güçsüzlüktür. Bu belirtiler, nöropatinin en sık görülen şekli olan distal simetrik

polinoropatiye bağlı olarak gelişmektedir. Distal simetrik polinoropati basit klinik testlerle saptanabilir ancak atipik vakalarda elektrofizyolojik testlere gerek duyulur. Nöropati, aynı zamanda diyabetik ayak gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür. Nöropati taramasına Tip 1 diyabetli bireylerde tanıyı izleyen beşinci yıldan itibaren, Tip 2 diyabetli bireylerde ise tanı anında başlanmalı ve daha sonra yılda bir tekrarlanmalıdır.

Diyabetik nöropati patogeneğinde birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar; direkt sinir hasarı yapan metabolik süreçler, endonöral mikrovasküler hasar, otoimmün inflamasyon ve azalmış nörotrofik desteklerdir. Epidemiyolojik çalışmalar Tip 1 ve Tip 2 diyabet hastalarında hiperglisemi süre ve ciddiyetinin diyabetik nöropati gelişiminde majör risk olduğunu göstermişlerdir (93).

Diyabetik polinöropatinin en erken belirtileri hem büyük hem de küçük myelinize ve myelinize olmayan sinir liflerinin bütünlüğünün kademeli kaybını yansıtmaktadır. Böylece büyük sinir liflerinin kaybı ile vibrasyon duyusunda kayıp ve propriosepsiyon duyusunda değişiklik, küçük sinir liflerinin kaybı ile de ağrı, ısı ve hafif dokunmada bozulma olmaktadır (94). Vücuttaki tüm sistemlerin otonom nöropatiden etkilenme riski olmakla birlikte kliniğe en fazla yansıyan sorunlar kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tutulumları ile ilgilidir. Kardiyovasküler otonom nöropati kliniğe egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi olarak yansır. Ayrıca bu hastalarda sessiz miyokard infarktüsü ve aritmiye bağlı mortalite de artmıştır. Diğer sistemlerde en sık karşılaşılan sorunlar ise mide boşalmasında gecikme, konstipasyon, diyare, gastroparezi, kolesistit, hipoglisemik otonom yetersizlik ve erektil fonksiyon bozukluğudur.

Uzun dönem klinik çalışmaları içeren ve glisemik kontrolün öneminin belirtildiği DCCT araştırmalarında Tip 1 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrol ile nöropatinin progresyonun yavaşladığı ve ortaya çıkışının geciktiği gösterilmiştir (95).

2.1.13 Diyabetik Ayak

Diyabetik ayak ülserleri morbidite artışına, hayat kalitesinin bozulmasına, yüksek tedavi maliyetlerine ve yüksek oranda alt ekstremitte amputasyonlarına neden

olurlar. Nontravmatik ayak ampütasyonlarının %40–60'ı diyabetiklere yapılmaktadır (96). Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde yapılan ampütasyon sayısı yılda 12 bin dolaylarındadır. Bunun önemli bir kısmını diyabete bağlı ampütasyonlar oluşturmaktadır. Diyabetin geç komplikasyonları olan periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve bu komplikasyonlara sahip bir hastada meydana gelen bası travması ülserlerin nedenlerini oluşturmaktadır. Ayrıca motor ve otonomik defisitler de ülser gelişimine katkıda bulunurlar (97, 98). Diyabetlilerin %15-20'si hayatlarının bir döneminde ayak ülseri komplikasyonu yaşamaktadır. Bir kez ayak ülseri gelişen hastalarda bu sorunun tekrarlama olasılığı yüksektir.

Öncelikli olarak bu hastanın yarasının iskemik mi yoksa nöropatik bir nedene mi bağlı olduğunu ayırt edilmelidir. Sık olarak iki neden bir arada bulunmaktadır. Diyabetik bir hastanın ülseri değerlendirilirken yaranın süresi, genişliği, derinliği, kokusu, osteomyelit varlığı ve aldığı tedaviler dikkatlice değerlendirilmelidir. Duyu muayenesi, periferik nabız muayenesi, ayak bileği-kol basıncı indeksi ve doppler ultrasonografi gibi yöntemler kullanılarak nöropatik ve vasküler hastalık ayırt edilmelidir. MR anjiyografi veya konvansiyonel anjiyografi hastanın tedavi planlaması yapılırken ileri tetkik olarak kullanılabilir (99-101).

Diyabetik ayak yarasının oluşunun önlenmesi tedaviden daha önemlidir, bunun için diyabetli hastaların eğitimi, özellikle de ayak bakımı, kullanılan ayakkabılar, takip edildiği diyabet kliniğinin tıbbi tedavisine sadık kalınması hastanın dikkate alması gereken hususlardır. Hasta multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmelidir. Bu sayede büyük maliyetler engellenebilir, ekstremitte amputasyon oranları azaltılabilir.

3. MATERYAL VE METOD

'Diyabetes Mellitus Hastalarında Hiperlipidemi, Hipertansiyon, Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyon Oranı ve Diyabetes Mellitus Kontrolü' çalışması etik kurul 08.04.2016 tarihi ve 2015/187 dosya numarası ile onaylanmıştır. Çalışma Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından yürütülmüştür.

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına 1 Ocak 2016 ile 1 Temmuz 2016 tarihleri arasında daha önceden takipli olan 323 diyabetes mellitus hastası ve öncesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi dışında takipli olup ilk kez başvuran 177 diyabetes mellitus hastası olmak üzere toplam 500 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet ve geldiği yer gibi demografik özellikleri sorgulandı. Sonrasında diyabet hastalığının tipi ve süresi ile almakta olduğu tedavisi kaydedildi. HbA1c ve AKŞ değerleri kaydedildi. HbA1c son 3 ay içinde çalışılmış ise o değer kaydedildi. Hedef HbA1c %7'nin altı ve AKŞ 80-130 arası hedef olarak kabul edildi. HbA1c High Performance Liquid Chromatography (HPLC) metoduyla Tosoh G8 cihazıyla bakıldı. AKŞ 10-12 saatlik açlığı takiben sabah, antekübital venden alınan kan ile enzimatik kolorimetrik yöntem ile Beckman Coulter AU5800 cihazına uygun diagnostik glukoz kiti ile bakıldı. Hastaların AKŞ VE HbA1c değerleri hastaların takip oldukları merkeze göre karşılaştırıldı.

Hastaların varsa hiperlipidemi tanısı, almakta olduğu tedavisi sorgulandı ve rutin değerlendirmede bakılan lipit düzeyleri kaydedildi. Son 3 ay içinde çalışılmış lipit değeri varsa o değer kaydedildi. Hiperlipidemi oranına bakıldı. Hastaların hiperlipidemi oranları takip oldukları merkeze göre karşılaştırıldı. (ADA metabolik kontrol hedeflerine göre) Hedef değerler LDL'de 100mg/dl'nin altında, tirigliseritde 150mg/dl'nin altında, HDL'de 40mg/dl'nin üzerinde kabul edildi. HDL ve TG düzeyleri 10-12 saatlik açlığı takiben antekübital venden alınan kan ile enzimatik kolorimetrik yöntem ile bakılırken; LDL ise Friedewald formülüyle hesaplandı. Ölçümler Beckman Coulter AU5800 biyokimya otoanalizatöründe orijinal kitleri ile ölçüldü.

Hastanın hipertansiyon tanısı, varsa süresi ve tedavisi kaydedildi. Hipertansiyon oranına bakıldı (ADA hedef kan basıncı kriterlerine göre). 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, myopati) ve makrovasküler komplikasyonlar (aterosklerotik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak, svo varlığı) kaydedildi ve oranına bakıldı. Retinopati takibi yaptırmamış olan hastalar kaydedildi. Retinopatisi olan ve olmayan hastalar belirlendi. Retinopati varlığı hastanın öyküsünden ve varsa hastanemizdeki muayene kayıtlarından elde edildi. Diyabetik nefropati için spot idrarda albümin/kreatinin oranına bakılarak 30 mg/gün den yüksek albüminüri 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. 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. Diyabetik nöropati için yüzeysel duyu muayenesi, vibrasyon duyusu muayenesi ve ortostatik hipotansiyon bakıldı. Erkek hastalarda erektil disfonksiyon sorgulandı. Yüzeysel duyu muayenesi 10 gr'lık mikroflament ile yapıldı. Vibrasyon duyusu muayenesi 128 Hz diyapozon ile yapıldı. Titreştirilmiş diyapozon hastanın öğrenmesi için önce sternumuna üzerine konulup titreşim hissedildikten sonra ektremite uçlarında bir kemiğe konup titreşimi algılayıp algılandığı sorgulandı. Algılamayan hastalarda vibrasyon duyu kaybı tespit edilerek kaydedildi. Ortostatik hipotansiyonda hasta yatar pozisyonda iken kan basıncı ölçüldükten sonra ayağa kaldırılıp 2 dk sonra kan basıncı bakıldı. Diyastolik kan basıncında 10 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg ve üzerindeki düşüş ortostatik hipotansiyon olarak kaydedildi. Diyabetik ayağı ve diyabetik ayak öyküsü varsa kaydedildi. Koroner arter hastalığı EKG ve özgeçmiş ile değerlendirildi. Serebrovasküler olay özgeçmiş ile değerlendirildi.

Çalışmamız tanımlayıcı tipte bir çalışma olup çalışmamızda elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Ölçümsel

veriler ortalama \pm standart sapma niteliksel veriler sayı ve yüzde kullanılarak özetlendi. İki bağımsız grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlandığında Student t testi, parametrik koşullar sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında parametrik koşullar sağlanmadığından Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

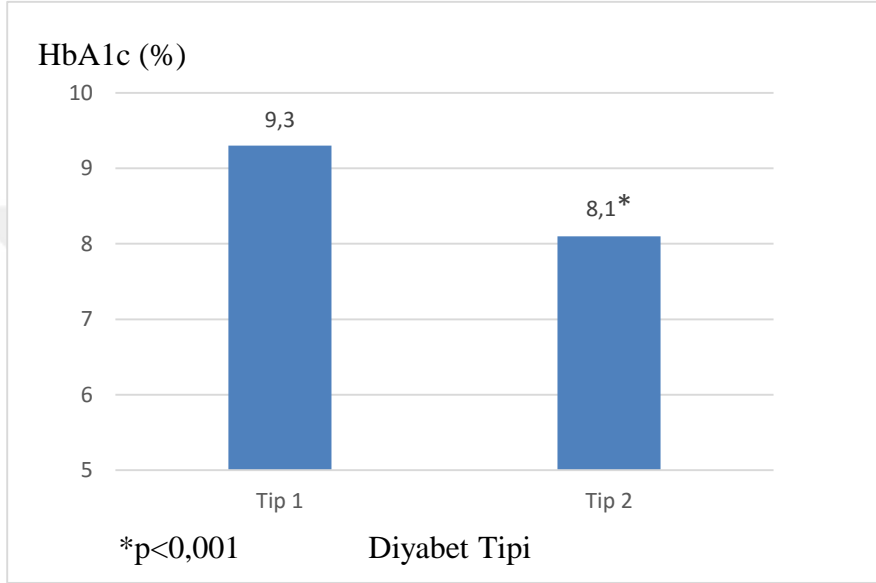
Bu tanımlayıcı çalışma 1 Ocak 2016 ile 1 Temmuz 2016 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalına başvuran toplam 500 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların 294'ü kadın (%58,8), 206'sı erkektir (%41,2). Hastaların 32'si (%6,4) Tip 1 diyabetli iken 468'i (%93,6) Tip 2 diyabetlidir. Hastaların 323'ü (%64,6) daha önceden Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalında takipli iken 177'si (%35,4) herhangi bir merkezde takipli olup Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalına ilk kez başvurmuştur (Tablo 1).

Çalışmaya katılan hastaların 422'si (%84,4) Trabzon ili ve ilçelerinden başvururken, 78'i (%15,6) Trabzon ili dışından başvurmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastaların en genci 17, en yaşlısı 92 yaşında olup başvuranların ortalama yaşı 56,5 olarak bulunmuştur. Yine çalışmaya katılan hastaların diyabet süresi en az 1 ay, en çok 480 ay olup tüm hastaların ortalama diyabet süresi 112,5 ay olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Özellikler	n	%
Yaş (ort. ± ss)	56,5 ± 12,9	
Cinsiyet		
Kadın	294	58,8
Erkek	206	41,2
Takip olunan merkez		
KTÜ	323	64,6
KTÜ dışı	177	35,4
Yaşanılan yer		
Trabzon	422	84,4
Trabzon dışı	78	15,6
Diyabet tipi		
Tip 1	32	6,4
Tip 2	468	93,6
Diyabet süresi (ay)	112,5 ± 91,4	

Otuziki Tip 1 diyabet tanılı hastanın en düşük HbA1c değeri %6,4, en yüksek HbA1c değeri %13,8 olup ortalama HbA1c değeri %9,3 olarak saptanmıştır. Dörtüzyüztümüşsekiz Tip 2 diyabet tanılı hastanın ise en düşük HbA1c değeri %5,1, en yüksek HbA1c değeri %18,9 olup ortalama HbA1c değeri %8,1 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 1).



Şekil 1. Diyabet tiplerine göre HbA1c ortalamaları.

Tüm hastalardan HbA1c değeri %7,0 ve altı olan 189 kişi (%37,8) olup bu hastalar HbA1c değeri hedef aralıkta olan hastalardır. Ayrıca HbA1c değeri %7,1-8,0 olan 111 kişi (%22,2), %8,1-9,0 olan 78 kişi (%15,6), %9,1-10,0 olan 40 kişi (%8,0), %10,0 ve üzeri olan 82 kişi (%16,4) tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların HbA1c Değerlerinin Dağılımı.

HbA1c Düzeyleri (%)	n	%
$\leq 7,0$	189	37,8
7,1-8,0	111	22,2
8,1-9,0	78	15,6
9,1-10,0	40	8,0
$\geq 10,0$	82	16,4
Toplam	500	100,0

HbA1c değeri daha önce KTÜ Tıp Fakültesinde takipli olan 323 hastanın 142'sinde (%44,0) hedef aralıkta, 181'inde (%56,0) hedef aralık dışında bulunmuşken; başka merkezde takipli olup KTÜ Tıp Fakültesine ilk kez başvurmuş olan 177 hastanın 47'sinde (%26,6) hedef aralıkta, 130'unda (%73,4) hedef aralık dışında bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 3).

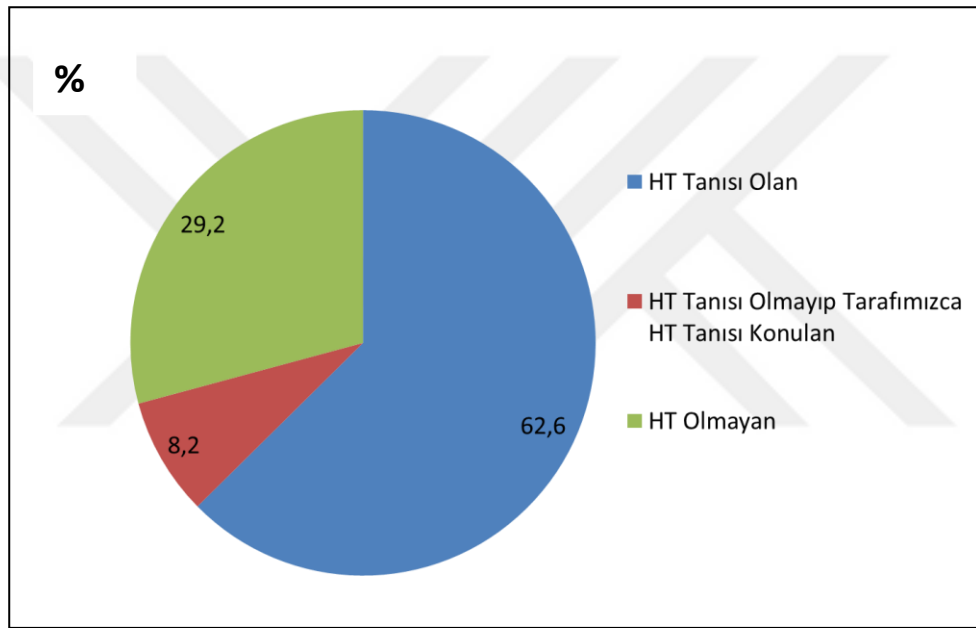
Tüm hastalardan AKŞ 80-130 mg/dl olup hedef aralıkta olan hasta sayısı 226 (%45,2) iken AKŞ hedef aralıkta olmayan hasta sayısı 274'tür (%54,8). AKŞ değeri daha önce KTÜ Tıp Fakültesinde takipli olan 323 hastanın 160'ında (%49,5) hedef aralıkta, 163'ünde (%50,5) hedef aralık dışında bulunmuşken; başka merkezde takipli olup KTÜ Tıp Fakültesine ilk kez başvurmuş olan 177 hastanın 66'sında (%37,3) hedef aralıkta, 111'inde (%62,7) hedef aralık dışında bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p=0,009$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Takip Oldukları Merkeze Göre Metabolik Parametreler Yönünden Hedefte Olma Durumlarının Karşılaştırılması

Parametre	KTÜ		KTÜ Dışı		p
	n	%	N	%	
HbA1c	142	44,0	47	26,6	<0,001
AKŞ	160	49,5	66	37,3	0,009
HDL	237	73,4	125	70,6	0,510
TG	183	56,7	85	48,0	0,064
LDL	106	32,8	60	33,9	0,806

Maksimum HT tanı süresi 480 ay, minimum HT tanı süresi ise 1 aydı. Ortalama HT tanı süresi 130 ay olarak bulundu. Değerlendirilen tüm hastaların minimum Sistolik kan basıncı (SKB) 90 mmHg, maksimum SKB 180 mmHg olup ortalama SKB 129 mmHg olarak tespit edildi. Değerlendirilen tüm hastaların minimum Diyastolik kan basıncı (DKB) 50 mmHg, maksimum DKB 110 mmHg olup ortalama DKB 76 mmHg olarak tespit edildi.

Başvuran tüm hastalardan daha önceden HT tanısı olan hasta sayısı 313 (%62,6) iken, HT tanısı olmayan hasta sayısı 187 (%37,4) olarak saptandı. HT tanısı almış olan tüm hastalar antihipertansif tedavi alıyordu (%100). Başvurusundan önce HT tanısı olan 313 hastadan 173'ünün (%55,3) tansiyonu hedefte iken, 140'mının (%44,7) tansiyonu hedef aralıkta değildi. Başvurusundan önce HT tanısı olmayan 187 hastadan 146'sının (%78,1) tansiyonu normal iken, 41'ine (%21,9) tarafımızca hipertansiyon tanısı konuldu. Önceden tanı konmuş olan 313 hasta ve tarafımızca tanı konan 41 hasta ile toplam HT tanılı hasta sayısı 354 (%70,8) olarak saptandı (Şekil 2).

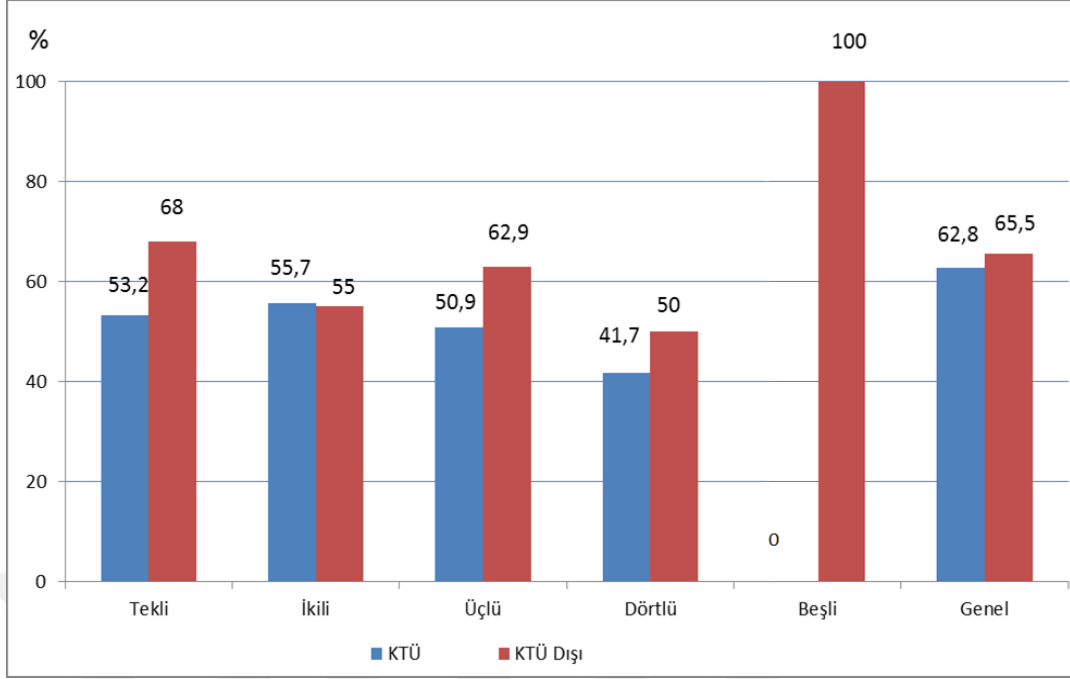


Şekil 2. Hastaların Hipertansiyon Oranları

HT tanılı 313 hastanın hepsi en az bir antihipertansif kullanmaktaydı. Tekli antihipertansif kullanan 87 hastadan 50 (%57,5) hastanın TA değeri kontrolde 37 (%42,5) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptandı. İkili antihipertansif kullanan 119 hastadan 66 (%55,5) hastanın TA değeri kontrolde 53 (%44,5) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptandı. Üçlü antihipertansif kullanan 88 hastadan 49 (%55,7) hastanın TA değeri kontrolde 39 (%44,3) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptandı. Dörtlü antihipertansif kullanan 16 hastadan 7 (%43,8) hastanın TA değeri kontrolde 9 (%56,2) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptandı. Beşli

antihipertansif kullanan 3 hastadan 1 (%33,3) hastanın TA değeri kontrolde 2 (%66,7) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptandı.

Tekli antihipertansif kullanan ve KTÜ Tıp Fakültesi takipli olan 62 hastadan 33 (%53,2) hastanın TA değeri kontrolde, 29 (%46,8) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptanırken; tekli antihipertansif kullanan ve başka merkezde takipli olup KTÜ Tıp Fakültesine ilk kez başvurmuş olan 25 hastadan 17 (%68,0) hastanın TA değeri kontrolde, 8 (%32,0) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,307$) (Şekil 3). İkili antihipertansif kullanan ve KTÜ Tıp Fakültesi takipli olan 79 hastadan 44 (%55,7) hastanın TA değeri kontrolde, 35 (%44,3) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptanırken; ikili antihipertansif kullanan ve başka merkezde takipli olup KTÜ Tıp Fakültesine ilk kez başvurmuş olan 40 hastadan 22 (%55,0) hastanın TA değeri kontrolde, 18 (%45,0) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=1,00$) (Şekil 3). Üçlü antihipertansif kullanan ve KTÜ Tıp Fakültesi takipli olan 53 hastadan 27 (%50,9) hastanın TA değeri kontrolde, 26 (%49,1) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptanırken; üçlü antihipertansif kullanan ve başka merkezde takipli olup KTÜ Tıp Fakültesine ilk kez başvurmuş olan 35 hastadan 22 (%62,9) hastanın TA değeri kontrolde, 13 (%37,1) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,378$) (Şekil 3). Dörtlü antihipertansif kullanan ve KTÜ Tıp Fakültesi takipli olan 12 hastadan 5 (%41,7) hastanın TA değeri kontrolde, 7 (%58,3) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptanırken; dörtlü antihipertansif kullanan ve başka merkezde takipli olup KTÜ Tıp Fakültesine ilk kez başvurmuş olan 4 hastadan 2 (%50,0) hastanın TA değeri kontrolde, 2 (%50,0) hastanın TA değeri kontrol dışı olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=1,00$) (Şekil 3). Beşli antihipertansif kullanan ve KTÜ Tıp Fakültesi takipli olan 2 hastadan 2'sinin (%100) de TA değeri kontrol dışı saptanırken; beşli antihipertansif kullanan ve başka merkezde takipli olup KTÜ Tıp Fakültesine ilk kez başvurmuş olan 1 hastanın TA değeri kontrolde saptandı (Şekil 3).

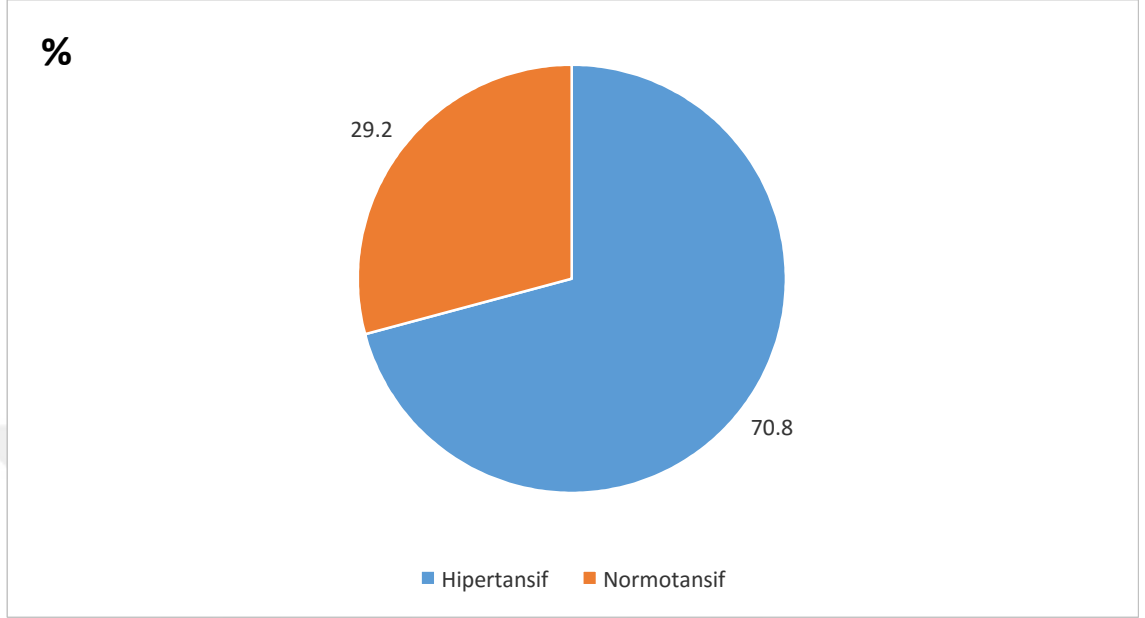


Şekil 3. Antihipertansif Tedavi Alan Hastalar ve Tüm Hastalarda Tansiyon Hedef Değerine Ulaşma Oranlarının KTÜ-KTÜ Dışı Olarak Karşılaştırılması.

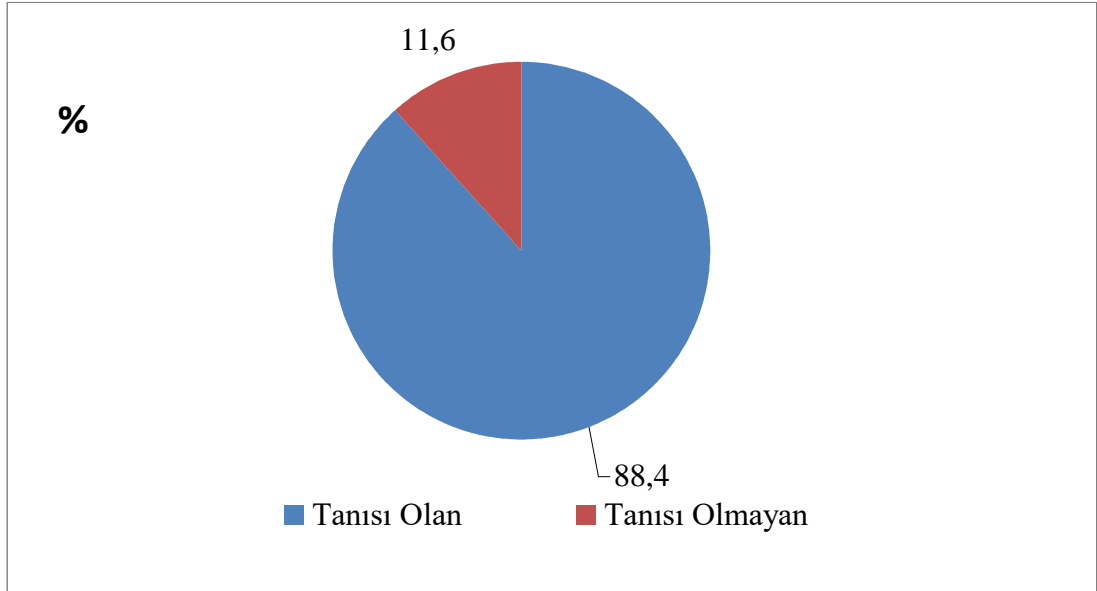
HT tanılı 313 hastanın 208'i daha önce KTÜ Tıp Fakültesinde takipli hastalardan iken 105'i ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvuran hastalardandı. Daha önceden KTÜ Tıp Fakültesinde takipli HT tanılı hastaların 109'unun (%52,4) TA değeri kontrolde iken 99'unun (%47,6) TA değeri kontrolde değildi. İlk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvuran HT tanılı hastaların 64'ünün (%61,0) TA değeri kontrolde iken 41'inin (%39,0) TA değeri kontrolde değildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,151$). KTÜ Tıp Fakültesi takipli 323 hastanın 203'ünün (%62,8) TA değeri hedefte iken KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli 177 hastanın 116'sının (%65,5) TA değeri hedefteydi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,550$) (Şekil 3).

Tüm hastalar göz önünde bulundurulduğunda hipertansif hasta sayısı 354 (%70,8), normotansif hasta sayısı 146 (%29,2) tespit edildi (Şekil 4). Bu hipertansif hastalar arasında tanısı önceden konulan hasta sayısı 313 (%88,4) iken tanı almayan hasta sayısı 41 (%11,6) bulundu (Şekil 5). HT tanısı olan tüm hastalar antihipertansif tedavi almakta olup tedavi alan bu hastalar arasındaki hedef kan basıncına ulaşan

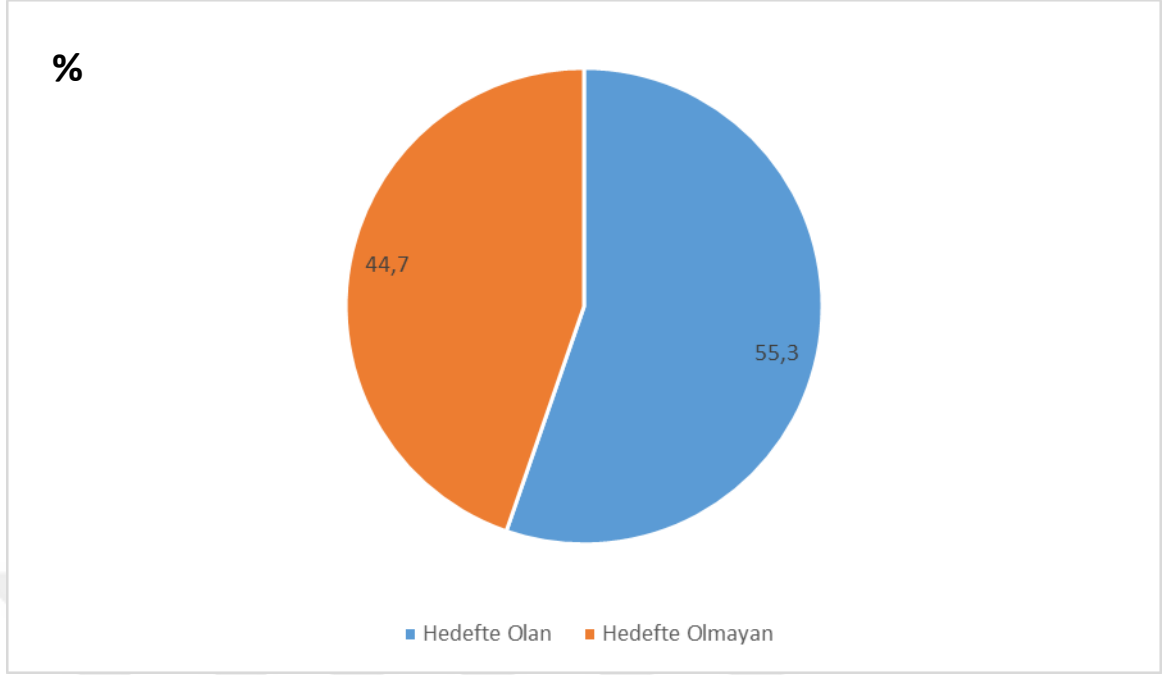
hasta sayısı 173 (%55,3) iken, 140 (%44,7) hastanın kan basıncı hedef değerin üzerinde saptandı (Şekil 6).



Şekil 4. Hipertansif Hasta Oranı



Şekil 5. Hipertansif Hastalar Arasında Tanısı Olan ve Olmayan Hastalar



Şekil 6. Antihipertansif Tedavi Alan Hastalardan TA Hedef Değerlerinde Olan ve Olmayan Hastalar

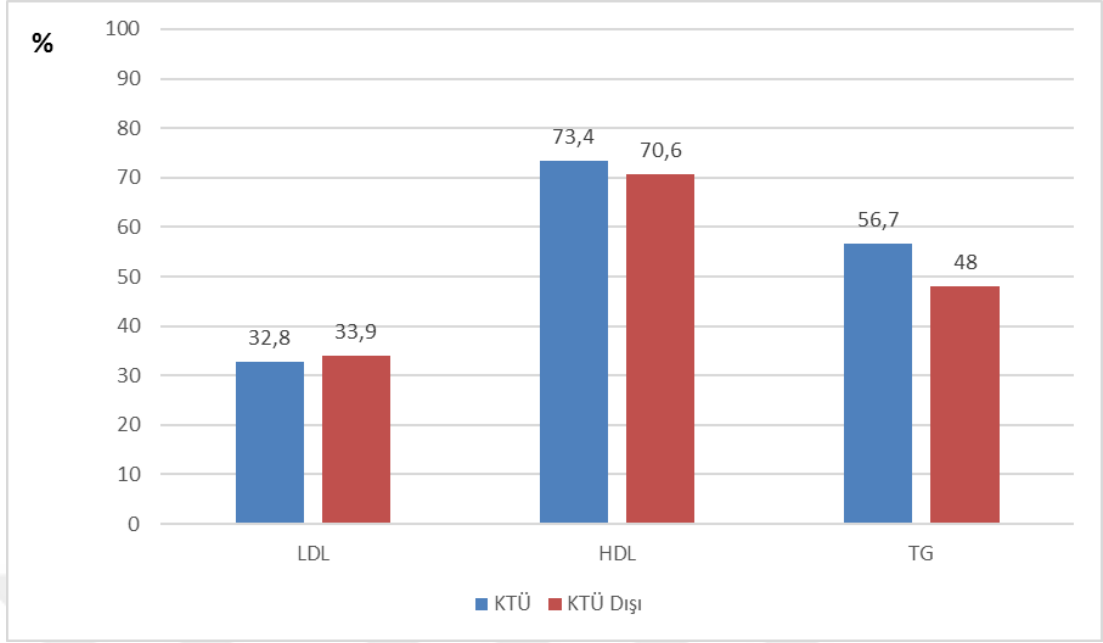
Tüm hastaların 242'sinin (%48,4) daha önceden konmuş HL tanısı mevcut iken 258'inin (%51,6) HL tanısı yoktu. HL süresi maksimum 360 ay, minimum 1 ay ve ortalama 93 ay olarak saptandı. HL tanısı olan hastalardan 66 kişi 10 mg atorvastatin, 79 kişi 20 mg atorvastatin, 23 kişi 40 mg atorvastatin, 12 kişi rosuvastatin, 1 kişi simvastatin, 1 kişi fluvastatin, 3 kişi pravastatin, 2 kişi gemfibrozil ve 9 kişi fenofibrat kullanmaktayken 46 kişi HL tanısı olmasına rağmen herhangi bir tedavi almamaktaydı.

Tüm hastaların 305'i (%61) HL tedavisi almıyorken, tekli antihiperlipidemik tedavi alan 194 (%38,8) kişi ve ikili antihiperlipidemik tedavi alan 1 (%0,2) kişi bulunmaktaydı. Tedavi almayan 305 kişinin 50'sinin (%16,4) lipid düzeyleri hedefte iken 255'inin (%83,6) lipid düzeyleri hedefte değildi. Tedavi alan 195 kişinin ise 55'inin (%28,2) lipid düzeyleri hedefte iken 140'ının (%71,8) lipid düzeyleri hedefte değildi.

Bakılan HDL Kolesterol değerlerinin minimum düzeyi 22 mg/dl, maksimum düzeyi 117 mg/dl ve ortalama düzeyi 45,7 mg/dl olarak saptandı (Tablo 4). Tüm hastalardan HDL Kolesterol düzeyi kontrolde olan 330 (%66,0) kişi iken kontrolde olmayan 170 (%34,0) kişi bulunmaktaydı. KTÜ Tıp Fakóltesi takipli 323 hastanın 237'sinin (%73,4) HDL Kolesterol düzeyi hedef aralıkta iken 86'sının (%26,6) hedef aralıkta değildi. Başka merkezde takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakóltesine başvuran 177 hastanın 125'inin (%70,6) HDL Kolesterol düzeyi hedef aralıkta iken 52'sinin (%29,4) hedef aralıkta değildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,510$) (Tablo 3) (şekil 7) .

Bakılan TG değerlerinin minimum düzeyi 37 mg/dl, maksimum düzeyi 922 mg/dl ve ortalama düzeyi 166 mg/dl olarak saptandı (Tablo 4). Tüm hastalardan TG düzeyi kontrolde olan 268 (%53,6) kişi iken kontrolde olmayan 232 (%46,4) kişi bulunmaktaydı. KTÜ Tıp Fakóltesi takipli 323 hastanın 183'ünün (%56,7) TG düzeyi hedef aralıkta iken 140'mın (%43,3) hedef aralıkta değildi. Başka merkezde takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakóltesine başvuran 177 hastanın 85'inin (%48,0) TG düzeyi hedef aralıkta iken 92'sinin (%52,0) hedef aralıkta değildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,064$) (Tablo 3) (şekil 7).

Bakılan LDL Kolesterol değerlerinin minimum düzeyi 5 mg/dl, maksimum düzeyi 299 mg/dl ve ortalama düzeyi 117 mg/dl olarak saptandı (Tablo 4). Tüm hastalardan LDL Kolesterol düzeyi kontrolde olan 166 (%33,2) kişi iken kontrolde olmayan 334 (%66,8) kişi bulunmaktaydı (şekil 8). KTÜ Tıp Fakóltesi takipli 323 hastanın 106'sının (%32,8) LDL Kolesterol düzeyi hedef aralıkta iken 217'sinin (%67,2) hedef aralıkta değildi. Başka merkezde takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakóltesine başvuran 177 hastanın 60'ının (%33,9) LDL Kolesterol düzeyi hedef aralıkta iken 117'sinin (%66,1) hedef aralıkta değildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,806$) (Tablo 3) (şekil 7).



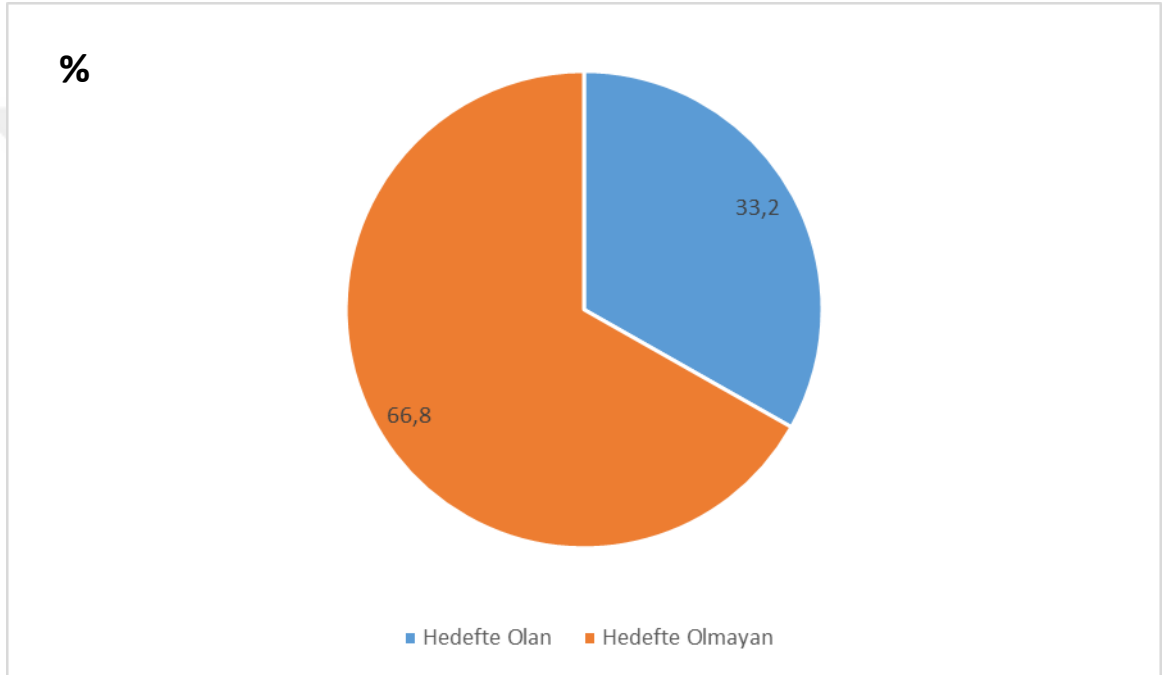
Şekil 7. Hastaların LDL, HDL, TG Düzeylerinin Hedef Değerlere Ulaşma Oranlarının KTÜ-KTÜ Dışı Olarak Karşılaştırılması.

Tablo 4. Metabolik Parametrelerin Minimum, Maksimum, Ortanca, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

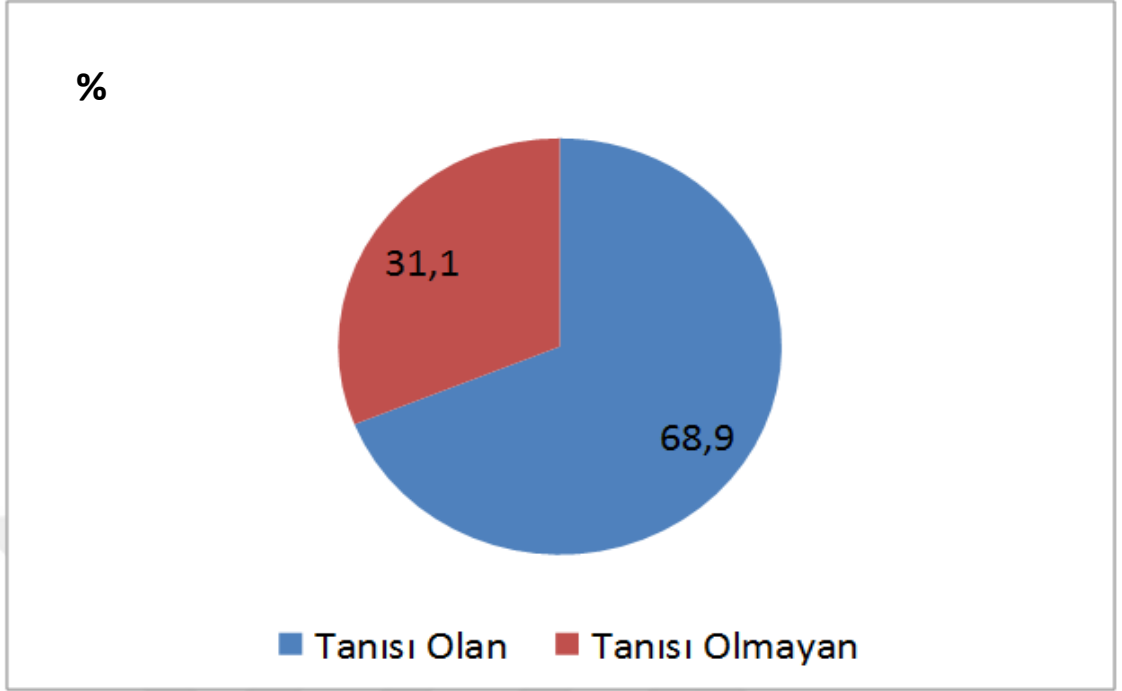
Parametre	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
HDL	22	117	44,0	45,7	10,6
LDL	5	299	115,0	117,0	39,4
TG	37	922	141,0	166,0	96,9
AKŞ	44	644	132,0	156,0	81,5

LDL Kolesterol düzeyi hedef aralıkta olan 166 hastanın 76'sı (%45,8) atorvastatin, 10'u (%6) rosuvastatin, 1'i (%0,6) simvastatin, 1'i (%0,6) fluvastatin, 1'i (%0,6) pravastatin ve 1'i (%0,6) fenofibrat kullanıyorken 76 kişi (%45,8) tedavi almıyordu. LDL Kolesterol düzeyi hedef aralıkta olmayan 334 hastanın 92'si (%27,5) atorvastatin, 2'si (%0,6) rosuvastatin, 2'si (%0,6) pravastatin, 2'si (%0,6) gemfibrozil ve 8'i (%2,4) fenofibrat olmak üzere 106 (%31,7) kişi tedavi

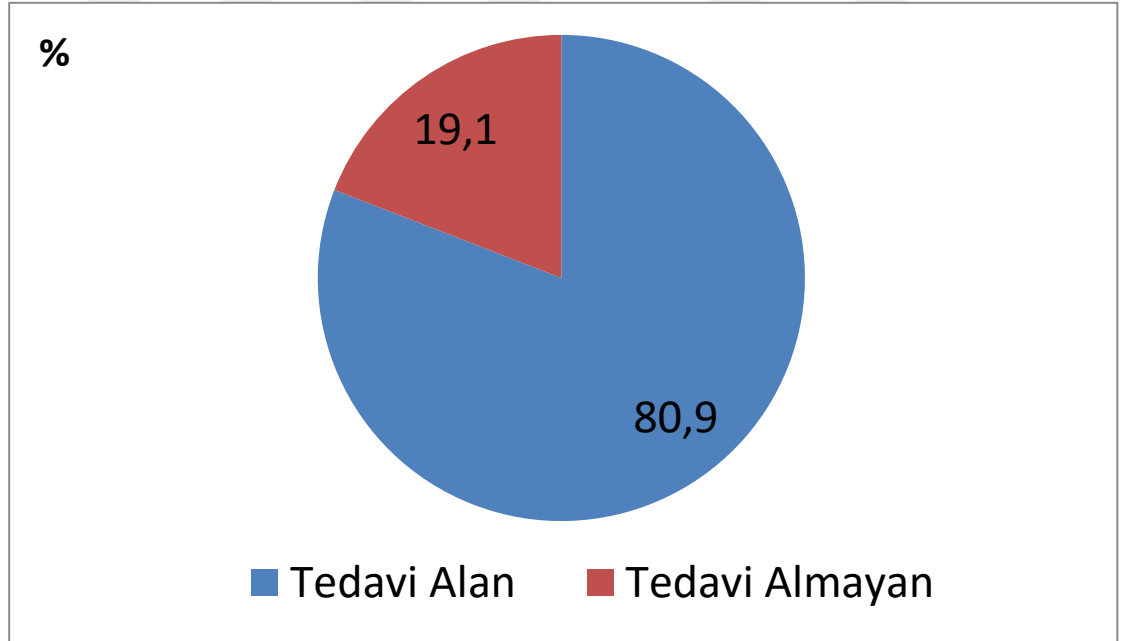
almaktayken 228 (%68,3) kişi tedavi almıyordu. Başvuru öncesi LDL Kolesterol yüksekliği bilinen 230 kişi olup tarafımızca LDL Kolesterol yüksekliği 334 kişide saptandı. LDL Kolesterol yüksekliği tanı oranı %68,9 olarak bulundu (şekil 9). LDL Kolesterol yüksekliği bilinen 230 kişiden 186 (%80,9) kişi tedavi almaktayken 44 (%19,1) kişi tanısını bilmesine rağmen ilaç kullanmamaktaydı (şekil 10). Toplam 186 kişi LDL Kolesterol yüksekliğine yönelik tedavi almaktayken tedavi alan hastaların 85'inin (%45,7) LDL kolesterol değeri hedef aralıkta iken 101'inin (%54,3) hedefte değildi (şekil 11).



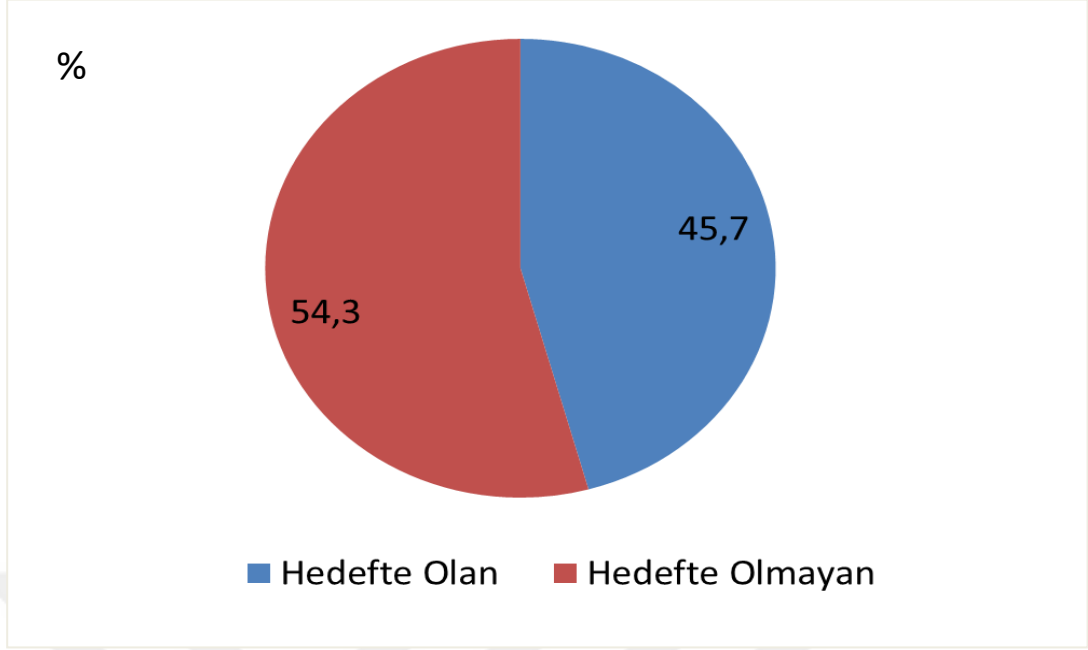
şekil 8. LDL Kolesterol Değeri Hedefte Olan ve Olmayan Hastalar



Şekil 9. LDL Kolesterol Yüksekliği Olan Hastalarda Tanısı Olan ve Olmayan Hastalar



Şekil 10. LDL Kolesterol Yüksekliği Bilinen Hastalarda Tedavi Alan ve Almayan Hastalar



Şekil 11. LDL Kolesterol Yüksekliğine Yönelik Tedavi Alan Hastalarda Hedef LDL Kolesterol Düzeyine Ulaşan ve Ulaşamayan Hastalar

ASKH olan 135 (%27,0) hasta, olmayan 365 (%73,0) hasta saptandı. ASKH olan hastaların ortalama diyabet süresi 135 ay iken ASKH olmayan hastaların ortalama diyabet süresi 104 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,001$). ASKH, KTÜ Tıp Fakültesi takipli 323 hastanın 243'ünde (%75,2) yokken, 80'inde (%24,8) vardı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli olup ilk kez başvuran 177 hastanın 122'sinde (%68,9) yokken, 55'inde (%31,1) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,129$) (Tablo 5).

ASKH olan hastaların HbA1c ortalaması %8,12 ($\pm 1,91$) ve ASKH olmayan hastaların HbA1c ortalaması %8,16 ($\pm 2,22$) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,573$).

SVO olan 26 (%5,2) hasta, olmayan 474 (%94,8) hasta saptandı. SVO olan hastaların ortalama diyabet süresi 123 ay iken SVO olmayan hastaların ortalama diyabet süresi 112 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,487$). SVO, KTÜ Tıp Fakültesi takipli 323 hastanın 304'ünde (%94,1) yokken, 19'unda (%5,9) vardı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli olup ilk kez başvuran 177 hastanın 170'inde (%96,0) yokken, 7'sinde (%4,0) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,473$) (Tablo 5).

SVO olan hastaların HbA1c ortalaması %8,25 ($\pm 2,25$) ve SVO olmayan hastaların HbA1c ortalaması %8,14 ($\pm 2,14$) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,803$).

PAH olan 115 (%23,0) hasta, olmayan 385 (%77,0) hasta saptandı. PAH olan hastaların ortalama diyabet süresi 139 ay iken PAH olmayan hastaların ortalama diyabet süresi 105 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,002$). PAH, KTÜ Tıp Fakültesi takipli 323 hastanın 240'ında (%74,3) yokken, 83'ünde (%25,7) vardı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli olup ilk kez başvuran 177 hastanın 145'inde (%81,9) yokken, 32'sinde (%18,1) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,053$) (Tablo 5).

PAH olan hastaların HbA1c ortalaması %8,07 ($\pm 1,89$) ve PAH olmayan hastaların HbA1c ortalaması %8,17 ($\pm 2,21$) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,787$).

DA olan 11 (%2,2) hasta, olmayan 489 (%97,8) hasta saptandı. DA olan hastaların ortalama diyabet süresi 160 ay iken DA olmayan hastaların ortalama diyabet süresi 111 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,082$). DA, KTÜ Tıp Fakültesi takipli 323 hastanın 319'unda (%98,8) yokken, 4'ünde (%1,2) vardı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli olup ilk kez başvuran 177 hastanın 170'inde (%96) yokken, 7'sinde (%4) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,059$) (Tablo 5).

DA olan hastaların HbA1c ortalaması %9,71 ($\pm 3,66$) ve DA olmayan hastaların HbA1c ortalaması %8,11 ($\pm 2,09$) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,222$).

Retinopatisi olmayan 246 (%49,2) hasta, nonproliferatif retinopatisi olan 93 (%18,6) hasta ve proliferatif retinopatisi olan 53 (%10,6) hasta saptanırken 108 (%21,6) hasta retinopati muayenesi yaptırmamıştı. Retinopatisi olmayan hastaların ortalama diyabet süresi 84 ay iken nonproliferatif retinopatisi olan hastaların ortalama diyabet süresi 162 ay ve proliferatif retinopatisi olan hastaların ortalama diyabet süresi 230 ay olarak saptandı. Her üç grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p<0,001$). DRP takibi KTÜ Tıp Fakültesi takipli 323 hastanın 57'sinde

(%17,6) yokken, 266'sında (%82,4) vardı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli olup ilk kez başvuran 177 hastanın 51'inde (%28,8) yokken, 126'sında (%71,2) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,004$). Ayrıca retinopati muayenesi olan ve KTÜ Tıp Fakültesi takipli 266 hastanın 178'inde (%66,9) retinopati yokken, 88'inde (%33,1) vardı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli olup ilk kez başvuran retinopati muayenesi olan 126 hastanın 68'inde (%54,0) retinopati yokken, 58'inde (%46,0) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,043$) (Tablo 5).

Retinopatisi olan hastaların HbA1c ortalaması %8,74 ($\pm 2,22$) ve retinopatisi olmayan hastaların HbA1c ortalaması %8,06 ($\pm 2,26$) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0,001$).

Yüzeysel duyu kaybı olan 147 (%29,4) hasta, olmayan 353 (%70,6) hasta saptandı. Yüzeysel duyu kaybı olan hastaların ortalama diyabet süresi 152 ay iken yüzeysel duyu kaybı olmayan hastaların ortalama diyabet süresi 96 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p<0,001$). Yüzeysel duyu kaybı KTÜ Tıp Fakültesi takipli 323 hastanın 232'sinde (%71,8) yokken, 91'inde (%28,2) vardı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli olup ilk kez başvuran 177 hastanın 121'inde (%68,4) yokken, 56'sında (%31,6) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,416$) (Tablo 5).

Yüzeysel duyu kaybı olan hastaların HbA1c ortalaması %8,50 ($\pm 2,23$) ve yüzeysel duyu kaybı olmayan hastaların HbA1c ortalaması %7,99 ($\pm 2,09$) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p=0,004$).

Vibrasyon duyusu kaybı olan 23 (%4,6) hasta, olmayan 477 (%95,4) hasta saptandı. Vibrasyon duyusu kaybı olan hastaların ortalama diyabet süresi 172 ay iken vibrasyon duyusu kaybı olmayan hastaların ortalama diyabet süresi 110 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,001$). Vibrasyon duyusu kaybı KTÜ Tıp Fakültesi takipli 323 hastanın 308'inde (%95,4) yokken, 15'inde (%4,6) vardı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli olup ilk kez başvuran 177 hastanın 169'unda (%95,5) yokken, 8'inde (%4,5) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=1,000$) (Tablo 5).

Vibrasyon duyusu kaybı olan hastaların HbA1c ortalaması %8,73 ($\pm 3,05$) ve vibrasyon duyusu kaybı olmayan hastaların HbA1c ortalaması %8,11 ($\pm 2,09$) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,570$).

Ortostatik hipotansiyon olan 12 (%2,4) hasta, olmayan 488 (%97,6) hasta saptandı. Ortostatik hipotansiyon olan hastaların ortalama diyabet süresi 135 ay iken ortostatik hipotansiyon olmayan hastaların ortalama diyabet süresi 112 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,125$). Ortostatik hipotansiyon KTÜ Tıp Fakültesi takipli 323 hastanın 317'sinde (%98,1) yokken, 6'sında (%1,9) vardı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli olup ilk kez başvuran 177 hastanın 171'inde (%96,6) yokken, 6'sında (%3,4) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,361$) (Tablo 5).

Ortostatik hipotansiyonu olan hastaların HbA1c ortalaması %9,16 ($\pm 3,13$) ve ortostatik hipotansiyonu olmayan hastaların HbA1c ortalaması %8,12 ($\pm 2,11$) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,354$).

Albüminüri olan 176 (%35,2) hasta, olmayan 324 (%64,8) hasta saptandı. Albüminüri olan hastaların ortalama diyabet süresi 127 ay iken albüminüri olmayan hastaların ortalama diyabet süresi 105 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,018$). Albüminüri KTÜ Tıp Fakültesi takipli 323 hastanın 217'sinde (%67,2) yokken, 106'sında (%32,8) vardı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli olup ilk kez başvuran 177 hastanın 107'sinde (%60,5) yokken, 70'inde (%39,5) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,132$) (Tablo 5).

Albüminürisi olan hastaların HbA1c ortalaması %8,63 ($\pm 2,44$) ve albüminürisi olmayan hastaların HbA1c ortalaması %7,88 ($\pm 1,91$) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0,001$).

Erkek hastalar arasında erektil disfonksiyonu olan 64 (%31,1) hasta, olmayan 142 (%68,9) hasta saptandı. Eretil disfonksiyonu olan erkek hastaların ortalama diyabet süresi 143 ay iken erektil disfonksiyonu olmayan erkek hastaların ortalama diyabet süresi 101 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,004$). Eretil disfonksiyon KTÜ Tıp Fakültesi takipli 125 erkek

hastanın 88'inde (%70,4) yokken, 37'sinde (%29,6) vardı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli olup ilk kez başvuran 81 erkek hastanın 54'ünde (%66,7) yokken, 27'sinde (%33,3) vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,572$) (Tablo 5). Ayrıca erektil disfonksiyonu olan erkek hastaların ortalama yaşı 63 iken olmayan erkek hastaların ortalama yaşı 55 olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p<0,001$).

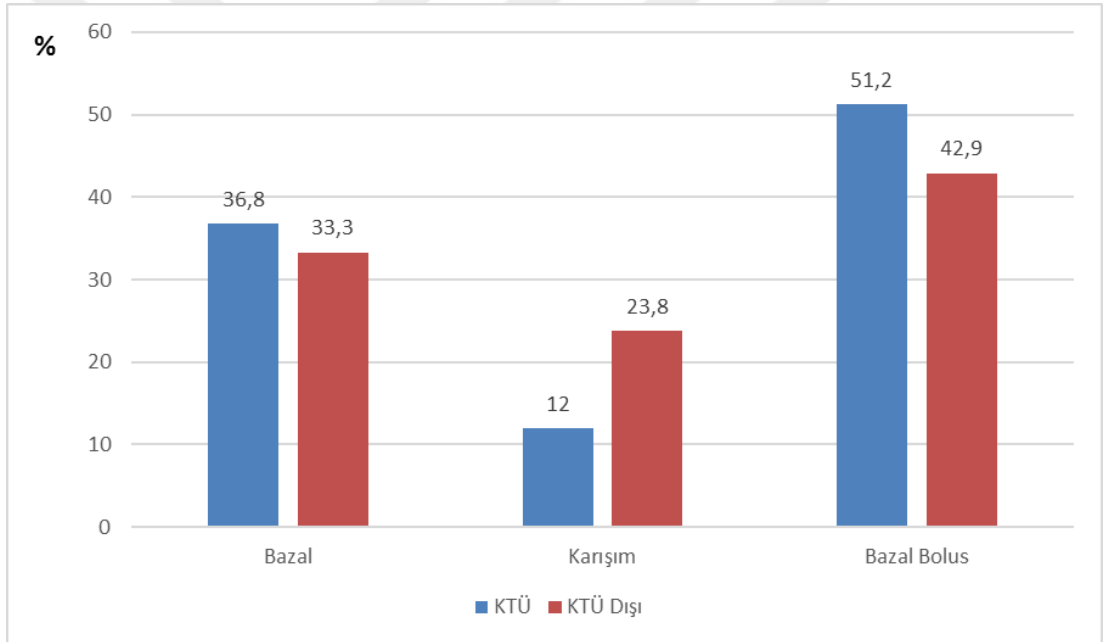
Erektil disfonksiyonu olan hastaların HbA1c ortalaması %8,67 ($\pm 2,37$) ve erektil disfonksiyonu olmayan hastaların HbA1c ortalaması %8,21 ($\pm 2,31$) olup her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,102$).

Tablo 5. Hastaların Takip Oldukları Merkeze Göre Komplikasyon Oranlarının Karşılaştırılması

Komplikasyon	KTÜ		KTÜ Dışı		p
	n	%	n	%	
ASKH	80	24,8	55	31,1	0,129
SVO	19	5,9	7	4,0	0,473
PAH	83	25,7	32	18,1	0,053
DA	4	1,2	7	4,0	0,059
DRP	88	33,1	58	46,0	0,043
Yüzeyel Duyu Kaybı	91	28,2	56	31,6	0,416
Vibrasyon Duyusu Kaybı	15	4,6	8	4,5	1,000
Ortostatik Hipotansiyon	6	1,9	6	3,4	0,361
Albuminüri	106	32,8	70	39,5	0,132
Erektil Disfonksiyon (n=206)	37	29,6	27	33,3	0,572

Tüm hastalardan 250'si (%50,0) insülin tedavisi kullanmaktaydı. Bazal, bazal plus ve bazal plus plus tedavi alanlar bazal insülin tedavisi grubuna dahil edildi ve 89 (%35,6) hasta bazal insülin tedavisi almaktaydı. İkili ya da üçlü karışım insülin kullanan hastalar karışım insülin tedavisi grubuna dahil edildi ve 40 (%16,0) hasta karışım insülin tedavisi almaktaydı. Bazal bolus ve pompa tedavisi alan hastalar bazal bolus insülin tedavisi grubuna dahil edildi ve 121 (%48,4) hasta bazal bolus

insülin tedavisi almaktaydı. Tüm hastalar içinde metformin kullananlar 323 (%76,4) hasta, sulfonilüre kullananlar 119 (%23,8) hasta, glinid kullananlar 49 (%9,8) hasta, tiazolidindion kullananlar 34 (%6,8) hasta, α glukozidaz inhibitörü kullananlar 7 (%1,4) hasta, DPP 4 inhibitörü kullananlar 36 (%7,2) hasta ve GLP 1 agonisti kullananlar 15 (%3,0) hasta olarak tespit edildi. KTÜ Tıp Fakültesi takipli 323 hastanın 166'sı insülin kullanmakta olup bazal insülin tedavisi alan 61 (%36,8) kişi, karışım insülin tedavisi alan 20 (%12,0) kişi ve bazal bolus insülin tedavisi alan 85 (%51,2) kişi saptandı. KTÜ Tıp Fakültesi dışında takipli 177 hastanın 84'ü insülin kullanmakta olup bazal insülin tedavisi alan 28 (%33,3) kişi, karışım insülin tedavisi alan 20 (%23,8) kişi ve bazal bolus insülin tedavisi alan 36 (%42,9) kişi saptandı (Şekil 12).



Şekil 12. İnsülin Tedavi Rejimlerinin KTÜ-KTÜ Dışı Olarak Karşılaştırılması

Tekli OAD kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 83 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 61 (%73,5) hasta, hedefte olmayan 22 (%26,5) hasta varken tekli OAD kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 32 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 14 (%43,8) hasta, hedefte olmayan 18 (%56,2) hasta vardı. Her iki grup arasında KTÜ Tıp Fakültesi takipli olanlar lehine istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,005$) (Şekil 13). Tekli OAD kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 83 hasta olup bu hastaların AKŞ

değeri hedefte olan 58 (%69,9) hasta, hedefte olmayan 25 (%30,1) hasta varken tekli OAD kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 32 hasta olup bu hastaların AKŞ değeri hedefte olan 15 (%46,9) hasta, hedefte olmayan 17 (%53,1) hasta vardı. Her iki grup arasında KTÜ Tıp Fakültesi takipli olanlar lehine istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,038$) (Şekil 14).

İkili OAD kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 59 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 29 (%49,2) hasta, hedefte olmayan 30 (%50,8) hasta varken ikili OAD kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 38 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 17 (%44,7) hasta, hedefte olmayan 21 (%55,3) hasta vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,828$) (Şekil 13). İkili OAD kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 59 hasta olup bu hastaların AKŞ değeri hedefte olan 39 (%66,1) hasta, hedefte olmayan 20 (%33,9) hasta varken ikili OAD kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 38 hasta olup bu hastaların AKŞ değeri hedefte olan 20 (%52,6) hasta, hedefte olmayan 18 (%47,4) hasta vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,265$) (Şekil 14).

Üçlü OAD kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 14 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 7 (%50,0) hasta, hedefte olmayan 7 (%50,0) hasta varken üçlü OAD kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 21 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 3 (%14,3) hasta, hedefte olmayan 18 (%85,7) hasta vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,056$) (Şekil 13). Üçlü OAD kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 14 hasta olup bu hastaların AKŞ değeri hedefte olan 8 (%57,1) hasta, hedefte olmayan 6 (%42,9) hasta varken üçlü OAD kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 21 hasta olup bu hastaların AKŞ değeri hedefte olan 6 (%28,6) hasta, hedefte olmayan 15 (%71,4) hasta vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,181$) (Şekil 14).

Dörtlü OAD kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli hasta yoktu. Dörtlü OAD kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 3 hasta olup bu hastaların üçünün de HbA1c değeri hedefte değildi. Dörtlü OAD kullanıp dış

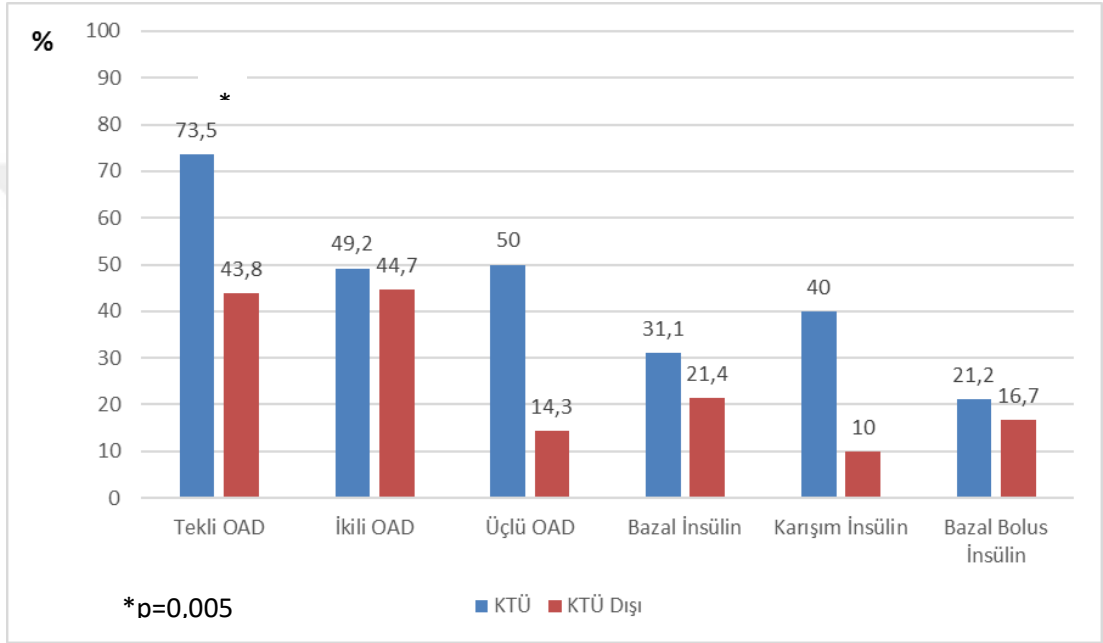
merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan bu 3 hastanın AKŞ değeri hedefte olan 2 (%66,7) hasta, hedefte olmayan 1 (%33,3) hasta vardı.

Bazal insülin tedavisi kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 61 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 19 (%31,1) hasta, hedefte olmayan 42 (%68,9) hasta varken bazal insülin tedavisi kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 28 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 6 (%21,4) hasta, hedefte olmayan 22 (%78,6) hasta vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,488$) (Şekil 13). Bazal insülin tedavisi kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 61 hasta olup bu hastaların AKŞ değeri hedefte olan 29 (%47,5) hasta, hedefte olmayan 32 (%52,5) hasta varken bazal insülin tedavisi kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 28 hasta olup bu hastaların AKŞ değeri hedefte olan 12 (%42,9) hasta, hedefte olmayan 16 (%57,1) hasta vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,855$) (Şekil 14).

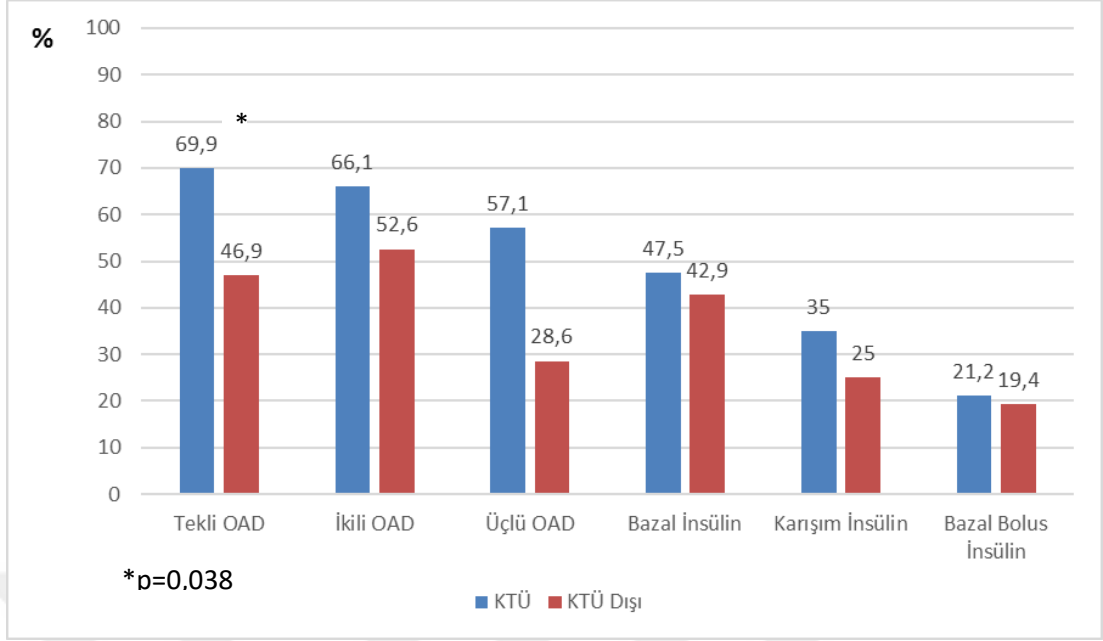
Karışım insülin tedavisi kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 20 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 8 (%40) hasta, hedefte olmayan 12 (%60) hasta varken karışım insülin tedavisi kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 20 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 2 (%10,0) hasta, hedefte olmayan 18 (%90,0) hasta vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,068$) (Şekil 13). Karışım insülin tedavisi kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 20 hasta olup bu hastaların AKŞ değeri hedefte olan 7 (%35,0) hasta, hedefte olmayan 13 (%65,0) hasta varken karışım insülin tedavisi kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 20 hasta olup bu hastaların AKŞ değeri hedefte olan 5 (%25,0) hasta, hedefte olmayan 15 (%75,0) hasta vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,730$) (Şekil 14).

Bazal bolus insülin tedavisi kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 85 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 18 (%21,2) hasta, hedefte olmayan 67 (%78,8) hasta varken bazal bolus insülin tedavisi kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 36 hasta olup bu hastaların HbA1c değeri hedefte olan 6 (%16,7) hasta, hedefte olmayan 30 (%83,3) hasta vardı. Her iki grup

arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,749$) (Şekil 13). Bazal bolus insülin tedavisi kullanıp KTÜ Tıp Fakültesi takipli 85 hasta olup bu hastaların AKŞ değeri hedefte olan 18 (%21,2) hasta, hedefte olmayan 67 (%78,8) hasta varken bazal bolus insülin tedavisi kullanıp dış merkez takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesine başvurmuş olan 36 hasta olup bu hastaların AKŞ değeri hedefte olan 7 (%19,4) hasta, hedefte olmayan 29 (%80,6) hasta vardı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=1,000$) (Şekil 14).



Şekil 13. Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavi Rejimlerine Göre HbA1c Hedef Değerlerine Ulaşma Durumlarının KTÜ-KTÜ Dışı Olarak Karşılaştırılması



Şekil 14. Hastaların Aldıkları Antidiyabetik Tedavi Rejimlerine Göre Açlık Kan Şekeri Hedef Değerlerine Ulaşma Durumlarının KTÜ-KTÜ Dışı Olarak Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Günümüzde diyabet, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle Tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. 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 (102).

Diyabetli bireylerin %80'i düşük veya orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşamaktadır. Bu ülkelerde diyabetli bireylerin üçte biri 65 yaş altında, %25'i ise 44 yaş altındadır. Gelişmiş ülkelerde ise diyabetli bireylerin yaş ortalaması daha yüksek olup yarısından çoğu 65 yaş üzerindedir (103).

'Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri Çalışması (TEKHARF)'nin 2009'da yayınlanan verilerine göre, Türkiye'de 35 yaş üstü nüfusta diyabet prevalansı %11,3 olarak tahmin edilmiş ve bunun 3,3 milyon kişiye karşılık geldiği hesaplanmıştır. Bu çalışmaya göre ülkemizde diyabetin artış hızı %6,7 olup bu, diyabetli popülasyonun 10-11 yılda ikiye katlanması anlamına gelmektedir (104).

Altındaş ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı 500 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %3,0'ünün Tip 1 ve %97,0'sinin Tip 2 diyabet olduğu saptanmıştır (105). Diğer bir çalışmada da 230 hastanın %7,4'ü Tip 1 ve %92,6'sı Tip 2 diyabet hastasıdır (106). KTÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalının 2010 yılındaki çalışmasında 500 diyabetik hasta değerlendirilmiş olup bu hastaların 63'ü (%12,0) Tip 1 diyabetli olup 437'si (%88,0) Tip 2 diyabetlidir. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar yapılan çalışmaların toplum tabanlı olmaması dolayısıyla Tip 1 ve Tip 2 dağılımlarının toplumu yansıtmamasından kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda ise yine 500 hasta değerlendirilmiş olup 32 (%6,4) hasta Tip 1 diyabetli ve 468 (%93,6) hasta Tip 2 diyabetli olarak tespit edilmiştir. Bu değer

literatürdeki toplum tabanlı çalışmalardan elde edilen % 5-10 olarak belirtilen Tip 1 diyabet sıklığı ile uyumludur.

Diyabet komplikasyonlarının önlenmesi, hastaların yaşam kalitesinin artırılması ve sağlık harcamalarının azaltılabilmesi için en önemli nokta glisemik kontrolün sağlanmasıdır (107). HbA1c glisemik kontrolün takibinde kullanılan en iyi ölçüm yöntemidir. HbA1c düzeyindeki artışlar diyabetik hastalarda major komplikasyon riskinin artmasına sebep olmaktadır. 2008 yılında Oğuz ve ark.'nın yaptığı 2358 diyabetik hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların %64'ünün HbA1c'si %7,0'nin üzerinde, genel olarak HbA1c düzeyi ortalaması $8,0 \pm 2,0$ idi (108). ABD' de 1988 yılından 2000 yılına dek izlenen Tip 2 diyabetli hastalarda hedef HbA1c düzeyine ulaşmada %44,5'dan %35,8'e gerileme olduğu tespit edilmiştir (109). 1991-1994 yılları arası Tip 2 diyabetli hastaların değerlendirildiği NHANES 3 çalışmasında da hastaların %42,3'ünde HbA1c değeri %7,0 altında olan hasta oranı %42,3 saptanmıştır. 2010 yılındaki KTÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji bilim dalında hedef HbA1c değeri %6,5 alındığında %29,2; hedef HbA1c değeri %7 alındığında ise %43,6 hedefe ulaşma oranları saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hedef HbA1c değerine ulaşma oranı %37,8 olarak bulunmuştur. Ayrıca Tip 1 diyabetli hastalarda HbA1c ortalaması %9,3 iken Tip 2 diyabetli hastalarda %8,1'dir. Tip 1 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bunlarla beraber daha önceden KTÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümünce takipli olan hastalarda hedef HbA1c değerine ulaşma oranı %44,0 iken başka merkezde takipli olup ilk kez KTÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümüne başvuran hastalarda bu oran %26,6 saptanmıştır. Bu fark; birinci ve ikinci basamak sağlık merkezinde tanısı konmuş olup uzun süre takip yaptırmayan ve haliyle tedavi revizyonu yapılmayan hastalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Tabloya genel olarak bakacak olursak hedef glisemik kontrol düzeyleri eski yıllarla anlamlı farklılıklar içermemekte olup tedavi stratejileri açısından alınacak yol olduğunu göstermektedir.

Hipertansiyon, sık rastlanan kronik bir hastalık olup ulusal çapta yapılmış üç büyük çalışmaya göre genel hipertansiyon prevalansı %33,7 (TEKHARF çalışması), %31,8 (Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent çalışması)) ve %41,7 (METSAR çalışması) olarak bulunmuştur (110-112). Türkiye'de tedavi altındaki

erişkin diyabetlilerde yapılan 2008 yılındaki çalışmada hipertansiyon sıklığı %88,3 olarak saptanmıştır (108). Yine aynı yıl Trabzon ilinde birinci basamak sağlık merkezinde yapılan bir diğer çalışmada Tip 2 diyabetli hastalarda hipertansiyon sıklığı %56,9 olarak tespit edilmiştir (113). Hindistan’ da 2016 yılında yapılmış olan çalışmada 1200 diyabetik hasta değerlendirilmiş ve hedef kan basıncı değerine ulaşma oranı %30,7 olarak saptanmıştır (114). 2010 yılındaki KTÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji bilim dalında bakılan diyabetli hastalarda hipertansif hasta oranı %72,0 olarak saptanırken bizim çalışmamızda ise hipertansiyon tanısı olan hasta oranı %70,8 olarak saptanmıştır. Görüldüğü üzere diyabet tanısı olan popülasyonda normal popülasyona göre hipertansif hasta oranı oldukça yüksektir. Birinci basamak sağlık merkezinde yapılmış olan çalışmada diyabet tanılı hastalarda hipertansiyon sıklığının daha az olmasının sebebi tanı sürelerinin daha kısa ve komorbid faktörlerin daha az olması olabilir. Bununla birlikte diyabetik hastalarda tansiyon kontrolü halen daha etkin düzeyde olmamakla birlikte bireylerin sosyoekonomik ve kültürel yaşantısı da göz önüne alınarak gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

Diyabetin ateroskleroz gelişimini uyardığı ve gelişmekte olan aterosklerozu hızlandırdığı bilinmektedir. ATP III diyabetin riskini ateroskleroza eş değer olarak kabul etmektedir. Literatürde Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT) çalışması, diyabetik olmayan kişilerde aynı kolesterol seviyesi olmasına rağmen, diyabetlilerde KVH mortalite oranının 4 katı olduğunu göstermiştir (115,116). Tip 2 diyabetli hastalarda dislipidemi çok yaygın olarak görülmektedir. Dislipidemi tanı anında veya prediyabetik dönemde dahi var olan bir durumdur. Diyabet hastalarının yaklaşık %70,0-97,0'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 (117-119). Dolayısıyla diyabetli hastalarda yapılan UKPDS ve DAIS çalışmalarında güçlü bir şekilde desteklenen bir yaklaşım olan total risk faktörü tedavisi bir zorunluluktur (117, 120, 121).

2008 yılında Trabzon’da birinci basamak sağlık merkezinde yapılan çalışmada diyabetli hastalarda LDL Kolesterol düzeyi hedefte olmayan hasta oranı %76,4 olarak saptanmıştır (113). Aynı yıl Türkiye geneli yapılmış olan diğer bir

çalışmada dislipidemi sıklığı %76,9 olarak saptanmıştır (108). Spann ve ark.'larının yaptığı çalışmada, hastaların sadece %43,7'sinde LDL Kolesterol düzeyi <100 mg/dl idi (122). Cepheus Çalışması Türkiye kolu verilerinin açıklandığı bir makalede, Türk halkında NCEP-ATP III kılavuzuna göre hedef LDL Kolesterol değerlerine ulaşma oranı da %35,1 olarak bildirilmiştir (123). Bizim çalışmamızda da LDL Kolesterol hedef düzeyine ulaşan hastalar %33,2 oranında olup bu verilere uygun bulunmuştur. Hastanemizde 2010 yılında yaptığımız benzer çalışmada LDL Kolesterol hedef düzeyine ulaşma oranı %40,0 iken bizim çalışmamızda bu değer %33,2 olarak saptandı. KTÜ Tıp Fakültesi takipli olan hasta grubuyla başka merkezde takipli olan grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Dislipidemi oranlarının iyileşmemesinin sebebi sedanter yaşam, sigara kullanımı ve obezitenin halen daha bir sorun olarak karşımızda durmasından kaynaklanıyor olabilir.

Tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrol mikroalbüminüri gelişme riskini azaltmaktadır. Konvansiyonel ve intensif glisemik kontrolün nefropatinin progresyonu üzerine etkilerini karşılaştıran yedi randomize çalışmayı içeren bir meta analizde, intensif tedavi yaklaşımının nefropati riskini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu tedavi biçimiyle elde edilen yararın yalnızca, nefropati ile sınırlı kalmayarak tüm komplikasyonlara bağlı ölümlerde belirgin azalma sağladığı gösterilmiş (124). Diyabetik hastalarda, Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) 2013 hipertansiyon kılavuzunda kan basıncı değerinin 140/85 mmHg ve Amerikan Joint National Committee on Hypertension (JNC) VIII kılavuzunda ise 140/90 mmHg ve altındaki seviyelerin hedeflenmesi gerektiği ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalar bu hedefe yönelik tedavide ACE inhibitörü ajanların öncelikli tedavi yaklaşımı olması gerektiğini göstermektedir (125,126).

Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olmasından dolayı diyabetik nefropatinin erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Diyabetik nefropatinin en erken tespiti idrarda mikroalbümin ölçümü ile olmaktadır. Başarılı glisemik kontrol, diyabetik hastalarda kardiyovasküler ve renal hastalığı önlemede önemli bir rol oynamaktadır. Zarini ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Tip 2 diyabeti olan hastalarda kötü glisemik kontrolün ve hipertansiyonun proteinüri veya son dönem böbrek hastalığı progresyonuna katkıda bulunduğunu ortaya koymuşlardır (127).

Çapoğlu ve ark.'nın 1990-1999 yılları arasında yaptığı çalışmasında Tip 1 diyabetli hastaların %10,3'ünde ve Tip 2 diyabetli hastaların %23,6'sında diyabetik nefropati saptanmıştır (128). DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular risk) çalışmasında, mikroalbuminüri %19,1 olarak saptanmıştır (129). Hastanemizde 2010 yılında yapılmış olan çalışmada albüminüri oranı %18,4 olarak saptandı. Bizim çalışmamızda ise albüminüri oranı %35,2 olarak tespit edildi.

Koroner arter hastalığı prevalansı diyabetli erişkinlerde %55,0 iken genel popülasyonda %2,0-4,0'tür. Bu nedenlerle diyabet, bir kardiyovasküler hastalık olarak nitelendirilebilir. ADVANCE çalışmasında HbA1c % 6,5 olan hastalarda yoğun tedavi verilmiş mikrovasküler komplikasyon gelişiminin %16,0 oranında azalmasına karşın kardiyovasküler riskte anlamlı etkilenme saptanmamıştır ve ADVANCE çalışmasında kardiyovasküler olay oranı %32,2 olarak saptanmıştır(37). Çok uluslu bir çalışmada ASKH Tip 1 diyabette %20, Tip 2'de ise %25-45'tir (130). Bizim çalışmamızda diyabet tipine göre ASKH oranlarını karşılaştırmadık fakat %93,6 hastamız Tip 2 diyabetli idi ve ASKH oranı %27,0 olarak saptandı. Sonuç olarak mevcut oran literatür ile uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Diyabet, dünyada ölüm ve sakatlıkların önemli bir sebebi olmakla beraber inme içinde güçlü bir risk faktörüdür (131). 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). Diyabeti olan hastalarda iskemik inme riski artarken, hemorajik inme riskine artış olmadığı ifade edilmiştir (133). Çalışmamızda SVO oranı %5,2 olarak tespit edilmiştir.

Diyabet kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak kabul edilir ve çalışmalarda diyabetik hastalarda PAH prevalansı %10 ve %20 arasında değişkenlik göstermektedir (134). Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda PAH insidansının 2 ila 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. ABD'de 40 yaş üzeri kişilerde PAH prevalansı diyabetiklerde %9,5, diyabetik olmayanlarda ise %4,5'tir. Almanların 65 yaş üzeri diyabetiklerle, diyabetik olmayanları PAH prevalansı açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada, 65 yaş üzeri

diyabetli hastalarda PAH prevalansı %26,3, diyabetik olmayanlarda ise %15,3 olarak bulunmuştur (135). Bizim çalışmamızda da PAH %23,0 oranında saptanmıştır. Genel itibariyle literatürle uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Diyabetik ayak yaraları, hastalığın komplikasyonları arasında sık görülmesi nedeni ile önemlidir. Diyabetik ayak yarası geliştiğinde hastanın yaşam kalitesini azaltmasının yanında hayatı tehdit etmesi ve sosyoekonomik problemler oluşturması nedeni ile de bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Brezilya'da 2000 yılında yapılan 403 hastayı içeren bir çalışmada diyabetik hastaların %81'inin en az bir cilt lezyonu geçirdiğini raporlamıştır (136). Literatürde yapılmış olan benzer çalışmalarda da böyle yüksek oranlar mevcut iken bizim çalışmamızda diyabetik ayak ülseri oranı %2,2 olarak saptandı. İstatistiksel olarak bu fark bizim çalışmamıza sadece diyabeti ayak ülseri olan hastaları dahil etmemizden kaynaklanmaktadır. Çünkü literatürdeki diğer çalışmalarda cilt kuruluğundan yüzeysel cilt enfeksiyonlarına kadar tüm cilt lezyonları kapsam içinde tutulmuştur. Bununla birlikte 2016 yılında 33 ülkeden toplanan verilerle 801.985 hasta değerlendirilmiş ve diyabetik ayak ülseri oranı %6,3 olarak tespit edilmiştir (137). Bu değer diğer ayak lezyonları çıkarıldığında bizim saptadığımız orana daha yakın bulunmuştur.

Diyabet hastalarında ileri görme bozukluğu riski normal popülasyona göre 25 kat daha fazladır (138). Diyabetik hastaların yaklaşık %25'inde DR saptanmaktadır (139). Bu oran Malezya'da %51,6, İngiltere'de %22,7, Avustralya'da %32,0, Japonya'da %39,6 olarak saptanmıştır (140-143). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Taş ve ark. DR prevalansını %30,5 olarak saptamıştır (144). Bizim çalışmamızda nonproliferatif retinopati %23,7 ve proliferatif retinopati %13,5 saptanmıştır. Toplam retinopati oranı %37,2 olup bu sonuç literatürle uyumlu olarak sonuçlanmıştır. Ayrıca diyabetik retinopati oranı diyabet süresi ile artmakta olup bizim çalışmamızda da retinopatisi olan ve olmayan grubun diyabet süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Eretil disfonksiyon (ED) diyabetik hastalarda vaskülojenik, nörojenik ve psikojenik etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan önemli bir sağlık problemidir. Japonya'dan Yamasaki ve ark.'nın 82 Tip 2 diyabetli olguda yaptığı çalışmada ED prevalansı %66,0 ve kontrol grubu olarak alınan 25 sağlıklı denekte ise ED

prevalansı %20,0 olarak bulunmuştur (145). Sargın ve arkadaşları Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Diyabet polikliniğine başvuran 304 Tip 2 diyabeti olan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ED prevalansını %62,5 olarak bulmuşlardır (146). Sasaki ve arkadaşlarının 1118 Japon diyabetik erkekte yaptığı çalışmada ED prevalansı %90,0 bulunmuştur (147). Bizim çalışmamızda ise erkek hastalarda ED sıklığı %31,1 olarak saptandı. Ayrıca diyabetin süresi ve hasta yaşı ile de ED sıklığının arttığını saptadık.

Tüm elde edilen sonuçlarımız 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 ulusal ve yerel karar vericiler düzeyinde istek ve kararlılık sağlanmalı; diyabetik hasta eğitimi ve düzenli takibi aksatılmadan yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Hastalarımızın %58,8'i kadın %41,2'si erkektir. Tip 1 diyabetli hasta oranı %6,4 Tip 2 diyabetli hasta oranı ise %93,6'dır.
2. Ortalama HbA1c değeri %8,1 olarak saptandı. Hedef HbA1c değerine ulaşan hasta oranı %37,8'dir. KTÜ takipli hastalarda hedefe ulaşma oranı %44,0, başka merkez takipli olup ilk kez başvuran hastalarda ise %26,6 olup istatistiksel olarak arada KTÜ takipli hastalar lehine anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,001$).
3. Hedef AKŞ değerine ulaşan hasta oranı %45,2'dir. KTÜ takipli hastalarda hedefe ulaşma oranı %50,5, başka merkez takipli olup ilk kez başvuran hastalarda ise %37,3 olup istatistiksel olarak arada fark bulunmaktadır ($p=0,009$).
4. Toplam hipertansif hasta oranı %70,8 olarak saptanmıştır. Hipertansif hastaların %88,4'ü tanı almış olup %11,6'sı tanı almamıştır. Antihipertansif tedavi alan hastalardan kan basıncı hedef değerlerinde olan hasta oranı %55,3'tür.
5. Dislipidemik hasta oranı %69,0 olup HDL Kolesterol düşüklüğü %34,0, LDL Kolesterol yüksekliği %66,8 ve TG yüksekliği %46,4 oranında saptandı. KTÜ takipli olan hastalar ile dış merkez takipli hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.
6. LDL Kolesterolü hedef değerinde olan hasta oranı %33,2'dir. LDL Kolesterol yüksekliği saptanan hastalardan tanısı olan hasta oranı %68,9'dur. LDL Kolesterol yüksekliği daha önceden bilinen hastalarda tedavi alan hasta oranı %80,9'dur. Tedavi alan bu hastalardan LDL Kolesterol hedef düzeyine ulaşan hasta oranı %45,7'dir.
7. ASKH oranı %27,0, SVO oranı %5,2, PAH oranı %23,0, DA oranı %2,2 olarak saptanmıştır.
8. Retinopati oranı KTÜ takipli hastalarda %33,1, dış merkez takipli hastalarda %46 olup istatistiksel olarak arada fark bulunmaktadır.
9. Albüminüri saptanan hasta oranı %35,2'dir.
10. Erkek hastaların %31,1'inde erektil disfonksiyon saptanmıştır.

11. Hastaların %23,0'ü tekli OAD, %19,4'ü ikili OAD, %7,0'si üçlü OAD, %0,6'sı dörtlü OAD, %17,8'i bazal insülin, %8,0'i karışım insülin ve %24,2'si bazal bolus insülin tedavisi almaktadır. KTÜ takipli olan hastalarla dış merkez takipli hastalar arasında hedef HbA1c ve AKŞ açısından farklılık sadece tekli OAD alan grupta KTÜ takipli hastalar lehine bulunmaktadır. Diğer gruplarda fark yoktur.



7.KAYNAKLAR

1. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
2. da Rocha Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U, Guariguata L, Seuring T, Zhang P, et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:48-54.
3. Green A, Sjolie AK, Eshoj O. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970-2020 in Fyn County, Denmark. *Diabetes Care*. 1996;19(8):801-6.
4. Marks JB, Raskin P. Cardiovascular risk in diabetes: a brief review. *J Diabetes Complications*. 2000;14(2):108-15.
5. Grundy SM, Howard B, Smith S, Jr., Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(18):2231-9.
6. Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA*. 2002;287(19):2519-27.
7. 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.
8. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995;44(11):1249-58.
9. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):137-49.
10. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):150-60.
11. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
12. Inzucchi S, Bergenstal R, Fonseca V, Gregg E, Mayer-Davis B, Spollett G, et al. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:62-9.

13. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:14-80.
14. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:62-9.
15. Waldron-Lynch F, Herold KC. Advances in Type 1 diabetes therapeutics: immunomodulation and beta-cell salvage. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(2):303-17.
16. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:81-90.
17. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1994;94(5):1714-21.
18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-96.
19. Manley SE, Luzio SD, Stratton IM, Wallace TM, Clark PM. Preanalytical, analytical, and computational factors affect homeostasis model assessment estimates. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1877-83.
20. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu. 2015:25-6.
21. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33:1665-73.
22. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2013;36:11.
23. American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes -2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:120-43.
24. 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.
25. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1106-18.
26. Koski RR. Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ*. 2006;32(6):869-76.

27. 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):CD004654.
28. 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):1696-705.
29. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(2):140–51.
30. Gardner D., Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8 ed: McGraw-Hill Medical, 2007:661-747.
31. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
32. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035-8.
33. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
34. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
35. Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
36. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
37. 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):419-30.
38. Group AS, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364(9):818-28.

39. Patel A, Group AC, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40.
40. American Diabetes A. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:4-10.
41. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253-9.
42. Haffner SM, American Diabetes A. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:68-71.
43. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease :a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
44. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) *N Engl J Med* 1998; 5: 339: 1349-57.
45. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
46. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
47. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1895-901.
48. Jermendy G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2003;40 Suppl 2:S370-4.
49. Neukirchen M, Kienbaum P. Sympathetic nervous system: evaluation and importance for clinical general anesthesia. *Anesthesiology*. 2008;109(6):1113-31.
50. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.

51. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C, Lowel H. Diminished heart rate variability (HRV) and prolonged QTc interval, but not increased QT dispersion (QTD) are predictors of mortality in the diabetic population. *Diabetes*. 2004;53:A57.
52. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
53. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5896-903.
54. Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. *AANA J*. 2011;79(6):473-9.
55. Amour J, Kersten JR. Diabetic cardiomyopathy and anesthesia: bench to bedside. *Anesthesiology*. 2008;108(3):524-30.
56. Airaksinen KEJ. Silent coronary artery disease in diabetes: a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? *Diabetologia*. 2001;44:259-66.
57. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115(1):114-26.
58. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30(6):595-602.
59. Feuvray D. Diabetic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004;97(3):261-5.
60. Henry CA, Bronson DL. Commentary on the new Guide to Clinical Preventive Services. *Cleve Clin J Med*. 1996;63(3):141-6.
61. Shinozaki K, Naritomi H, Shimizu T, Suzuki M, Ikebuchi M, Sawada T, et al. Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke. *Stroke*. 1996;27(1):37-43.
62. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994;25(5):951-7.
63. 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.

64. Tuomilehto J, Rastenyte D. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6(4):241-9.
65. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001;344(21):1608-21.
66. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):921-9.
67. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E, iç Hastalıkları, Nobel&Günes Tıp Kitabevi İstanbul. 2005:692-719.
68. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
69. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):894-9.
70. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney. *Am J Pathol*. 1936;12(1):83-98.
71. Keane WF. Kidney in nutritional disorders. In: Massry SG, Glassock RJ, editors. *Textbook of Nephrology*. Baltimore. Williams and Wilkins. 1995:1135-71.
72. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, WHO Publ., Geneva. 1999.
73. Hollenberg NK. Treatment of the patient with diabetes mellitus and risk of nephropathy: what do we know, and what do we need to learn? *Arch Intern Med* 2004;164:125-30.
74. 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.
75. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *New Engl J Med*. 1998;339(2):69-75.
76. Fioretto P, Vestra MD, Saller A, Mauer M. Renal structure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. In: Mogensen CE, editor. *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*. 5th ed. Norwell: Kluwer Academic Publishers. 200:225-36.

77. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Brit Med J*. 2000;321(7258):412-9.
78. Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of type 2 diabetes an increasing problem, also in dialysis units. In: Mogensen CE, editor. *Diabetic nephropathy in type 2 diabetes*. London: Science Pres. 2002:21-30.
79. Williams ME, Stanton RC. Management of diabetik kidney disease. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14nd ed. Boston: Lippincott William&Wilkins. 2005:925-50.
80. Türkiye'de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009 İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul: Pasifik Reklam ve Tanıtım Hizmetleri / Metris Matbaacılık. 2010:1-88.
81. 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.
82. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. NationalHeart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
83. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation*. 2004;109(21):2492-9.
84. Lewis EJ, Lewis JB. ACE inhibitors versus angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: Is there a winner? *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(5):1358-60.
85. Jones RK, Hamton D, O'Sullivan DJ, et al. Diabetes and renal disease. *Clin Med* 2013;13:460-4.
86. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *B World Health Organ*. 2004;82(11):844-51.
87. 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.
88. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*. 1986;93(7):989-97.
89. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med*. 2013;30(4):387-98.

90. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786-806.
91. Guyer D, Yanuzzi L, Shields J (Editor). Retinavitreal-macula. In: Aiello L, Cavallerano D, Aiello A, Bursell S. *Diabetic retinopathy*. WB Saunders Co. 1999:316-29.
92. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36(2):150-4.
93. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2006;12 Suppl 1:34-41.
94. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In: Ruderman N, editors. *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed., Alexandria; American Diabetes Association. 2002:463-96.
95. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, Grp DER. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8.
96. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*. 1999;22(1):157-62.
97. Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wunderlich R, Cavanagh PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1444-50.
98. Aye M, Masson EA. Dermatological care of the diabetic foot. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(7):463-74.
99. Adam DJ, Raptis S, Fitridge RA. Trends in the presentation and surgical management of the acute diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31(2):151-6.
100. Caruana MF, Bradbury AW, Adam DJ. The validity, reliability, reproducibility and extended utility of ankle to brachial pressure index in current vascular surgical practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29(5):443-51.
101. Faries PL, Teodorescu VJ, Morrissey NJ, Hollier LH, Marin ML. The role of surgical revascularization in the management of diabetic foot wounds. *Am J Surg*. 2004;187(5A):34-7.

102. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 6th edition, 2013
<http://www.idf.org/diabetesatlas>.
103. World Health Organization Diabetes Action Now Switzerland, 2004
<http://www.who.int/diabetes/actionnow/booklet/en/>.
104. Altan Onat Türk Erişkinlerinde Diyabet ve Prediyabet: Patogeneze Önemli Katkı, 2009, Bölüm12, 140-148.
105. Altındaş M BUA, Kılıç A, Pilancı Ö (2006). Diyabetik Ayakta Cerrahi Tedavi: İzlem Formuna Dayalı 500 Hastanın Analizi. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi, 14 (2): 87-95.
106. Yılmaz P D (2011). Diyabetik Hastaların Diyabetik Ayak ile İlgili Bilgi ve Tutumlarının Diyabetik Ayak Lezyonlarının Gelişimi Üzerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi A, T.C. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı.
107. Chen R, Ji L, Zou D. Glycemic control rate of T2DM outpatients in China: a multi-center survey. Med Sci Monit 2015; 19:1440-1446.
108. Oguz et al. Glycemic Control of Turkish Adult Diabetic Patients Turk Jem 2008; 12: 50-4
109. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. Diabetes Care 2004; 27: 17-20.
110. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, Sindel Ş, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar Ş, and for the 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.
111. Soydan İ, Hipertansiyon ile ilgili TEKHARF çalışması verileri ve yorumu. In: Onat A (ed). Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı (TEKHARF). İstanbul: Argos iletişim, 2003.
112. METSAR araştırmacıları. Türk erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı. TKD XX. Ulusal kongresi 2004, Antalya.
113. 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
114. 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 (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2016.07.005>

115. Richard S, Prabha S. Cholesterol treatment guidelines update. Am Fam Physician 2002; 65: 871-80.
116. Arslan M. Arslan E. Diyabetik dislipidemi tedavisi. Diyabet Forumu 2006; 2: 52-8.
117. Joslin' s Diabetes Mellitus. C. Ronald Kahn, G.C. Weir, G. L. King, A. M. Jacobson, A. C. Moses, R. J. Smith 2008, 331- 341; 579-669.
118. Endocrinology Subspecialty Consult, Katherine E. Henderson, Thomas M. De. Fer (Editors). The Washington Manual 2009.
119. Tip 2 diyabetiklerde ve ikincil koruma hastalarında statin kullanımına uyum ve LDL-K hedefine ulaşma düzeyleri: Eğitim ve bilgi düzeyinin rolü. Türk Kardiyol. Dern. Arş.-Arch. Turk. Soc. Cardiol. 2010; 38 (8): 544-50.
120. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35); prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405-12.
121. Fenofibrate retards atherosclerosis in diabetics- DAIS results. Heartwire June 27, 2000. Available at: http://www.theheart.org/documents/docs_13500/13806. Accessed June 27,2000.
122. Stephen J. Spann, MD, MBA. Management of Type 2 Diabetes in the Primary Care Setting: A Practice-Based Research Network Study Annals of Family Medicine 2006 4: 23-31
123. Kultursay H. Results of the rosuvastatin studies in Turkey. (Article in Turkish). Türk Kardiol. Dern. Arş. 2007; 35 (Suppl 1): 24-30.
124. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. NationalHeart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-72.
125. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the reninangiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. Dradation 2004;109:2492-9.
126. Lewis EJ, Lewis JB. ACE inhibitors versus angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2004;15:1358-60.
127. Zarini GG, Exebio JC, Gundupalli D, Nath S, Huffman FG. Hypertension, poor glycemic control, and microalbumi-nuria in Cuban Americans with type 2 diabetes. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2011;4:35-40.

128. 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.
129. 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):1278-84.
130. Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, et al. Incidence of macro-vascular disease in diabetes mellitus: the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1991;34:584-9.
131. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383(9933):1973-80.
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;42:517-84.
133. Onat Ş, Erkin G. İnmede risk faktörleri. *FTR Bil J PMR Sci* 2008;1:30-7.
134. Binaghi F, Fronteddu PF, Cannas F, Caredda E, Uras A, Garau P, Pitzus F: Prevalence of peripheral arterial occlusive disease and associated risk factors in a sample of southern Sardinian population. *Int Angiol* 1994;13(3):233-45.
135. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:921-9.
136. Foss NT, Polon DP, Takada MH, Foss-Freitas MC, Foss MC. Dermatoses em pacientes com diabetes mellitus. *Revista de Saúde Pública*. 2005;39:677–82.
137. Pengzi Zhang, Jing Lu, Yali Jing, Sunyinyan Tang, Dalong Zhu & Yan Bi (2016): Global Epidemiology of Diabetic Foot Ulceration: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Annals of Medicine*, DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932
138. Mohammed Q, Gillies MG, Wong TY. Management of diabetic retinopathy, a systemic review. *JAMA* 2007;298:902-16.
139. Klein R, Klein BEK. Epidemiology of proliferative diabetic rethinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-91.
140. Tajunisah I, Nabilah H, Reddy SC. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy-a study of 217 patients from University Malaya Medical Center. *Med J Malaysia* 2006;64:451-6.

141. Donovan RJ. Prevalence of retinopathy in a diabetic clinic. *Br Med J* 1978;1:1441-2.
142. Constable IJ, Welborn TA, Cooper RL, et al. Medical Correlates and Diabetic Retinopathy Screening. *Trans Ophtalmol Soc UK* 1980;100:78-82.
143. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes: 8year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 2011;54:2288-94.
144. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobacı G, Açıkel C, Durukan AH, Karagül S. *Gülhane Tıp Dergisi* 2006;48:94-100.
145. Yamasaki H, Ogawa K, Sasaki H, et al:Prevalence and risk factors of erectile dysfunction in Japanese men with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2004;66:173-7.
146. Sargın M, Sargın H, Börü ÜT, et al: Prevalence and Risk Factors of Erectile Dysfunction in Type 2 Diabetic Men: A Hospital Based Study. *Endokrinolojide Yönelişler*. 2004;13:128-30.
147. Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, et al:Prevalence and risk factors of erectile dysfunction in Japanese diabetics. *Diabetes Research and Clinical Practice*.2005; 70: 81-9.