



**T.C.**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK  
KURULUŞLARINDA TAKİP EDİLEN TİP 2  
DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN  
METABOLİK KONTROL VE TEDAVİ  
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Neslihan BAHİRİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mustafa ARAZ**


**Nisan-2019**

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

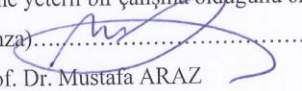
Tezin adı: Birinci Basamak Sağlık Kuruluşlarında Takip Edilen Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastaların Metabolik Kontrol ve Tedavi Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Dr. Neslihan BAHİRİ  
31.07.2019

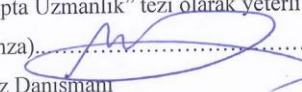
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza)   
Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN  
Tıp Fakültesi Dekanı


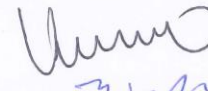



Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)   
Prof. Dr. Mustafa ARAZ  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza)   
Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Mustafa ARAZ

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa ARAZ 
2. Prof. Dr. Vahap OKAN 
3. Prof. Dr. Mehmet BAŞTEMİR 
4. Prof. Dr. Özlem USALAN 
5. Doç. Dr. Abdullah Emre YILDIRIM 

**T.C.**  
**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK**  
**KURULUŞLARINDA TAKİP EDİLEN TİP 2**  
**DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARIN**  
**METABOLİK KONTROL VE TEDAVİ**  
**PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Neslihan BAHİRİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

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

**Nisan-2019**

## I.ÖNSÖZ

Tüm okul hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen, yolumu aydınlatan, ilkokuldan bu yana tüm öğretmenlerime, hekimlik mesleğini bana sevdiren altı yıllık eğitim aldığım Cerrahpaşa tıp Fakültesi hocalarıma ve asistanlık eğitimimi aldığım Gaziantep Ünivetsitesi Tıp Fakültesi hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmam süresince yoğun çalışma temposuna rağmen desteğini esirgemeyen bilgisi, tecrübesi ve iyi bir öğretmen vasfı yanında beyefendi kişiliği, anlayışı ve hoşgörülü tavrı ile de bu süreci benim için kolaylaştıran danışmam hocam Prof.Dr. Mustafa ARAZ'a en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitim süresince tüm sıkıntı, zorluk ve güzellikleri birlikte yaşadığımız asistan hekim arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve sekreter ve personel arkadaşlarıma da hastaneyi benim için güzel bir yer haline getirdikleri için ayrıca teşekkür ederim.

Ve benimle birlikte okuduklarını söyleyebileceğim hala en büyük desteğim canım annem ve babam Ayfer & Salman Şakzucu'ya, varlıklarına hep şükrettiğim sevgili kardeşlerime teşekkür ederim. Benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, zorlukta kolaylıkta yanımda olan sevgili eşim Yakup Bahri'ye ve biricik oğlum Mehmet Emir Bahri'ye en içten sevgilerimi sunar çok teşekkür ederim.

**Dr.Neslihan BAHİRİ**

**Gaziantep-Nisan 2019**

**İİÇİNDEKİLER**

<b>I.ÖNSÖZ .....</b>	<b>I</b>
<b>İİÇİNDEKİLER.....</b>	<b>II</b>
<b>İİİ. ÖZET.....</b>	<b>İV</b>
<b>İV. ABSTRACT .....</b>	<b>Vİİ</b>
<b>V. KİSALTMALAR .....</b>	<b>İX</b>
<b>Vİ. TABLO LİSTESİ .....</b>	<b>Xİ</b>
<b>Vİİ. ŞEKİL LİSTESİ.....</b>	<b>Xİİ</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.Diabetes Mellitus .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.1.Tanım.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.2.Tarihçe.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.4.Semptomlar ve Tanı Kriterleri.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1.5.Sınıflama.....</b>	<b>5</b>
<b>2.2.Diabetes Mellitus Komplikasyonları .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.1.Akut komplikasyonlar: .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.1.Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3.Diabetes Mellitus İzlemi ve Tedavi Hedefleri.....</b>	<b>21</b>
<b>2.4.Diabetes Mellitus Tedavisi.....</b>	<b>25</b>
<b>2.4.1.İnsülin Sekresyonunu Arttıranlar (sulfonilüreler, glinidler) .....</b>	<b>26</b>
<b>2.4.2.İnsülin Duyarlılığını Arttıranlar (biguanidler, tiyazolidinedionlar) .....</b>	<b>28</b>
<b>2.4.3.Alfa-Glukozidaz Enzim İnhibitörleri .....</b>	<b>29</b>
<b>2.4.4.İnkretin Bazlı Tedaviler .....</b>	<b>30</b>

2.4.5.SGLT(Sodyum Glukoz Transporter) İnhibitörleri (dapagliflozin, kanagliflozin, ve empagliflozin): .....	31
2.4.6.Aminin Analogları (pramlintid):.....	31
2.4.7.İnsülinler .....	31
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>34</b>
3.1. Çalışmaya Dâhil Olma Kriterleri .....	34
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri .....	34
3.3. Değerlendirme Sırasında Kullanılan Parametreler .....	34
3.4. Metot.....	35
3.4.1. Klinik ve Fizik Muayene .....	35
3.4.2 Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması .....	35
3.4.3. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini.....	35
3.4.4. İstatistiksel Analiz .....	36
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>52</b>
<b>6.SONUÇ .....</b>	<b>61</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>62</b>

### III. ÖZET

**Giriş ve amaç:** Bu çalışma Gaziantep ilinde Şehitkamil ve Şahinbey ilçelerine bağlı aile sağlığı merkezlerinde birinci basamak sağlık kuruluşlarında takip edilen diyabetik hastaların metabolik kontrol ve tedavi parametrelerinin değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır. Çalışmanın amacı birinci basamak sağlık kuruluşlarında takip edilen diyabetik hastaların demografik özelliklerinin tespiti, kullandıkları antihiperглиsemik tedavi protokollerinin değerlendirilmesi, glisemik/metabolik kontrol hedeflerine ulaşma oranlarının saptanmasıdır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza 01/01/2017-01/03/2019 tarihleri arasındaki dönemde Gaziantep Şahinbey ve Şehitkamil ilçelerinde bulunan aile sağlığı merkezlerine başvuran daha önceden takipli toplam 496 tip 2 diabetes mellitus hastası araştırmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü'ne ayrıntılı bir dosya sunularak hasta bilgilerine erişme izni alındı. Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet ve bilinen ek hastalıkları sorgulandı. Sonrasında diyabet hastalığının tipi ve almakta olduğu tedavisi kaydedildi. Diabetes mellitus hastalarından rutin olarak istenen tetkiklerden cbc, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, hemoglobin A1c (HbA1C), LDL, kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol, tam idrar tahlili, albuminüri düzeyleri retrospektif olarak incelendi. Bu amaçlarla aile hekimliği sisteminde mevcut laboratuvar tetkiklerine bakıldı. Hastanın hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay öyküsü, periferik arter hastalığı tanısı sistemde var ise kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların %70,0'i kadın , %30'u erkek idi. Tüm hastaların yaş ortalaması  $56,2 \pm 8,9$  yıl olup kadınlarda  $55,8 \pm 9,4$  yıl erkeklerde  $56,9 \pm 7,7$  yıl olarak saptandı. Hastaların HbA1c ortalaması  $7,4 \pm 1,6$  olarak bulundu; cinsiyete göre HbA1C değerleri arasında anlamlı fark yoktu. ( $p > 0,05$ ). Hastaların sadece %36,2'si hedef HbA1C değerinde idi. Hastaların açlık kan şekeri ortalaması  $143,8 \pm 67,6$  (En düşük=71, En yüksek=512) mg/dl olarak saptandı. Hastaların %19,4'ünün (n=77) tam idrar tetkikinde en az +1 olarak proteinüri vardı. Proteinüri saptanan hastaların HbA1c ortalaması  $8,4 (1,68 \pm \text{std sapma})$  olarak tespit edildi ve bu hastaların sadece %28,5'i (n=22) hedef HbA1c değerinde idi. Proteinürisi olmayan hastaların %37,7'si (n:120) hedef HbA1C değerinde saptandı. Hastaların %35,4'ünde dosyasında hipertansiyon varlığı kaydedilmişti, hipertansiyon olan hastaların HbA1c ortalaması  $7,5$  olarak saptandı ve bu hastaların %48,2'si hedef değerde olarak görüldü. Çalışmaya katılan hastaların %17,7'sinde (n=88) hiperlipidemi saptandı. Hiperlipidemisi olan hastaların %36,3'ü (n=32) hedef HbA1c değerinde idi. Hastaların lipid profilleri HDL, LDL, TG ve TK düzeyleri ayrı ayrı değerlendirilerek ele alındı. Hastaların %11,3'ünde (n=56) koroner arter hastalığını tip 2 diabetes mellitusa eşlik etmekteydi.

Çalışmaya katılan hastaların %47,5'i (n=236) tekli oral antidiyabetik kullanırken, %22,3'ü (n=111) ikili, %10,8'i (n=54) üçlü, %2'si (n=10) dördü oral antidiyabetik almaktaydı. Tekli OAD alanların %92,6 (n=215) kadarı metformin kullanmaktaydı. Hastaların %17,1'i (n=85) insülin ya da insülin –oral antidiyabetik

kombinasyonu ile tedavi almakta idi. Tekli ilaç kullanan hastaların %72,4(n=171) hedef HbA1C değerinde iken bu oran ikili ilaç kullananlarda %32,4(n=36), üçlü ilaç kullananlarda %24(n=13),dörtlü ilaç kullananlarda %10(n=1), insülin kullanan hastalarda %12,9(n=11), sadece metformin kullanan hastalarda %75(n=162), metformin ve DPP4 inhibitörü kullanan hastalarda %33,3(n=10), sadece DPP4 inhibitörü kullanan hastalarda %33,3(n=2), metformin ve sulfonilüre kullanan hastalarda %32,5(n=14) olarak tespit edildi. Sadece sulfonilüre alan hastalardan hedef değerinde olan hasta tespit edilemedi. Metformin ve glitazon alan hastalarda hedef HbA1C değerinde olma durumu %32,5(n=14), sadece glitazon alanlarda %80, metformin ve glinid alanlarda %62,5(n=5), metformin ve sulfonilüre ve DPP4 inhibitörü kullananlarda %12,5(n=3), sadece oral antidiyabetik alan kullananlarda%53,7 (n=221), insülin ve oral antidiyabetik kombinasyonu kullanan hastalarda %9(n=5) olarak saptandı.

**Sonuç:** Diabetes mellitus tüm dünyada ve ülkemizde şehirleşme oranının artması, teknoloji karşısında sedanter yaşam, yanlış beslenme nedeni ile giderek büyüyen bir halk sağlığı problemi ve kişinin tüm yaşamını etkileyen bir hastalık olup tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Diyabet kontrolünün karmaşık doğası, sık ve dikkatli izlem gerektirmesi, yaşam tarzı değişikliğinin önemi nedeni ile hem tüm branşlardaki hekimler olarak hem de hastalar olarak birlikte yaşanması, öğrenilmesi gereken kronik bir hastalık sürecidir. Tedavi seçiminde ‘hastalık yoktur, hasta vardır’ ilkesi göz önünde tutularak uygun hastaya uygun tedavi seçimi yapılması özellikle mikrovasküler komplikasyonların kontrolü açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Diabetes mellitus, Glisemik kontrol, Hedef HbA1c, Oral antidiyabetik

#### IV. ABSTRACT

**Introduction and Aim:** The aim of this study was to evaluate the metabolic control and treatment parameters of patients with type 2 diabetes mellitus who were followed in primary health care centers in Şehitkamil and Şahinbey districts of Gaziantep province. With the study; The aim is to improve the quality of life in a chronic disease that affects people, family and even generations throughout their life, such as learning how to treat patients with better target metabolic values, improving disease management and diabetes.

**Materials and methods:** A total of 496 patients with type 2 diabetes mellitus who were admitted to the family health centers in Gaziantep Şahinbey and Şehitkamil districts between 01/01/2017-01/03/2019 were included in the study. Before the study, a detailed file was presented to Gaziantep Provincial Health Directorate and permission was given to access the patient information. In our study, age, gender and known additional diseases of patients were questioned. Subsequently, the type of diabetes and its treatment were recorded. Hemogram, urea, creatinine, fasting blood glucose, satiety blood glucose, hemoglobin A1c (HbA1C), LDL, cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, total cholesterol, complete urinalysis, albuminuria levels were investigated and compared in patients with diabetes mellitus. . For these purposes, the laboratory tests in the family medicine system will be examined. The patient's hypertension, coronary artery disease, history of cerebrovascular accident, the diagnosis of peripheral arterial disease was recorded in the system.

**Results:** In our study 70.0% of the patients were female and 30% were male. In our study, the mean age of women was  $55,8 \pm 9,4$  and the mean age was  $56,9 \pm 7,7$  and the mean age of all patients was  $56,18 \pm 8,9$ . Hypertension was recorded in 35.4% of the patients. The mean HbA1c of the patients with hypertension was found to be 7.5 and 48.2% was seen as the target value. The mean HbA1c of the patients was  $7.4 \pm 1.6$  and no significant difference was found between HbA1C and sex. ( $p > 0.05$ ). The mean fasting blood glucose level of the patients was  $143.8 \pm 67.6$  (Lowest = 71, Highest = 512) mg / dl. 19.4% ( $n = 77$ ) of the patients had proteinuria at least +1 in complete urinalysis. The HbA1c mean of the patients with proteinuria was found to be 8.36, and only 28.5% ( $n = 22$ ) of the patients were HbA1c. Hyperlipidemia was detected in 17.7% ( $n = 88$ ) of the patients. 36.3% ( $n = 32$ ) of the patients with hyperlipidemia were target HbA1c. Coronary artery disease was associated with type 2 diabetes mellitus in 11.3% ( $n = 56$ ) of the patients and 88.62% ( $n = 436$ ) had no coronary artery disease. The mean value of HbA1c in patients with coronary artery disease was found to be 7.8 and 37.5% of the patients had target glycemic values.

While 47.5% ( $n = 236$ ) of the patients who participated in the study used single oral antidiabetic, 22.3% ( $n = 111$ ) had double, 10.8% ( $n = 54$ ) had triple, 2% ( $n = 10$ ) four-group oral antidiabetic. 17.1% ( $n = 85$ ) of the patients were receiving treatment with insulin or insulin daoral antidiabetic combination. While 72.4% ( $n = 171$ ) of the patients taking the single drug was HbA1C, this rate was 32.4% ( $n = 36$ ) in the patients who used the two drugs, 24% ( $n = 13$ ) in the three drug users, and 10% in the four drug users ( $n = 1$ ) in patients using insulin, 12.9% ( $n = 11$ ), 75% ( $n = 162$ ) in patients using metformin only, 33.3% in patients using metformin and DPP4 inhibitor ( $n = 10$ ), only in

patients using DPP4 inhibitor 33.3% (n = 2) and 32.5% (n = 14) of the patients using metformin and sulfonylurea. Only patients receiving sulfonylurea at the target value could not be diagnosed. In patients receiving metformin and glitazone, target HbA1C value was 32.5% (n = 14), 80% in glitazone alone, 62.5% in metformin and glinid areas (n = 5), 12% in metformin and sulfonylurea and DPP4 inhibitor, 5 (n = 3) was found to be 53.7% (n = 221) in oral antidiabetic patients, and 9% (n = 5) in patients using insulin and oral antidiabetic combination.

**Conclusion:** Diabetes mellitus requires a multidisciplinary approach in the treatment of sedation in the world and in our country, sedentary life in the face of technology, a growing public health problem due to improper nutrition and a disease affecting the whole person's life. Because of the complex nature of diabetes control, frequent and careful follow-up, and the importance of lifestyle change; It is a chronic disease process that needs to be learned both as physicians in all branches and as patients. Considering the principle of 'there is patient and no disease' the selection of appropriate treatment for the appropriate patient is particularly important for the control of microvascular complications.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Glycemic control, Target HbA1c, Oral antidiabetics



**V. KISALTMALAR**

ACEİ	:Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADA	:Amerikan diyabet birliği
APG	:Açlık plazma glukozu
AVD	:Arka vitreus dekolmanı
BKİ	:Beden kitle indeksi
DKA	:Diyabetik ketoasidoz
DM	:Diabetes mellitus
DMÖ	:Diyabetik maküla ödemi
DNP	:Diyabetik nefropati
DPP-4	:Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü
DR	:Diyabetik retinopati
EDTA	:Etilen Diamin Tetra Asetik asit
GDM	:Gestasyonel diabetes mellitus
GİP	:Gastrik inhibitör peptid
GİS	:Gastrointestinal sistem
GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1	:Glukagon like peptid-1
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HHD	:Hiperosmolar hiperglisemik durum
IFG	:Bozulmuş açlık glukozu
IRMA	:İntraretinal mikrovasküler anomali
KAMÖ	:Klinik olarak anlamlı maküla ödemi

KVH	:Kardiyo vasküler hastalık
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
NPDR	:Nonproliferatif diyabetik retinopati
OAD	:Oral antidiyabetik
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
PAH	:Periferik arer hastalığı
PDR	:Proliferatif diyabetik retinopati
PG	:Plazma glukozu
SDBY	:Son dönem böbrek yetmezliği
SGLT 2	:Sodyum glukoz transporter inhibitörü
SYA	:Serbest yağ asidi
TEMD	:Türk endokrin metabolizma derneği
TG	:Trigliserid
VEGF	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VLDL	:Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

## VI. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri .....	5
<b>Tablo 2:</b> Diabetes Mellitus etiyolojik sınıflaması.....	6
<b>Tablo 3:</b> Klasik diyabetik nöropati sınıflamaları(49).....	17
<b>Tablo 4:</b> İnsülin salgılatıcı oral antidiyabetik ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük alınma miktar ve zamanları(12).....	27
<b>Tablo 5:</b> İnsülin tipleri ve etki profilleri .....	32
<b>Tablo 6:</b> Araştırmaya dâhil edilen hastaların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı .....	37
<b>Tablo 7:</b> Hastaların HbA1c değer dağılımları.....	38
<b>Tablo 8:</b> Hastaların açlık kan şekeri dağılımları .....	39
<b>Tablo 9:</b> Hastaların laboratuvar tetkik sonuçlarının dağılımı .....	40
<b>Tablo 10:</b> Cinsiyete Göre Laboratuvar Tetkik Sonuçlarının Dağılımı.....	41
<b>Tablo 11:</b> Araştırmaya katılan hastaların ilaç kullanım şekilleri.....	46
<b>Tablo 12:</b> Kullanılan ilaç kombinasyonları ve HbA1c ortalamaları .....	49
<b>Tablo 13:</b> Hastaların Kullanılan Tedaviye Göre HbA1C Değerlerinin Hedef Değerlerde Olma Durumlarının Dağılımı.....	51

## VII. ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Hastaların cinsiyetlere göre yaş dağılımları .....	38
<b>Şekil 2:</b> Hastaların HbA1c dağılımları .....	39
<b>Şekil 3:</b> Hastaların açlık kan şekeri dağılımları .....	40
<b>Şekil 4:</b> Hastaların hipertansiyon varlığına göre dağılımları.....	42
<b>Şekil 5:</b> Hastaların koroner arter hastalığı varlığına göre dağılımları .....	42
<b>Şekil 6:</b> Hastaların proteinüri durumlarına göre dağılımları .....	43
<b>Şekil 7:</b> Hastaların trigliserit Değerlerine Göre Dağılımı .....	44
<b>Şekil 8:</b> Hastaların LDL Değerlerine Göre Dağılımı .....	44
<b>Şekil 9:</b> Hastaların HDL Değerine Göre Dağılımı .....	45
<b>Şekil 10:</b> Hastaların Total Kolesterol Değerlerine Göre Dağılımı .....	46
<b>Şekil 11:</b> İnsülin kullanan hastalarda insülin tipi yüzdeleri .....	48
<b>Şekil 12:</b> Kullanılan kombinasyona göre hedef HbA1C değerinde olma durumu.....	48
<b>Şekil 13:</b> Kullanılan ilaç tercihinine göre hedef HbA1C değerinde olma durumu .....	50

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kronik hiperglisemi ile seyreden bir metabolizma hastalığıdır. Hiperglisemi, tam veya kısmi insülin eksikliğine bağlı olabildiği gibi, insülin etkisinde bir azalma (insülin direnci) sonucu da olabilir(1).

Diabetes Mellitus prevalansı immobil yaşam tarzı, obezitenin artması ve endüstriyel gelişme ile birlikte son 20 yılda önemli oranda artmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre 2017 yılı için global DM prevalansı %8.3 olup dünyada 425 milyon kişidir ve bu sayının 2030 yılında 552 milyon kişi civarında olması beklenmektedir (IDF Diabetes Atlas, 8th Edition) (6). DM 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biridir. Ülkemizde İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı'nın işbirliği ile 2010 senesinde yapılan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II'ye (TURDEP-II) göre bireylerde DM sıklığı 1999 yılında yapılan TURDEP I'e göre %90 artışla %13,7'ye ulaşmıştır (9).

DM'lu hastalar klinik olarak; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri, bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı infeksiyonlar, tekrarlayan mantar infeksiyonları, kaşıntı gibi belirti / bulgular veya retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile birinci basamaktan üçüncü basamağa kadar farklı tip sağlık kuruluşlarına başvurabilmektedirler(10). Ülkemizde diyabet tedavisinde kullanılan oral ve injektabl antidiyabetiklerin kullanım ve geri ödeme şartları sağlık kuruluşu basamağına göre değişmektedir. Özellikle kardiyovasküler hastalık ve nefropati gibi diabetes mellitusun en önemli iki morbidite ve mortalitesini oluşturan komplikasyonlarda koruma sağladığı önemli çalışmalarla gösterilmiş yeni kuşak antidiyabetikler birinci basamak hekimlerince reçete edilememektedir (LEADER, EMPA-REG, DECLARE).

Çalışmanın amacı birinci basamak sağlık kuruluşlarında takip edilen diyabetik hastaların demografik özelliklerinin tespiti, kullandıkları antihiperglisemik tedavi protokollerinin değerlendirilmesi, glisemik/metabolik kontrol hedeflerine ulaşma oranlarının saptanmasıdır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Diabetes Mellitus

#### 2.1.1.Tanım

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kronik hiperglisemi ile seyreden bir metabolizma hastalığıdır. Hiperglisemi, tam veya kısmi insülin eksikliğine bağlı olabildiği gibi, insülin etkisinde bir azalma (insülin direnci) sonucu da olabilir (1).

#### 2.1.2.Tarihçe

Diabetes ve Mellitus terimi, Yunanca akıp giden anlamına gelen dia+betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Diabetes adı ilk kez Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Susruta ve diğer Hintli hekimler M.S. 5-6. yüzyılda, hastaların idrarının şekerli olduğunu, bu nedenle karıncaların, sineklerin ve diğer böceklerin bu idrara üşüştüğünü tespit etmişler ve hastalığın iki formu olduğunu yazmışlardır. Bir formunda hastaların zayıf ve genç olduğu, uzun yaşamadan kısa sürede öldüğü, diğer formunda ise hastaların şişman ve daha yaşlı olduğunu belirtmişlerdir (3). İngiliz Matheww Dobson 1776 yılında diabetes mellitus semptomlarının kanda artmış şekere bağlı olarak geliştiğini bulmuştur (4,5).

#### 2.1.3.Epidemiyoloji

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

Diabetes Mellitus prevalansı immobil yaşam tarzı, obezitenin artması ve endüstriyel gelişme ile birlikte son 20 yılda önemli oranda artmıştır. Uluslararası Diyabet

Federasyonu verilerine göre 2017 yılı için global DM prevalansı %8.3 olup dünyada 425 milyon kişidir ve bu sayının 2030 yılında 552 milyon kişi civarında olması beklenmektedir (IDF Diabetes Atlas, 8th Edition) (6). DM 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biridir. Diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlar nedeniyle 2012 yılı içerisinde tüm dünyada yaklaşık olarak 4.8 milyon insan hayatını kaybetmiştir. Yine IDF verilerine göre 2012 yılı içerisinde diyabetten korunmak için 471 milyar dolar harcanmıştır(6). Ülkemizde İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı'nın işbirliği ile 2010 senesinde yapılan 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II'ye (TURDEP-II) göre bireylerde DM sıklığı 1999 yılında yapılan TURDEP I' göre %90 artışla %13,7'ye ulaşmıştır (9).

DM tip 1 ve tip 2 insidansında farklı coğrafik varyasyonlar vardır. DM tip 2 Uzak Doğu'da, DM tip 1 İskandinav ülkelerinde daha sık görülmektedir. Bu farklılık genetik, çevresel, davranışsal faktörlerden kaynaklanabilir (7). Tip 2 DM güçlü bir ailesel ve genetik yatkınlık mevcuttur, Tip 2 DM'un genetiği karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Hayat boyu Tip 2 diyabete yakalanma riski yaklaşık %7-8 iken, ebeveynlerden birinde diyabet mevcutsa %40'a, her iki ebeveynde diyabet mevcutsa %70'e yükselmektedir(8).

#### **2.1.4.Semptomlar ve Tanı Kriterleri**

DM'lu hastalar klinik olarak; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri, bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı infeksiyonlar, tekrarlayan mantar infeksiyonları, kaşıntı, bazen retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonları ile karşımıza çıkar (10,11). Diyabet ve glukoz metabolizması bozuklukları için son yıllarda yapılan revizyonları da içeren tanı kriterleri Tablo-1'de görülmektedir (12).

**Tablo 1:**Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşık DM	İzole IFG <sup>***</sup>	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C <sup>***</sup>	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

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

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobin A<sub>1c</sub>, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Diyabet tanısı bu tabloya göre dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerinin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde tanı kriterlerine uyuyor ise diyabet tanısı konulmalıdır(12).

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır(12).

### 2.1.5.Sınıflama

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır: Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir(12).

**Tablo 2:**Diabetes Mellitus etiyolojik sınıflaması

<b>I. Tip 1 diyabet</b> [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan $\beta$ -hücre yıkımı vardır]	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
<b>II. Tip 2 diyabet</b> [İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
<b>III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</b> Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	
<b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>	
<p><b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20. Kromozom, HNF-4<math>\alpha</math> [MODY1]</li> <li>• 7. Kromozom, Glukokinaz [MODY2]</li> <li>• 12. Kromozom, HNF-1<math>\alpha</math> [MODY3]</li> <li>• 13. Kromozom, IPF-1 [MODY4]</li> <li>• 17. Kromozom, HNF-1<math>\beta</math> [MODY5]</li> <li>• 2. Kromozom, NeuroD1 [MODY6]</li> <li>• 2. Kromozom, KLF11 [MODY7]</li> <li>• 9. Kromozom, CEL [MODY8]</li> <li>• 7. Kromozom, PAX4 [MODY9]</li> <li>• 11. Kromozom, INS [MODY10]</li> <li>• 8. Kromozom, BLK [MODY11]</li> <li>• Mitokondriyal DNA</li> <li>• 11. Kromozom, Neonatal DM [Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu]</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leprechaunizm</li> <li>• Lipoatrofik diyabet</li> <li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li> <li>• Tip A insülin direnci</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li> <li>• Hemokromatoz</li> <li>• Kistik fibroz</li> <li>• Neoplazi</li> <li>• Pankreatit</li> <li>• Travma/pankreatektomi</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>D. Endokrinopatiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akromegali</li> <li>• Aldosteronoma</li> <li>• Cushing sendromu</li> <li>• Feokromositoma</li> <li>• Glukagonoma</li> <li>• Hipertiroidi</li> <li>• Somatostatinoz</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	<p><b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atipik anti-psikotikler</li> <li>• Anti-viral ilaçlar</li> <li>• <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li> <li>• Diazoksid</li> <li>• Fenitoin</li> <li>• Glukokortikoidler</li> <li>• <math>\alpha</math>-İnterferon</li> <li>• Nikotik asit</li> <li>• Pentamidin</li> <li>• Proteaz inhibitörleri</li> <li>• Tiyazid grubu diüretikler</li> <li>• Tiroid hormonu</li> <li>• Vacor</li> <li>• Diğerleri [post transplant diyabet]</li> </ul> <p><b>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti--insülin reseptör antikorları</li> <li>• "Stiff-man" sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>G. Diyabette ilişkili genetik sendromlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alström sendromu</li> <li>• Down sendromu</li> <li>• Friedreich tipi ataksi</li> <li>• Huntington korea</li> <li>• Klinefelter sendromu</li> <li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li> <li>• Miyotonik distrofi</li> <li>• Porfiriya</li> <li>• Prader-Willi sendromu</li> <li>• Turner sendromu</li> <li>• Wolfram [DIDMOAD] sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul> <p><b>H. İnfeksiyonlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjenital rubella</li> <li>• Sitomegalovirus</li> <li>• Koksaki B</li> <li>• Diğerleri [adenovirus, kabakulak]</li> </ul>
<p>HNF-1<math>\alpha</math>: Hepatosit nükleer faktör-1<math>\alpha</math>, MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 [maturity onset diabetes of the young 1-10], HNF-4<math>\alpha</math>: Hepatosit nükleer faktör-4<math>\alpha</math>, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1<math>\beta</math>: Hepatosit nükleer faktör-1<math>\beta</math>, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık [deafness] ile seyreden sendrom [Wolfram sendromu], KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase [bile salt-dependent lipase], PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.</p>	

### 2.1.5.1. Tip 1 Diyabet

İnsülin yokluğu veya yetersizliği ile karakterize olan tip 1 DM kalıtsal olarak belirli HLA tiplerini taşıyan bireylerde viral, kimyasal veya toksik maddelerin başlattığı, pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile seyreden otoimmün bir hastalıktır(13).

Tip 1 diyabetik hastaların hipo ve hiperglisemi gibi akut komplikasyonların yanı sıra, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olan kronik komplikasyonlar, tanı anında ve izlemde ortaya çıkan otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı, otoimmün adrenalit gibi otoimmün hastalıklar açısından izlemi gereklidir (14).

Çocukluk çağında ortaya çıkan diyabet olgularının %80-95'i tip 1 DM'dir. Görülme sıklığı 2-50/100.000 arasında değişmekle birlikte, ülkeler arası ve aynı ülke içinde bölgesel farklılıklar gösterir (15). Çalışmamız Tip 2 DM hastalarını kapsamakta olup Tip 1 DM hastaları dâhil edilmemiştir.

### 2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tüm DM' lu olguların yaklaşık %90'nı oluşturur. Klinik belirtiler ortaya çıktığında pankreasın beta hücresi, insülin ihtiyacını karşılayamaz düzeyde rezervi azalmıştır. İmmün aracılıklı yıkım yoktur. Tam olarak etiyojisi aydınlatılamamıştır, ancak genetik yatkınlık ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Sıklıkla hastalar obezdirler (16). Hiperglisemi pankreatik beta-hücre fonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini arttırabilir (17). Hastalık fizyopatolojisinde 2 temel mekanizma rol almaktadır:

**İnsülin direnci:** Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır.

**İnsülin sekresyonunda azalma:** Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur.

Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hâkim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir(12).

### **2.1.5.3.Gestasyonel Diyabet**

İlk kez gebelik sırasında ortaya çıkan 24. Haftadan sonra daha sık rastlanan diyabet türüdür. Gebelikte değişen karbonhidrat metabolizmasına ve insülinin kan glukozunu düşürücü etkisine karşı yönde çalışan plasental kaynaklı bir hormon olan human plasental laktojen (HPL)'nin bu dönemden itibaren maksimum düzeye ulaşmasından kaynaklanır (18,19).

### **2.2.Diabetes Mellitus Komplikasyonları**

Diyabetik hastalarda morbidite ve mortaliteyi komplikasyonlar belirlemektedir. Diyabetin akut ve kronik olmak üzere iki ana başlıkta komplikasyonları sırlanabilir (20):

#### **2.2.1.Akut komplikasyonlar:**

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

#### **2.2.2.Kronik Komplikasyonlar**

- a)Makrovasküler Komplikasyonlar
  - 1-Kardiyovasküler Hastalıklar
  - 2-Serebrovasküler Hastalıklar
  - 3-Periferik Damar Hastalığı
- b)Mikrovasküler Komplikasyonlar
  - 1-Diyabetik Nefropati
  - 2-Diyabetik Retinopati
  - 3-Diyabetik Nöropati

### 2.2.1.Diabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları

#### a)Hipoglisemi:

Kan glukoz düzeyinin 50 mg altında olması durumudur. Genel olarak hipoglisemi değerlendirilirken Whipple triadı kullanılır : (glisemi <50 mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi). Hipoglisemin adrenerjik (terleme, titreme, anksiyete, bulantı) ve nöroglukopenik (baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik )olmak üzere semptom ve bulguları vardır. Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin (Endocrine Society) 2009 yılı rehberinde, diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırı PG <70 mg/dl olarak kabul edilmiştir(12,13).

#### b)Diyabetik Ketoasidoz

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

DKA sıklıkla Tip-1 diyabetli olgularda görülmekle birlikte, Tip-2 diyabetli hastalarda katabolik stres yaratan akut hastalıklar risk yaratır. Tanıda ilerleme, sağlık ekibinin deneyiminin ve hasta uyumunun artması ile DKA olgularında son zamanlarda azalma olmasına rağmen DKA halen diyabetin en önemli ve acil tedavi gerektiren komplikasyonudur. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. DKA'a hazırlayıcı faktörlerde infeksiyon, yeni başlayan tip-1 diyabet, insülin tedavisindeki hatalar, serebrovasküler olay ve alkol başı çekmektedir.

#### c)Hiperosmolar Hiperglisemik Durum(HHD)

HHD'da mutlak insülin eksikliği yoktur ve çok az ketoasit birikimi olur veya hiç yoktur. Serum glukoz düzeyi sıklıkla 800 mg/dL'yi aşar, plazma osmolalitesi 380 mOsmol/ kg'a ulaşabilir ve mevcut tabloya bazen nörolojik anormallikler eşlik eder (21).

### 2.2.2.Diabetes Mellitus Kronik Komplikasyonlar

### 2.2.2.1.Diyabetik Nefropati

Diyabet gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedenidir. Hipergliseminin hem doğrudan etkisiyle, hem de çeşitli sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin lokal ve sistemik olarak artışına yol açarak mikrovasküler komplikasyonları tetiklediği iyi bilinmektedir. Diyabetik nefropatinin erken evrelerinde hiperglisemi patolojik süreci başlatan temel faktör iken ileri evrelerde ise hipertansiyon (HT) bu süreci oldukça hızlandırmaktadır. Hastalık çeşitli evrelerden geçerek sessiz bir seyirle son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebildiğinden, tip 2 diyabetik hastaların daha tanı anından itibaren, tip 1 diyabetiklerin ise ortalama 5 yıllık bir dönemden itibaren mikroalbuminüri yönünden taranması önerilmektedir(22).

Patofizyoloji: Diyabetin erken dönemlerinde morfolojik değişiklikler meydana gelmeden önce böbrek plazma akımında artış, intraglomerüler hidrostatik basınç artışı ve glomerüler basınç hızında artış şeklinde değişiklikler oluşur (23).Glukoz alımının insülden bağımsız olduğu dokularda, glukoz fazlası sıklıkla polyol yoluyla sorbitole metabolize edilir ve bu reaksiyon aldoz redüktaz enzimi tarafından katalize edilir. Bu yolun mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde de önemli rolü olduğu ve aldoz redüktaz enzimi inhibitörleri ile önlenebildiği birçok deneysel diyabet modelinde gösterilmiştir (24). Proteinkinaz-C (PKC) aktivasyonunun diyabetik komplikasyonların gelişiminde kilit rol oynayabileceği gösterilmiştir. PKC aktivasyonu ile fosfolipaz A2 aktivite artışı ve bununla birlikte araşidonik asit, vazodilatör prostaglandinler ve tromboksan A2 salınımı artmaktadır. Bu değişiklikler; hem hiperfiltrasyon hem de kan basıncı değişikliklerine renal yanıtı değiştirmektedir. Yüksek glukoz düzeylerinde glomerüler bazal membran nonenzimatik olarak glikozillenmektedir (25). Sonuç olarak hiperglisemi, birbirleri ile ilişkili birçok biyokimyasal değişiklikleri başlatarak böbrek hemodinamiğinde ve glomerül permeabilitesinde değişikliklere, matriks proteinlerinin ve hyaluronanın artışına yol açmaktadır. Diyabete özgü olarak kabul edilebilen değişiklikler böbrek hasarının başlaması ile rezidüel nefronlarda meydana gelen ve TGF-beta gibi lokal sitokinlerin aracılık ettiği glomerüler skleroz ile birlikte bir dizi non spesifik değişimlerle sürmekte ve hipertansiyon bu süreci olumsuz yönde etkilemektedir (26).

## Diyabetik Nefropati Evreleri

Diyabetik nefropatinin en erken belirtisi albüminüri varlığıdır. Üç-6 aylık periyod içerisinde yapılan 3 tetkikten 2 veya daha fazlasında persistan albüminüri 30-300 mg/24 saat veya  $>20 \mu\text{g}/\text{dk}$  olması ile karakterize klinik sendrom diyabetik nefropati olarak tanımlanmaktadır (27). Bu durumda 24 saatlik idrarda 500 mg'den daha fazla protein tespit edilebilmektedir. Tarama testi olarak geniş toplum taramalarında sabah ilk idrar örneğinde albümin/kreatin oranının (AKO) ölçümü daha kullanışlıdır.

Evre 1(Glomerüler Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi ):Diyabet tanısının konduğu anda mevcuttur. Bu başlangıç devresinde, renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. GFR %20-40 artabilir. ( $\text{GFR}>135\text{ml}/\text{dk}/1,73\text{m}^2$ ) Egzersiz esnasında belirgin üriner albumin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir. Böbreklerin hipertrofik olduğu (%20 oranında büyüme) ultrasonografi ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişme olmadığı ortaya konulmuştur.

Evre 2(Sessiz Dönem ):Klinik bulgu yoktur. 10-15 yıl kadar sürebilir. Başlangıçta glomerüler filtrasyon hızı hala yüksektir ve hiperfiltrasyon devam eder, ancak bunlar yavaşça azalarak normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyrederek. Yapılan sitomorfometrik çalışmalar, bazal membranda nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial volümde artma meydana geldiğini göstermiştir. Birçok hastanın bu evreden 3. evreye geçmediği gösterilmiştir.

Evre 3( Mikroalbuminüri Gelişimi) : Diyabetin başlangıcından itibaren 6-15 yıl sonra başlar. İdrarda albumin atılım hızı (İAAH) dakikada 20-200  $\mu\text{g}$  veya 24 saatte 30-300 mg. Mikroalbuminüri kan basıncında hafif fakat farkedilebilir bir yükselme ile birlikte. GFH yüksek veya normal olabilmekle birlikte daha az sıklıkta düşme gözlenir. Bu devre 1-20 yıl sürebilir.

Evre 4( Aşikâr Nefropati Dönemi): Üçüncü devreden sonra değişmez bir şekilde 4. devre gelişir. Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 17 yılda bu devreye ulaşılır. Histolojik değişiklikler belirgindir ve hipertansiyon yerleşmiştir. Klasik olarak inatçı

proteinüri (>0,5 gr/gün) ile karakterizedir, proteinüri yılda %15-40 artar, GFH ayda ortalama 1ml/dk azalır. GFH'deki azalma kan basıncı düzeyi ile koreledir. Glomerüllerde skleroz vardır.

Evre 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği): Üre, kreatinin yüksekliği ve ağır hipertansiyon vardır. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer semptomlar da görülmeye başlar. Tedavide renal replasman tedavisi uygulanır.

### **Diyabetik Nefropati Tedavi:**

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, aşikâr 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(28).

Gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon nefropati progresyonunu artırır. UKPDS'de 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) 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 (29,30). ACE inhibitörlerinin hemodinamik etkilerinden bağımsız olarak; glomerül boyutlarını ve glomerül geçirgenliğini etkileyerek; poliyonik heparan sülfatı artırıp glomerül membranının negatif elektrik yükünü yükselterek de glomerül fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bu bulgular normotansif normoalbuminürik hastalarda da ACE inhibitörlerinin kullanımının önerilmesine yol açmıştır(31,32). Düşük proteinli 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 (33,34).

#### **2.2.2.2.Diyabetik Retinopati**

Diyabet tüm dünyada erişkin yaş grubunda görme kaybının en sık nedenidir. Diyabetin tipi ve süresi, metabolik kontrol, -renal yetersizlik, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyak sorunlar gibi- ek hastalıkların olup olamaması retinopati gelişimi açısından önemli parametrelerdir(35).

Diyabetik retinopati, retinada bulunan prekapiller arteriyolları, kapillerleri ve venülleri etkileyen bir mikroanjiyopati tablosudur. Uzun süren hiperglisemik fazda ileri glikolizasyon ürünleri ve oksidatif stress sonucu oluşan serbest radikaller kapiller yatakta değişikliklere ve hasara yol açar. Mikrovasküler damarlarda oklüzyona bağlı olarak retinada iskemi ve arteriovenöz şantlar (intraretinal mikrovasküler anomaliler-IRMA) meydana gelir. Retinadaki kapiller nonperfüzyona bağlı iskemik hipoksik dokudan salınan inflamatuvar mediatörlere özellikle de vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) bağlı retinada ve optik diskte neovaskülarizasyonlar ortaya çıkarabilir(37).

Diyabetik retinopati (DRP) Tip I'de (%40) Tip II'ye (%20) göre çok daha sık görülmektedir. Tip 1 diyabette 10 yılın sonunda DRP insidansı %50, 30 yılın sonunda ise %90'dır(35). Tip 2 DM'de tanı anında retinopati gelişmiş olabileceğinden göz dibi muayenesi önerilir. En önemli ikinci risk faktörü serum glikolize hemoglobin HbA1C düzeyidir.HbA1c düzeyi 7,5'in altında olan hastalarda DRP gelişiminin yavaşladığı gösterilmiştir (36). Hipertansiyon: Mikroanjiyopatiye olumsuz katkısından dolayı ADC HT'da hedefi 140/80 mmHg olarak belirlemiştir. Özellikle diyabetik makulopatisi (DMP) bulunan Tip 2 DM hastalarında önemli olduğu görülmektedir (36). Renal yetersizlik gelişimi de DRP ilerlemesine ve tedavi yanıtının düşmesine yol açmaktadır. Kontrol altına alınabilmesi ile DRP'de gerileme ve laser fotokoagülasyon tedavisine cevapta iyileşme görülmüştür.

## **Diyabetik Retinopati Sınıflandırılması**

### **Non-Proliferatif (NPDRP)**

Hafif NPDRP: DRP'nin başlangıç evresidir. Genellikle ilk bulgu olarak makulanın temporalinde mikroanevrizmalara rastlanır. Beş yıllık proliferatif DRP (PDRP) gelişme riski %15'tir (38,39).

Orta NPDRP: Geniş bir alanda mikroanevrizmalar, yuvarlak derin ya da yüzeysel mum alevi şeklinde intraretinal hemorajiler, retinal sinir tabakasında infaktları gösteren yumuşak eksüdalar, iskemiye sekonder gelişen venöz boncuklaşma ve intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) görülebilir. Lokalize retinal ödem gelişmesi hâlinde kapiller yataktan sızan lipoproteinlerin makrofajlarca yakalanması ile oluşan sirsine dağılımlı sert eksüdalar görülebilir. %33'ünde 5 yılda PDRP gelişir(38,39).

Ağır NPDRP: Yumuşak eksüdaların, venöz boncuklanmanın ve kırmızı lezyonların tüm kadrantlara yayılması ile karakterizedir. %60'ı 5 yıl içinde PDRP geliştirir. Fundus flöresein angiografide (FFA) retinal non-perfüzyon alanları iskemiye göstermektedir. Hemorajiler, mikroanevrizmalar, IRMA ve venöz boncuklanmaların şiddetinin yanında aşağıdaki lezyonlardan herhangi birisi ile karakterize olan NPDR dir:

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

Çok Ağır NPDRP: 4-2-1 kuralına uygun olarak 4 kadranda hemoraji ya da mikroanevrizmalar, 2 kadranda venöz boncuklanma ve 1 kadranda IRMA rastlanmasıdır. Ağır NPDR bulgularının en az iki tanesinin birlikte mevcut olmasıdır. Neovaskülarizasyon henüz oluşmamıştır. Olguların %75'i 1 yıl içinde PDRP geliştirir (38,39).

### **Proliferatif DRP (PDRP)**

Retinal yüzeyde genellikle temporal damar arkları çevresinde (NVE) ya da optik disk üstünde (NVD) neovaskülarizasyon (NV) gelişmesi ile karakterizedir. Bu neovasküler doku venöz endotelin proliferasyonu ile başlar, zamanla retinal iç

yüzeyindeki internal limitan membranı delerek vitreal yüzeye ilerler, beraberinde fibroblastik aktivite de içermektedir. NV'lar preretinal ve vitreal hemorajilere yol açabilir.

Erken PDRP: Retina yüzeyinde bulunan NV odaklara az miktarda preretinal hemoraji eşlik eder(40).

Ağır PDRP: NV membranlara fibröz komponent eşlik eder, genellikle traksiyonel retina dekolmanına rastlanır(40).

### **Diyabetik Makulopati (DMP)**

Nonproliferatif DRP evredeki hastalarda görülen görme keskinliğinde azalmanın %80 nedeninden sorumludur. DMP, diyabetik makula ödemi (DMÖ; fokal, diffüz ya da miksed tip) veya iskemik makulopati şeklinde olabilir. DMÖ olgularında foveada iç kan retina bariyerinin yıkılmasına bağlı olarak retinal ödem gelişmektedir. Makula ödemi diffüz olarak tüm foveayı tutabildiği gibi fokal de olabilir(41).

### **DRP Tedavisi**

Diyabetik retinopatide temel patoloji retinal iskemi alanları olduğundan panretinal laser fotokoagülasyon ile iskeminin ortadan kaldırılması amaçlanmış ve hastalığın proliferatif evreye ilerlemesi kısmen durdurulabilmiştir (42). Klasik laser fotokoagülasyon tedavisi retinada kalıcı anatomik ve histolojik değişikliklere neden olarak iskemik alanları ortadan kaldırmakta ya da retina altında yer alan yüksek oksijen seyisesi içeren vasküler bir tabaka olan koryokapillaris ile retina arasında oksijen diffüzyonunu arttırarak hipoksiyi engellemektedir (43). Gelişmiş laser teknolojilerinde (mikropulse laser, pattern laser gibi) retinada histolojik kalıcı değişikliklere yol açmaksızın retina pigment epiteli laser enerjisi ile indüklenmekte ve fokal ya da diffüz DMÖ olgularında klinik düzelme sağlanabilmektedir (44). Laser fotokoagülasyonun dışında intravitreal, peribulber ve sklera ile tenon arasına steroid enjeksiyonlarının - başta triamsinolon asetonid- DMÖ ve DRP tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Medikal tedaviye dirençli seçilmiş olgularda DMÖ tedavisinde pars plana vitrektomi (PPV) denenmiş ve özellikle anatomik olarak başarılı bulunmuştur (45).

### 2.2.2.3.Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, diabetes mellitus seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur(46). Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunurken, 20 yılın sonunda bu oran %50 olmaktadır(47).

DM'de nöropati prevalansını %5 ile %60 arasında bildiren çalışmalar vardır(64). Nöropati bulgu ve semptomları olmaksızın sinir ileti anormallikleri katıldığında bu oran %100'e çıkmaktadır(48). En sık görülen nöropati formu distal duysal ve otonomik polinöropatidir. Mononöropatilerden ise en sık olan karpal tünel sendromu (KTS) görülür(48). 20 yıldan uzun süreli diyabetiklerde ve diyabet kontrolü kötü olan hastalarda risk iki kat artmaktadır(46).

On sekiz ve daha yukarı yaş grubunda; diyabet süresi, glikozillenmiş HbA1C, sigara içme ve HDL kolesterolün düşüklüğünün nöropati ile birlikteliği saptanmış ve bu 30 yaş ve üstünde daha fazla oranda bulunmuştur. Boy uzunluğu, maksimal vücut kitle indeksi, etanol kullanımı, sigara içme, sistolik ve diyastolik kan basıncı, estradiol, kolesterol düzeyleri nöropatili olan ve olmayanlarda farklı bulunmamıştır. Açlık plazma glikoz düzeyi nöropatiyi belirleyen en önemli faktördür(48).

**Tablo 3:**Klasik diyabetik nöropati sınıflamaları(49)

<p><b>1. P.K. Thomas</b></p> <p><b>Simetrik polinöropatiler</b></p> <p>Duysal veya duysal motor polinöropati Otonom nöropati Simetrik proksimal alt ekstremite motor nöropatisi</p> <p><b>Fokal ve multifokal nöropatiler</b></p> <p>Kranial nöropati Gövde ve tarafların mononöropatisi Asimetrik alt ekstremite motor nöropatisi</p> <p><b>Mikst örnekler</b></p> <p><b>2. P. Dyck</b></p> <p><b>Simetrik distal nöropati</b></p> <p>İnce lif tutulumu ön planda (ağrılı veya anestezi)</p> <p>Kalın lif tutulumu ön planda (ataksik) Otonom</p> <p><b>Asimetrik nöropati</b></p> <p>Kranial nöropatiler Pleksopatiler (amiyotrofi dahil) Mono ve poliradikülopatiler Basınca duyarlı nöropati</p> <p><b>3. P. Low</b></p> <p><b>Simetrik nöropatiler</b></p> <p>1. Distal duysal ve duysal motor nöropati 2. Kalın lif tipi diyabetik nöropati 3. İnce lif tipi diyabetik nöropati 4. Distal ince lif tipi nöropati 5. İnsülin nöropatisi 6. Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati (KİDP)</p> <p><b>Asimetrik nöropatiler</b></p> <p>1. Mononöropati 2. Mononöropati multiplex 3. Radikülopatiler 4. Lomber pleksopati veya radikülopleksopati 5. KİDP</p>
---

**Diyabetik Nöropatinin tanısı:** Diyabetik nöropati tanısı için öykü ve fizik muayene bulgularının ve hastanın klasik klinik değerlendirmesinin yanı sıra; morfolojik ve elektro fizyolojik incelemeler, kantitatif sensoryal testlerin yapılması büyük önem taşır. Hastada klinik yakınma, muayene bulgusu, elektrofizyolojik inceleme ve kantitatif duyu testlerinden en az ikisi mevcutsa nöropati var denebilir(46). Sinir iletilerinin anormalliği, derin solumaya kalp atımı cevabının azalması veya valsalva manevrasına anormal cevap en sık ve erken ortaya çıkan bulgulardır(47). Sinir ileti anormalliğinden daha sonra veya aynı anda ortaya çıkan klinik bulgular aşıl refleksinin azalması veya kaybı, başparmakta vibrasyon duyusunun kaybıdır.

Diyabetik nöropati farklı klinik sendromlar olarak sınıflandırılır. Etkilenen periferik sinir sisteminin bileşenine bağlı olarak, her sendrom için karakteristik bir dizi belirti ve bulgu vardır. En sık karşılaşılan nöropatiler şunları içerir(50,52):

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

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

- Polikondriopatilere neden olan torasik ve lomber sinir kökü hastalığı

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

- Mononöropati multipleks: Aynı hastada çoklu mononöropatiler, mononöropati multipleks (veya asimetrik polinöropati) olarak bilinir(50,53)

Diyabetik nöropatinin tedavisinde 3 önemli unsur rol oynamaktadır:

- Glisemik kontrol: Tedavinin ilk adımı kararlı ve optimal glisemik kontrolün sağlanmasıdır.

- Ayak bakımı: Günlük olarak, hastaların ayakları, kuru veya çatlak cilt, çatlaklar, plantar kallus oluşumu ve ayak parmakları ve ayak tırnakları etrafındaki erken enfeksiyon belirtileri açısından kontrol etmesi gerekir.

- Ağrının tedavisi: Diyabetik polinöropatili hastaların sadece küçük bir kısmının ağrılı semptomları vardır. Ağrılı diyabetik nöropatisi olan hastalar sistematik, basamaklı bir yaklaşımla tedavi edilmelidir. Ağrılı diyabetik nöropati için muhtemelen yararlı olan tedaviler arasında bir dizi antidepresan (örn. amitriptilin , duloksetin , venlafaksin ), antikonvülsan(örn., pregabalın ,sodyum valproat ) ve kapsaisin kremi sayılabilir(54,57).

#### 2.2.2.4.Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Makrovasküler komplikasyonlar en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (58). Tip 2 DM'lu hastalarda, normal bireylere oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat fazladır. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. DM ateroskleroz için bir risk faktörüdür.

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon gelişiminde hızlanmış ateroskleroz en önemli etkidir. Karakteristik olarak diyabetik hastalarda trigliserit değerleri yükselmekte, HDL 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 lökosit göçünü hızlandırmaktadır. Bunlara bağlı olarak da endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir.

Diyabet, koroner arter hastalıkları(KAH) yönünden bağımsız bir risk faktörüdür (59).Diyabetik hastalarda, KAH için tarama istirahat elektrokardiyografisi ile yapılmalıdır. Semptomları veya diğer eşlik eden hastalıkları olan kişilerde stres testi yapılmalıdır. Stres testinde iskemi saptanan ya da semptomları ortaya çıkan hastalar kardiyologa sevk edilmelidir(60,61).Diyabetli hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak için yaşam tarzı değişikliği önerileri, tahıl ve sebze ağırlıklı beslenme önerileri, düzenli fiziksel aktivite önerileri, antiagregan tedavi, dislipidemi kontrolü, sıkı kan şekeri kontrolü ve düzenli takibi yapılmalıdır (62).

#### 2.2.2.5.Diyabet ve Serebrovasküler Hastalıklar

##### İnme

Diyabetli olmayanlara kıyasla diyabetli hastalarda 2-6 kat daha sık görülmektedir ve diyabet nedeniyle gelişen ölümlerin yaklaşık %25'inde rol oynamaktadır. Diyabetin metabolik anormallikleri var olan inmeyi de olumsuz yönde etkilemektedir. Diyabetli hastalarda iskemik inme hemorajik inmeden daha çok görülmektedir. Diyabette atriyal fibrilasyon riskinin %40 arttığı da bildirilmiştir (63,65).

Sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları önlediği bilinmektedir, ancak makrovasküler hastalık ve inme riskleri üzerindeki etkileri net değildir. İnmenin önlenmesinde sıkı glisemik kontrolle standart glisemik kontrolü karşılaştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunların çoğunda sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler sonuçları ve inme riskini azaltmadığı bildirilmiştir(63,65).

### **Demans**

Demans hastaların hafıza, düşünme, davranış ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bir sendromdur. Birçok epidemiyolojik çalışmada diyabetli hastaların kognitif bozulma ve demans açısından risk altında oldukları bildirilmiştir. Ancak, çalışmalarda hastaların mikst tip nörodejeneratif ve vasküler patolojileri olması nedeniyle demans alt tipleri net olarak ortaya konamamış ve bu nedenle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle diyabet ve demans arasındaki gerçek bağlantı hâlen tartışmalıdır ve kognitif gerileme etkenleri henüz net olarak anlaşılammıştır. Toplum bazlı yapılan bazı çalışmalarda, diyabet ile demans oluşumu arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Yapılmış olan 18 çalışmanın incelendiği bir meta analizde diyabetin demansın tüm türlerini ortalama 1,7 kat arttırdığı gösterilmiştir (66). Demansın alt tiplerine bakıldığında ise diyabetin hem Alzheimer hastalığı hem de vasküler demans açısından belirgin bir risk faktörü olduğu görülmektedir(67-70).

### **2.2.2.6.Diyabet ve Periferik Damar Hastalığı**

Periferik arter hastalığı (PAH) yaygın görülen, çoğunlukla etiyolojisinde ateroskleroza rastlanan, prevalansı ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır (71). Koroner ve baş-boyun vasküler yapıları da aterosklerozdan etkilemesine rağmen sıklıkla alt ekstremitte arterlerinin aterosklerotik hastalığı PAH olarak adlandırılmaktadır (72). Alt ekstremitedeki PAH, alt ekstremitede sıklıkla yara ve amputasyonlarla sonuçlanabilen bir durumdur. Aynı zamanda tüm vücuttaki vasküler yapılarda görülebilecek ateroskleroz ile de ilişkilidir. Bu nedenle PAH olan bireyler kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar açısından oldukça yüksek bir risk kategorisindedir (73). Aterosklerotik zeminde gelişen PAH için bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlardan değiştirilebilir olanlar sigara, DM, HT, HL ve Metabolik sendrom olarak bildirilmektedir(74).

Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerinde travmatik nedene bağılı olmayan alt ekstremite amputasyonlarının %50'sinin nedeni diyabetik ayak olarak bilinmektedir (75). Bu nedenle periferik arter hastalığının belirli risk gruplarında erken tanınması ve tedavilerinin erken dönemde başlanması ekstremite kayıplarını önlemede ve hastaların hayat kalitelerini arttırmada etkili olacaktır.

### 2.3.Diyabetes Mellitus İzlemi ve Tedavi Hedefleri

Diyabetik bir hastaya yapılan ilk vizitte anamnez alınırken; diyabet semptomları (polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu, kilo kaybı, noktüri, bulanık görme vs.), daha önceden yapılmış tetkikleri ve muayene bulgularını içeren bir rapor, varsa daha önce bakılmış HbA1c değeri, beslenme ve egzersiz düzeni, daha önce aldığı tedavilerin ayrıntıları, kronik komplikasyonlara ait veriler, sistemik veya lokal enfeksiyon öyküsü, mevcut olarak kullanmakta olduğu diyabet tedavisi ve kullanmakta olduğu tedaviye bağılı olarak herhangi bir yan etki gelişip gelişmediği sorgulanmalıdır (76).

Tüm diyabetik bireylerin ilk vizitte fiziki muayenesi; boy ve kilo ölçümleri, beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi, kan basıncı, göz dibi, ağız ve diş bakışı, tiroit, kardiyak, periferik nabız palpasyonu, cilt, abdominal, ayak ve nörolojik muayeneleri içerecek şekilde yapılmalıdır (77). Tüm diyabetik bireylerde eğer son 2-3 ay içerisinde bakılmadıysa HbA1c değeri bakılmalı. Son bir yıl içerisinde yapılmadıysa; açlık lipid profili (HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterolü içerecek şekilde), transaminazlar, spot idrarda protein/kreatinin oranı, serum kreatinin ve hesaplanmış kreatinin klirensi (GFR) bakılmalıdır. Ayrıca olgular tıbbi beslenme tedavisi almaları için diyetisyene, diyabet eğitimi almaları için ilgili uzmana ve eğer psikolojik destek gerekiyorsa bir psikiyatriste de yönlendirilmelidir(78).

Glisemik kontrol hedefleri için ADA 2019 verilerine göre gebe olmayan erişkinler için HBA1C hedefi  $<7\%$ (53 mmol/mol) olarak önerilmiştir. Ancak diyabet süresi kısa olanlar, sadece yaşam tarzı değişikliği veya metforminle takipte olanlar uzun yaşam beklentisi olan ve kalp damar hastalığı olmayan, çoklu ilaç kullanmayan bazı seçilmiş hastalarda  $<6,5\%$ (48 mmol/mol) olarak hedeflenmesi önerilmiştir. Ancak uzun yaşam beklentisi olmayan, komorbid hastalıkları olan, uzun süredir diyabet tanısı olan, fiziksel veya zihinsel olarak yardım gerektiren, hipoglisemi riski yüksek olan bireylerde

HBA1C hedefi daha az katı tutularak  $< \%8(64\text{mmol/mol})$  olarak hedeflenmesi önerilmiştir(79).

ADA 2019 verilerine göre tip 2 diyabet hastalarında en sık görülen dislipidemi patterni yüksek trigliserit seviyeleri ve düşük HDL kolesterol seviyeleridir. Özellikle, diyabet hastaları oksidasyona daha duyarlı olan ve böylece kardiyovasküler olay riskini artırabilen daha küçük ve daha yoğun LDL partiküllerine sahip olma eğilimindedir. Diyabeti olmayanlarda olduğu gibi, lipid seviyeleri, glisemi veya böbrek hastalığı, hipotroidizm ve genetik olarak belirlenmiş lipoprotein bozukluklarının (örneğin, ailesel kombine hiperlipidemi ve ailesel hipertrigliseridemi) gibi sıklıkla ortaya çıkması gibi alakasız faktörlerden etkilenebilir. Bu genetik bozukluklar, diyabetli bazı hastalarda görülen şiddetli hipertrigliseridemiye katkıda bulunabilir. Ayrıca, alkol veya östrojen kullanımı da hipertrigliseridemiye katkıda bulunabilir. Diyabetli hastalarda glisemik kontrolde sık değişiklikler ve LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserit düzeylerine etkileri nedeniyle yetişkin hastalarda her yıl seviyeler ölçülmelidir. Değerler düşük risk seviyesindeyse (LDL  $<100$  mg / dl, trigliseritler  $<150$  mg / dl ve HDL  $> 50$  mg / dl), değerlendirme 2 yılda bir tekrarlanabilir. Diyabetli yetişkinler için hedef LDL kolesterol seviyeleri  $<100$  mg / dl (2.60 mmol / l); HDL kolesterol seviyeleri  $> 40$  mg / dl (1.02 mmol / l); ve trigliserit seviyeleri  $<150$  mg / dl (1,7 mmol / l) 'dir. Erkeklerden daha yüksek HDL kolesterol seviyesine sahip olma eğiliminde olan kadınlarda, 10 mg / dl daha yüksek bir HDL hedeflenmelidir. Yüksek lipid düzeyleri artmış kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir. Farmakolojik tedavi, yaşam tarzı müdahalesi uygulandıktan sonra başlatılmalıdır. Bununla birlikte, klinik kardiyovasküler hastalığı ve LDL  $> 100$  mg / dl olan hastalarda, yaşam tarzı müdahalesi farmakolojik tedavi ile birlikte başlatılmalıdır. Statinin seçimi, temel olarak, hedefi ( $<100$  mg / dl [2.60 mmol / l]) elde etmek için gereken LDL azalmasına ve tedavi eden hekimin kararına bağlı olmalıdır.

Hipertrigliseridemi diyabeti olan kişilerde kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olabilir. Hipertrigliseridemi için ilk yaklaşım kilo kaybı, artan fiziksel aktivite, doymuş yağ alımının kısıtlanması, tekli doymamış yağların dâhil edilmesi, karbonhidrat alımının azaltılması ve alkol tüketiminin azaltılması ile yaşam tarzı müdahalesidir. Şiddetli hipertrigliseridemi durumunda, pankreatit riskini azaltmak için farmakolojik tedaviye ek olarak ciddi diyetel yağ kısıtlaması (kalorilerin  $<\% 10$ 'u) gereklidir. Farmakolojik tedaviye başlama kararı, klinisyenin 200 mg / dl (2.30 mmol /

1) ve 400 mg / dl (4.50 mmol / l) trigliserit seviyeleri arasındaki kararına bağlıdır. 400 mg / dl'nin (4.50 mmol / l) üstünde, pankreatit riskini en aza indirmek için trigliseridinin farmakolojik tedavisine güçlü bir önem verilmelidir. Bazı çalışmalarda, yüksek doz statinler, belirgin şekilde hipertrigliseridemik deneklerde (trigliserit  $\geq$ 300 mg / dl [3.40 mmol / l]) trigliserit seviyelerinin azaltılmasında orta derecede etkilidir. Hem trigliserit hem de LDL kolesterolü istenmeyen seviyelere sahip diyabetik hastalarda Gemfibrozil tek başına önerilmez. Fenofibratın LDL düşürücü etkileri daha fazladır, statin tedavisi ile birlikte tartışmalı olarak daha güvenlidir ve kombine hiperlipidemili diyabetli hastalarda yararlı olabilir.

HDL kolesterol diyabet hastalarında kardiyovasküler hadiselerin güçlü bir belirleyicisi olsa da, farmakolojik müdahale olmadan HDL kolesterol seviyelerini yükseltmek zordur. Diyabetli hastalarda ve fibratlarda dikkatli kullanılması gereken nikotinic asit, HDL kolesterol seviyesini etkili bir şekilde artırabilir. Davranışsal müdahaleler (kilo kaybı, sigarayı bırakma, fiziksel aktivitenin artması) HDL kolesterolü artırabilir.

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi arttıran en önemli etkenlerin başında hipertansiyon gelmektedir. Kardiyovasküler Hastalık ve Risk Yönetimi: Diyabette Tıbbi Bakım Standartları — 2019 ADA verilerine göre diyabet ve hipertansiyonu olan hastalar için kan basıncı hedefleri, kardiyovasküler riski, antihipertansif ilaçların olası olumsuz etkilerini ve hasta tercihlerini ele alan ortak bir karar verme süreci ile kişiselleştirilmelidir. Yüksek kardiyovasküler risk altında diyabet ve hipertansiyonu olan kişilerde (mevcut aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski  $>$ % 15), eğer güvenli bir şekilde elde edilebilirse,  $<$ 130/80 mmHg'lik bir kan basıncı hedefi uygun olabilir. Kardiyovasküler hastalık riski düşük olan diyabet ve hipertansiyonu olan kişilerde (10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski  $<$ % 15),  $<$ 140/90 mmHg'lik bir kan basıncı hedeflenmelidir. Antihipertansif tedavi ile tedavi edilen diyabetli ve önceden var olan hipertansiyonu olan gebelerde, uzun süreli anne sağlığını optimize etmek ve fetal büyümeyi en aza indirmek amacıyla 120/80 mmHg kan basıncı hedefleri önerilmektedir. Randomize klinik çalışmalar,  $<$ 140/90 mmHg kan basıncına hipertansiyon tedavisinin, mikrovasküler komplikasyonların yanı sıra kardiyovasküler olayları azalttığını kesin olarak göstermiştir ( 80-81 ). Bu nedenle, hipertansiyonu olan

tip 1 veya tip 2 diyabetli hastalar, en azından <140/90 mmHg'lik kan basıncı hedeflerine göre tedavi edilmelidir. Yoğunlaştırılmış antihipertansif tedavinin <140/90 mmHg'den düşük (örneğin, <130/80 veya <120/80 mmHg) kan basıncını hedeflemedeki yararları ve riskleri, geniş randomize klinik çalışmalarda ve klinik çalışmaların meta-analizlerinde değerlendirilmiştir. Özellikle, tip 1 diyabetteki kan basıncı hedeflerine kılavuzluk edecek yüksek kaliteli veri bulunamamaktadır.

Diyabetli hastalarda yaşam tarzı değişikliği kalori kısıtlaması yoluyla aşırı vücut ağırlığının azaltılması, sodyum alımının kısıtlanması (<2.300 mg/gün), meyve ve sebze tüketiminin artırılması (günde 8-10 porsiyon) ve az yağlı süt ürünleri (günde 2-3 porsiyon), aşırı alkol tüketiminden kaçınılması (erkeklerde günde 2 porsiyondan fazla, kadınlarda günde 1 porsiyondan fazla olmamasından) ( 46 ) ve artmış fiziksel aktiviteyi içerir( 82 ).Yaşam tarzı değişikliklerinin metabolik sağlığı iyileştirdiği ve kan basıncını düşürdüğü bilirse de, optimal kan basıncı hedeflerine ulaşmak için sıklıkla farmakolojik müdahaleler gerekir. Kan basıncı  $\geq 160 / 100$  mmHg olan hastalar, yaşam tarzı tedavisine ek olarak, diyabetli hastalarda kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilen iki ilacın ya da tek bir hap kombinasyonunun derhal başlatılması ve zamanında titre edilmesi gerekir. ADA tavsiyelerine göre, Hipertansiyon tedavisi, diyabetli hastalarda kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilen ilaç sınıflarını içermelidir (ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, tiazid benzeri diüretikler veya dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri). Kan basıncı tedavisi için belirtilen maksimum tolere edilen dozda bir ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör bloke edici, diyabetli ve idrar albumin-kreatinin oranı  $\geq 300$  mg / g kreatinin A veya 30 olan hastalarda hipertansiyon için önerilen ilk tedavidir. Bir ACE inhibitörü, anjiyotensin reseptörü bloke edici veya diüretik ile tedavi edilen hastalar için serum kreatinin / tahmini glomerüler filtrasyon hızı ve serum potasyum seviyeleri en az yılda bir kez izlenmelidir. Tansiyon hedeflerine ulaşmak için genellikle çoklu ilaç tedavisi gerekir. Bununla birlikte, ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin kombinasyonları ve ACE inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin doğrudan renin inhibitörleriyle kombinasyonları kullanılmamalıdır.

Trombotik olayların azaltılması da diyabetik hastaların tedavisindeki önceliklerdendir. Özellikle 40 yaş üzeri ve diyabet dışı ek kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda günlük 75–162 mg aspirin kullanılması önerilmektedir.

Aspirin intoleransı olan hastalarda ise 75 mg/gün klopidogrel önerilir. Ayrıca akut koroner sendrom tablosu olan diyabetik hastalarda 75mg/gün aspirin ve buna ek olarak 75mg/gün klopidogrel kullanılması önerilir(83).

Özellikle obez diyabetik hastalarda vücut kitle indeksinin 24,9 kg/m<sup>2</sup> değerinin altına indirilmesi de tedavideki hedefler arasındadır. Obez diyabetiklerde tedavinin başlangıcında diyetisyen ve kardiyolog kontrolünde %7-%10 oranında kilo kaybı sağlanmalıdır. Bu aşamada tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz programı önerilmektedir ve bu program mutlaka diyetisyen ve kardiyolog kontrolü altında uygulanmalıdır. Diyabetik hastalarda uygulanacak egzersiz programı günlük 30 dk ya da haftalık 150 dakika olacak şekilde planlanmalıdır. Vücut kitle indeksi 35 kg/ m<sup>2</sup> 'nin üzerinde olan ve medikal tedavilere rağmen kilo veremeyen hastalarda bariatrik cerrahi yöntemleri ile zayıflama sağlanması da öneriler arasındadır(83,84). Ayrıca diyabetik hastalarda sigara içiminin sonlandırılması da çok önemlidir(83).

Diyabetik hastalarda tedavi hedeflerine ulaşılabilmesinin en önemli koşullarından birisi de sürekli ve düzenli bir şekilde komplikasyonların takip edilmesidir. Özellikle 5 yılı aşkın süredir diyabeti olan hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar yönünden yılda en az bir kez kontrolden geçirilmelidir. Ayrıca diyabetik ayak açısından da hastalar düzenli olarak yıllık takibe alınmalıdır(83,84).

#### **2.4.Diabetes Mellitus Tedavisi**

Diyabet tedavisinde öncelikli hedef yüksek riskli bireylerde Tip 2 DM gelişiminin önlenmesidir. Tip 2 DM tedavisinde en önemli nokta tedavinin bireyselleştirilmesidir. Tüm dönemlerde vazgeçilmez tedavi bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliğinin iki bileşeni olan beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyi için öneriler, hastanın özelliklerine göre bireysel olarak belirlenmelidir(85).Tanı almış olan hastalarda düzenli poliklinik kontrolü, efektif kan basıncı kontrolü, lipid profilinin normal aralıklarda tutulması, obezitenin eğer varsa kontrol altına alınması ve diyetisyen desteği gerekmektedir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk 1 ay içinde, Gestasyonel Diyabet (GDM)'lilerin ise ilk hafta içinde diyetisyene yönlendirilmesi önerilmektedir(86). Diyabetin ilerleyen safhalarında uzun dönemde bu önlemler metabolik kontrolü sağlamada yetersiz kalır.

Hastaların çoğu ilerleyen zamanda insülin veya oral antidiyabetik sınıftan bir ilaçla tedaviye ihtiyaç duyar(86).Tip 2 diyabette glisemik kontrolü sağlamak üzere antidiyabetik ilaçlar(87):

- İnsülin sekresyonunu arttıranlar (sülfonilüreler, glinidler)
- İnsülin duyarlılığını arttıranlar (biguanidler, tiazolidinedionlar)
- Glukoz emilimini inhibe edenler; alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri (akarboz)
- İncretin bazlı tedaviler; dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, GLP-1 analogları
- SGLT(Sodyum Glukoz Transporter) inhibitörleri (dapagliflozin, kanagliflozin, ve empagliflozin)
- İnsülin tedavisi

#### **2.4.1.İnsülin Sekresyonunu Arttıranlar (sülfonilüreler, glinidler)**

##### **Sülfonilüreler:**

Sülfonilüreler pankreasın  $\beta$  hücrelerindeki SUR reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu uyarırlar. Artan insülin sekresyonu hepatik glukoz çıkışını baskılamak, periferik dokuda glukoz kullanımını artırır. Sülfonilüreler beta hücre rezervi yeterli olduğu düşünülen olgularda tercih edilmelidir. Pankreasın  $\beta$  hücre plazma membranında sülfonilüre reseptörleri vardır. Bu reseptörlerin uyarılması ile ATP' ye duyarlı potasyum çıkışı azalır ve membran depolarize olur. Bu depolarizasyonun sonucu voltaja duyarlı kalsiyum kanalları açılır ve bir  $\beta$  hücresi içine kalsiyum girer. Sitozolda kalsiyum artışı sonucu da insülin granülleri yüzeye doğru hareket eder ve insülin salgılanması oluşur. İnsülin salgılamak için glikoz ve aminoasitlerde, sülfonilürelerle aynı ATP duyarlı potasyum kanallarını kullanmaktadırlar. Bütün insülin salgılatıcılar, insülin salınımını sitozolik kalsiyumu arttırarak yapmaktadırlar. Sülfonilüreler yalnızca birinci faz (erken) insülin salgısına etkilidirler. Glikoz gibi insülin sentezini uyararak ikinci faz yavaş ve uzun süreli insülin salınımı sağlamak gibi bir etkileri yoktur. İkinci kuşak olanlarda intrinsik aktivite (o ilacın 1 mg'nın in vitro olarak gösterdiği aktivite) daha fazladır. Bu ikinci kuşak sülfonilürelerden glyburid ve glipizid de en fazladır (Aktunç ve ark 2002;

Derosa, 2003). Günlük tek ya da bölünmüş dozlarda, kullanılan sülfonilüre grubuna göre değişmekle birlikte öğünden ortalama 30 dk. önce uygulanırlar. Başlıca yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı, alerji, deri döküntüsü, hepatotoksisite, ender olarak agranülositoz ve kemik iliği aplazisidir. Klorpropamid alkol ile birlikte kullanıldığında yüzde kızarıklığa (flushing) yol açar. Tip 1 diyabet, pankreatektomi veya pankreasın yıkımına bağlı diyabet, hipoglisemiye eğilim olanlarda sülfonilüreler kontrendikedir. Yine tüm oral antidiyabetiklerde olduğu gibi kronik karaciğer hastalığı ve/veya yetmezliği, renal yetmezliği olanlarda, gebelerde, laktasyon dönemindeki kadınlarda, büyük cerrahi girişim, travma, ciddi infeksiyon, sepsis ve ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz gibi akut metabolik dekompanasyon varlığında kullanımları kontrendikedir (88,89). Sülfonamidler HbA1c yi %1,5-2,0 düşürmektedir ve plazma albüminine yüksek oranda bağlanırlar. Aspirin, alkol, anabolik steroidler, kloramfenikol, dikumarol propranolol gibi ilaçlarla da etkileşme söz konusudur ve hipoglisemik etkileri artabilir (Brien ve ark 2000). Tip 2 DM tedavisinde sülfonilüreler monoterapi veya diğer tüm oral antidiyabetikler (kısa etkili insülin sekretegogları-Glinidler dışında-) ve insülin ile kombine olarak kullanılabilir (Ayvaz ve Kan 2010, Lewis ve ark 2011).

**Tablo 4:**İnsülin salgılatıcı oral antidiyabetik ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük alınma miktar ve zamanları(12)

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
<b>A. Sülfonilüreler (II. Kuşak SU)</b>			
Glipizid	Minidiab 5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı formu	Glucotrol XL 2.5, 5, 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	Betanorm, Diamicon, Glikron, Glumikron, Oramikron 80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı formu	Diamicon MR 30, 60 mg; Betanorm MR, Efikas MR, Hipoglis 30 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	Dianorm, Gliben 5 mg; Diyaben 3.5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	Amaryl, Diaglin, Diamepid, Glimax, Glirid, Sanprid 1, 2, 3, 4 mg; Mepiriks 1, 2, 3 mg; Tideca 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	Glutril 25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
<b>B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretoglar)</b>			
Repaglinid	Diafree, Novonorm, Novade, Repelit, Replic, 0.5, 1, 2 mg; Repafix 0.5, 1, 2 mg eff tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	Dialix, Natelix, Teglax 120 mg; İncuria, Starlix, 120, 180 mg; Naglid 60, 120 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

### **Meglitinidler:**

Sülfonilüre benzeri insülin salıverilmesini arttırıcı, repaglinid ve nateglinid gibi ilaçlardır. Kısa etki süreli dirler ve çabuk emilirler. Sülfonilüreler gibi potasyum kanalları üzerine etkilidirler, ama mekanizmaları ve kinetikleri farklıdır. Aynı sülfonilüre reseptörlerini etkilerler. Yarılanma ömürleri çok kısadır. Bu ilaçların bir özelliği de yemekten önce enjekte edilen kısa etki süreli insülinin etkisini taklit etmesidir. Diyet ve egzersizle yeterince kontrol altına alınamayan tip 2 diyabetlilerde kullanılmaktadır. (Inzucchi 2002). Daha çok postprandiyal hiperglisemi yi kontrol etmede etkilidirler. Günde üç öğün yemeklerden önce alınır. Sülfonilürelerde olduğu gibi artan insülin salınımı hepatik glukoz çıkışı nı baskı larken, periferik dokuda glukoz kullanımını arttırır. Repaglinid ve nateglinid etken maddeler hâlinde piyasada bulunurlar. Repaglinidin 0,5-1-2 mg. tabletleri vardır, maksimum dozu 16 mg/gündür. Aslen fenilalanin türevi olan nateglinidin 60-120 mg. tabletleri vardır. Meglitinidler bağırsaktan hızla emilip, pik plazma seviyesine bir saat içinde ulaşır. Karaciğerde metabolize edilir ve yaklaşık 1,5 saatlik plazma yarı ömrü vardır. Hızlı ve kısa bir insülin salgılanmasına neden olup, yemekten önce verilir, dolayısıyla tokluk plazma glukoz düzeyini düşürür. Diğer insülin salgılatıcılar gibi yan etkileri hipoglisemi ve kilo artışıdır(89).

### **2.4.2.İnsülin Duyarlılığı nı Arttıranlar (biguanidler, tiyazolidinedionlar)**

#### **Biguanidler:**

Metformin biguanid derivesi olup, uzun yıllardır tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilk seçilecek ajandır. Hepatik glukoz üretimini baskılar, periferik dokulardaki insülin direncini azaltarak esas olarak iskelet kasında glukoz kullanımını arttırır. Etkisini esas olarak AMP- aktive protein kinaz (AMPK) aktivasyonu ile sağlar. Bunu da karaciğer kinaz B1 (LKB1) üzerinden gerçekleştirir (90). AMPK adenosin monofosfat/trifosfat oranını algılayan hücre sel düzeyde santral bir enerji düzenleyicisidir(91). Gıda yokluğunda AMPK aktive olur ve enerji harcayan mekanizmaları inhibe ederken enerji üreten mekanizmaları da aktive eder. AMPK ile kontrol edilen ana büyüme yollarından biri memeli rapamisin hedefidir (mTOR) (92). mTOR hücre büyüme faktörlerini regüle ederek hücre büyümesi ve anjiogenezi kontrol eder. Tip 2 diyabetli hastalarda tolere edilebilirse ve herhangi bir kontraendikasyon

yoksa metformin tercih edilmesi gereken ilk oral antidiyabetik (OAD) seçeneğidir (93) Metformin; insülin duyarlılığını artırır ve temel etkisi hepatik glikoz çıkışını azaltmasıdır(94). HbA1c düzeylerinde yaklaşık % 1,0-1,5 düşüş meydana getirir(95). Günümüzde tip 2 diyabetin modern tedavisinde insülin dâhil pek çok ilaçla kombine edilerek kullanılmaktadır. Yan etkileri arasında; ağızda metalik tat, dispepsi, bulantı, kusma, diyare, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, B12 eksikliği ve nadiren laktik asidoz yer alır(96). Etkili dozu 2000 mg/gün dür.

### **Tiazolidinedionlar:**

Tiazolidinedionlar (glitazonlar), PPAR $\gamma$  aktivasyonu ile etki gösterirler. Periferik kas ve yağ hücrelerinde insülin duyarlılığını arttırmaları. Adipoz hücrelerinde preadipositlerin insülin duyarlılığı yüksek olan adipositlere dönüşümünü sağlarlar. Kas dokusunda glukoz transporter (GLUT)-1 ve GLUT-4 ekspresyonunu arttırarak insülin duyarlılığını arttırmaları (97). Serbest yağ asidi düzeylerini düşürürler ve hepatik glukoz yapımını azaltırlar. İnsülin ile birlikte kullanılabilir fakat ödem ve kalp yetmezliği riskini arttırmaları (98). Tiazolidinedionların glukoz düşürücü etkileri yanında lipitler ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri üzerine de etkileri vardır. Pioglitazon trigliseridleri azaltır (%9), HDL kolesterolü yükseltir (%15), ancak bu durum total kolesterol ve LDL seviyelerinde kalıcı bir değişikliğe neden olmaz. Pioglitazonun günlük dozu 15-45 mg arasındadır. HbA1c'yi %1,0-1,5 düşürür. Yan etkileri, ödem, anemi, osteoporoz ve son zamanlarda ortaya çıkan artmış mesane kanseri riskidir (98).

### **2.4.3. Alfa-Glukozidaz Enzim İnhibitörleri**

#### **Akarboz:**

Alfa-glukozidaz enzimi ince bağırsakta fırçamsı kenar hücrelerinde bulunan oligosakkaridleri ve disakkaridleri monosakkaridlere parçalayan enzimdir. Bu grubun ülkemizde bulunan tek üyesi olan akarboz, alfa-glukozidaz enzimine reversibl bağlanır (99). Akarboz tek başına kullanıldığında açlık kan şekerini 15-25 mg/dl, tokluk kan şekerini 50 mg/dl kadar azaltmaktadır. Tek başına kullanıldıklarında hipoglisemiye yol açmazlar ve kilo artışı yapmazlar. Oligosakkaridlerin monosakkaridlere parçalanmasından sorumlu enzimleri (maltaz, izomaltaz, sukraz, glukoamilaz) yaklaşık olarak 4-6 saat süreyle inhibe eder. Ayrıca mide boşalmasını geciktirerek gastrik

inhibitor peptid (GIP) salınımını stimüle eder. Monoterapide HbA1c'yi %0,5-1, açlık kan şekerini 15- 25 mg/dl ve tokluk kan şekerini ortalama 40-60 mg/dl azaltır (99). Akarbozun 50 ve 100 mg'lık tabletleri vardır ve yemeğin ilk lokmasıyla beraber alınması önerilir. Başlıca yan etkisi hastalarda görülen şişkinlik, gaz gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır. Bu durum, bağırsağın alt segmentlerine ulaşan sindirilememiş karbonhidratların bakteriyal flora tarafından kullanılması ve sonucunda da gaz oluşurmasıdır. Olguların %3'ünde ciddi ishal görülebilir.

#### **2.4.4.İnkretin Bazlı Tedaviler**

##### **Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörleri (vildagliptin, linagliptin, saksagliptin, sitagliptin):**

DPP-4 inhibitörleri anti-hiperglisemik etkilerini inkretinlerin konsantrasyonlarını ve etkilerini uzatarak gösterirler. DPP-4 inhibitörleri oral olarak aktif, düşük moleküler ağırlığı olan ve plazma DPP-4 aktivitesinin %90'dan fazlasını 24 saatten fazla inhibe edebilen moleküllerdir. Bu ajanlar aktif inkretin seviyelerini hızlı degradasyonu önleyerek arttırır. Böylece endojen inkretinde artışa bağlı olarak pankreatik insülin rezervinin tamamen tükenmediği erken evre DM tedavisinde etkili olurlar. (100-101) DPP-4 inhibitörleri anti-diyabetik etkinliklerini biyolojik olarak aktif GLP-1 ve GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) seviyelerini yemek sonrası arttırarak gösterirler. DPP-4 inhibitörleri aynı zamanda glukagon salınımını da baskılar ve böylece hepatik glukoz salınımını azaltır(102). HbA1c'yi %0,6-1,0 düşürürler. DPP-4 inhibitörleri kilo artışı yapmazlar ve renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması ile kullanılabilirler. DPP-4 inhibitörleri ile yan etki riski düşük olup genel olarak güvenli ilaçlardır(103).

##### **GLP-1 Analogları(eksenatid, liraglutid, liksisenatid):**

Vücuttaki plazma glukoz dengesi birden çok hormonun katılımıyla oluşur. Bu hormonlar arasında pankreasın beta hücrelerinden salınan insülin ve amilin, pankreas alfa hücrelerinden salınan glukagon, glucagon-like peptide-1 (GLP- 1) ve glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP; gastric inhibitory polypeptide) gibi gastrointestinal hormonlar bulunmaktadır(104). GLP-1 aracılı tedaviler glukoz kontrolünü; glikoz bağımlı insülin sekresyonunu arttırarak, gastrik boşalma hızını

düşürerek, postprandiyal glukagon salınımını baskılayıp gıda alımını (iştahı) azaltarak meydana getirirler. Bu sayede çoğu antidiyabetik ilacın tam tersine kilo kaybı sağlarlar. Bu tedavi rejiminde hipoglisemi riski yoktur. GLP-1 analogları HbA1c de ortalama olarak % 1-1,5 oranında düşüş sağlarlar(105).

#### **2.4.5.SGLT(Sodyum Glukoz Transporter) İnhibitörleri (dapagliflozin, kanagliflozin, ve empagliflozin):**

SGLT2 proksimal tübülde bulunan glukozun %90'ının geri emiliminden sorumlu kanaldır. SGLT2 inhibitörleri glikozun geri emilimini ve üriner glikoz atılımını 80 g / gün'e kadar arttırmayı içerir.(106)Dapagliflozin, kanagliflozin ve empagliflozin gibi SGLT inhibitörleri ince bağırsakta glukoz emilimi azaltır ve renal glukoz eliminasyonunu artırır. Renal glukoz eliminasyon artışı nedeniyle kilo kaybı ve buna bağlı kan basıncında düşüşler de tespit edilmiştir. Etkili SGLT inhibisyonu yapılabilmesi için glomerüler filtrasyon hızının yeterli olması gerekmektedir. İlacın yan etkisi olarak idrar yolu enfeksiyonu ve genital yolların enfeksiyonu, SGLT 1 inhibisyonu ile gastrointestinal belirtilere neden olur. Hipoglisemi riski çok düşük olan ilaçlar insülin tedavisi ile birlikte, Tip 1 diyabetli hastalarda da kullanımı düşünülebilir (107). HbA1c'yi %0,6-1,0 arasında düşürürler

**2.4.6.Amin Analogları (pramlintid):** Tip 1 DM tedavisinde kullanılırlar. Beta hücreleri üzerine etkilidir.

#### **2.4.7.İnsülinler**

İnsülin bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi, glukotoksisitenin ortadan kaldırılması ve optimal glukoz kontrolü sağlanması için gereklidir. Başlıca etki mekanizmaları; glukozun hücre içine girişini sağlamak, glikojen depolanmasını arttırmak, hepatik glukoz çıkışını baskılamak, periferik ve hepatik insülin duyarlılığını arttırmak, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe etmektir.

İnsülin; pankreas beta- hücrelerinden sentezlenen protein yapısında, anabolik karakterde bir hormondur. Sentezin ilk aşamasında preproinsülin adı verilen, 86 aminoasit içeren tek zincirli polipeptidden sonraki aşamada proteolitik bir süreçle aminoterminal peptid uzaklaştırılarak proinsülin oluşturulur. Tek zincir yapısında olan proinsülinde 31 aminoasitlik bir fragman olan connecting peptid (C-peptid) ayrılır.

Geriyeye kalan çift sarmal spiral şeklini alarak insülin molekülünü oluşturur. İnsülin; her birinde 21 ve 30 aminoasit bulunan ve birbirlerine disülfid bağları A ve B zincirlerden oluşur. İnsülin ve C-peptid beta-hücrelerinin sekretuar granüllerde amilin ile birlikte depolanır ve gerektiğinde sekrete edilir (108).

**Tablo 5:** İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
<b>Prandiyal (bolus) insülinler</b>					
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	Actrapid HM	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
		Humulin R			
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	Apidra	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Lispro insülin	Humalog			
	Aspart insülin	NovoRapid			
<b>Bazal insülinler</b>					
Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	Humulin N	1-3 st	8 st	12-16 st
		Insulatard HM			
Uzun etkili <sup>(*)</sup> (Bazal analog)	Glargin insülin	Lantus	1 st	Piksiz	20-26 st
	Detemir insülin	Levemir			
Ultra uzun etkili <sup>(**)</sup> (Bazal analog)	Degludec insülin	Tresiba	2 st	Piksiz	40 st
<b>Hazır karışım (bifazik) insülinler</b>					
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	Humulin M 70/30	30-60 dk	Değişken	10-16 st
		Mixtard HM 30			
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	Humalog Mix25	10-15 dk	Değişken	10-16 st
		Humalog Mix50			
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	NovoMix 30	10-15 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec) <sup>(**)</sup>	%30 insülin aspart + %70 insülin degludec	Ryzodeg 30	10-15 dk	Değişken	40 st

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

<sup>(\*\*)</sup>Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır, ülkemizde yoktur.

## İnsülin Endikasyonları(12)

- Klasik tip 1 diabetes mellitus ve LADA olguları
- İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlar ile metabolik kontrol sağlanamaması
- Ağır hiperglisemik semptomlar
- Hiperglisemik aciller (DKA, HHD)
- Akut Miyokard Enfarktüsü
- Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar
- Majör cerrahi operasyonlar
- Gebelik ve laktasyon

- Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
- İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
- Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
- Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı
- Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM

İnsülin yan etkileri:

İnsülin yan etkileri içinde en sık görüleni ve en önemlisi hipoglisemidir. Nadir olarak enjeksiyon yerlerinde lipoatrofi, sürekli aynı bölgeye enjeksiyon yapılması sonucu ise lipohipertrofi görülebilir.



### 3. MATERYAL VE METOD

‘Birinci Basamak Sağlık Kuruluşlarında Takip Edilen Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastaların Metabolik Kontrol ve Tedavi Parametrelerinin Değerlendirilmesi’ adlı çalışma etik kurul 29.11.2018 tarihi ve dosya numarası ile onaylanmıştır. Çalışmamıza 01.01.2017-01.03.2019 tarihleri arasındaki dönemde Gaziantep Şahinbey ve Şehitkâmil ilçelerinde bulunan aile sağlığı merkezlerine başvuran daha önceden takipli toplam 496 tip 2 diabetes mellitus hastası araştırmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü’ne ayrıntılı bir dosya sunularak hasta bilgilerine erişme izni alınmıştır.

#### 3.1. Çalışmaya Dâhil Olma Kriterleri

Diabetes mellitus tanısı alan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dâhil edildi. Bu hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

#### 3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

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

#### 3.3. Değerlendirme Sırasında Kullanılan Parametreler

Çalışmamızda hastaların yaş, cinsiyet ve bilinen ek hastalıkları kayıtlardan incelendi. Sonrasında diyabet hastalığının tipi ve almakta olduğu tedavisi kaydedildi. Diabetes Mellitus hastalarından rutin olarak istenen tetkiklerden hemogram, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, hemoglobin A1C (HbA1C), LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol, tam idrar tahlili retrospektif olarak incelenmiş ve kıyaslanmıştır. Bu amaçlarla aile hekimliğinin kullandığı sistemde mevcut laboratuvar tetkiklerine bakıldı. Hastanın hipertansiyon tanısı var ise tanılara eklendi.

### **3.4. Metot**

#### **3.4.1. Klinik ve Fizik Muayene**

Aile hekimliği polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet ve ek hastalıkları açısından kayıtlı bilgileri baz alınarak sınıflandırıldı.

Sonrasında diyabet hastalığının tipi ve almakta olduğu tedavisi kaydedildi. AKş ve son 3 aydaki HbA1c değerleri kaydedildi. Hedef HbA1c %7'nin altı ve AKG 80-130 arası hedef olarak kabul edildi. Hastaların varsa hiperlipidemi tanısı, almakta olduğu tedavisi sorgulandı ve rutin değerlendirmede bakılan lipit düzeyleri kaydedildi. Hedef değerler LDL' de 100mg/dl'nin altında, tirigliseritde 150mg/dl'nin altında, HDL' de erkek hastaları da 40mg/dl'nin üzerinde; kadın hastalarda 50mg/dl'nin üzerinde olarak kabul edildi. Hastanın hipertansiyon tanısı varsa sorgulandı ve tedavisi kaydedildi. Hedef sistolik kan basıncı 140mm/Hg'nın altı, diyastolik kan basıncı 90mm/Hg'nın altı olarak kabul edildi. Koroner arter hastalığı EKG ve özgeçmiş ile değerlendirildi. Serebrovasküler olay hastanın dosyasından özgeçmiş ile değerlendirildi

#### **3.4.2 Kan rneklerinin Alınması ve Hazırlanması**

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

#### **3.4.3. Biyokimyasal Parametrelerin Tayini**

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

#### 3.4.4. İstatistiksel Analiz

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



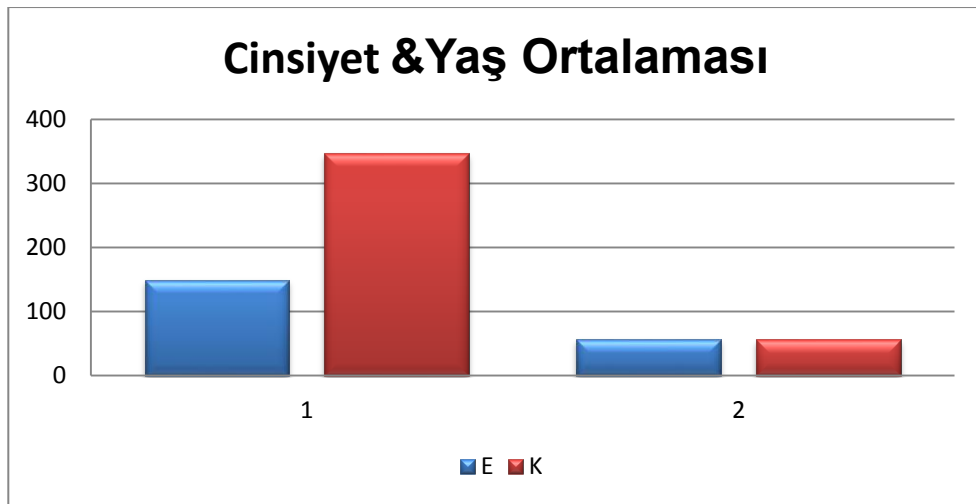
#### 4.BULGULAR

Bu çalışmaya 01.01.2017-01.03.2019 tarihleri arasında Gaziantep Şehitkâmil ve Şahinbey aile sağlığı merkezlerine başvuran 496 hasta kayıtları dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Araştırmaya dâhil edilen hastaların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı

Sosyo-demografik özellik	Sayı(n)	Yüzde (%)	
Yaş (Ortalama±SD)	56,18 ± 8,9		
Cinsiyet	Kadın	347	70
	Erkek	149	30
Toplam	496	100	

Çalışmaya katılan hastaların %70,0’nın (n=347) kadın , %30’unun(n=149) erkek olduğu saptandı. Kadınların yaş ortalaması 55,8±9,4 erkeklerin yaş ortalaması 56,9 ±7,7olarak saptandı. Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ortalaması 56,18 ± 8,9 olarak saptandı. (En düşük= 26, en yüksek =77) Cinsiyete göre hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi(p=0,21).Hastaların yaş ve cinsiyet durumlarına göre dağılımı Şekil 1’ de gösterilmiştir:



**Şekil 1:**Hastaların cinsiyetlere göre yaş dağılımı

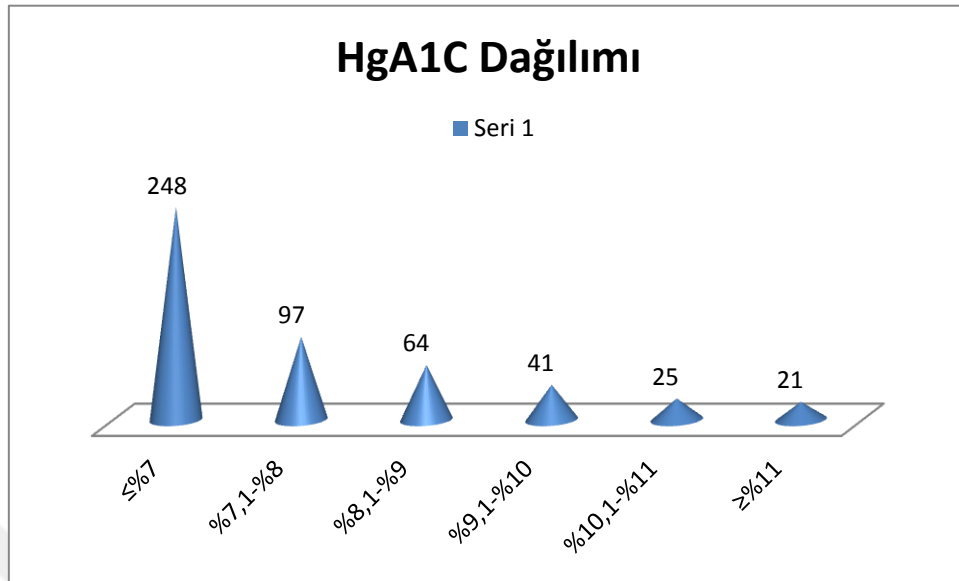
Araştırmaya dâhil edilen hastaların HbA1C ortalaması  $7,4 \pm 1,6$  (En düşük=5, En yüksek=14,2) tespit edildi. Hastaların HbA1C değer dağılımları Şekil 2 ve Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7:**Hastaların HbA1c değer dağılımları

HbA1C	Sayı(n)	Yüzde(%)	Ortalama
$\leq 7$	248	50	6,2
%7,1-%8	97	19,5	7,51
%8,1-%9	64	12,9	8,42
%9,1-%10	41	8,2	9,5
%10,1-%11	25	5,0	10,4
$\geq 11$	21	4,2	12,6
Toplam	496	100	$7,4 \pm 1,6$

Hastaların %50,0’ının (n=248) HbA1C değeri hedef değerdeyken ( $\leq 7$ ), %50’sinin(n=248) değeri yüksekti( $>7$ ). Hastaların %19,5’inin(n=97) HbA1C değeri %7,1-8,0 arasında, %12,9’unun(n=64) %8,1-9,0 arasında , %8,2’sinin(n=41) %9,1-10,0 arasında, %9,2’sinin de(n=46) %10’dan büyüktü. Cinsiyete göre HbA1C değerleri arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmedi.( $p>0,05$ ) Kadınların HbA1C

ortalamaları  $7,35 \pm 1,47$  (En düşük=5,1 En yüksek=14,2) iken erkeklerdeki ortalama  $7,83 \pm 1,83$  (En düşük=5,0 En yüksek=14,1) tespit edildi.



**Şekil 2:** Hastaların HbA1c dağılımları

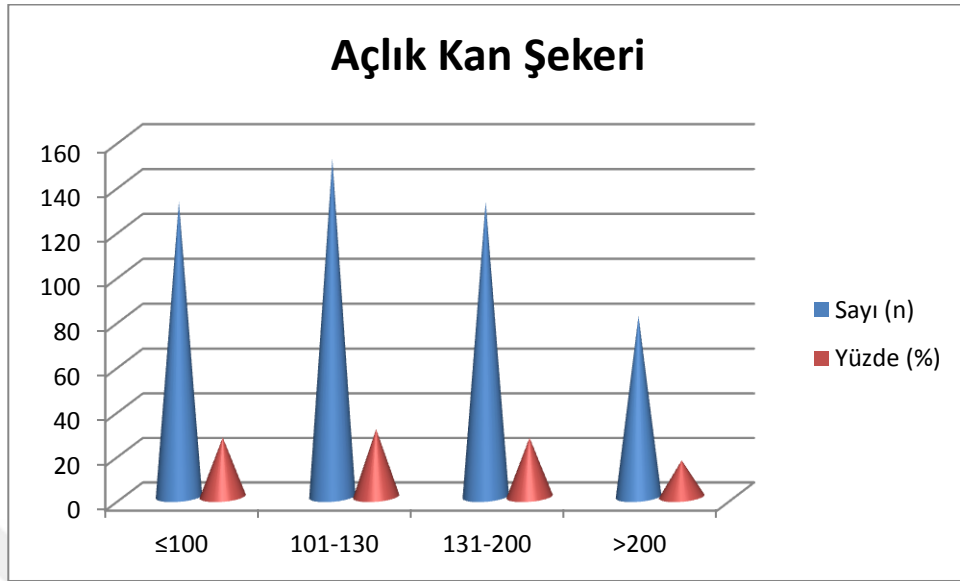
Hastaların açlık kan şekeri ortalaması  $143,8 \pm 67,6$  (En düşük=71, En yüksek=512) mg/dl tespit edildi. Hastaların açlık kan şekeri değer dağılımları Tablo 8 'de gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Hastaların açlık kan şekeri dağılımları

Açlık Kan Şekeri	Sayı (n)	Yüzde (%)
≤100	132	26,6
101-130	151	30,3
131-200	132	26,5
>200	81	16,3

Hastaların %56,9'ünün (n=283) açlık kan şekeri 130 mg /dl altında , %42,8'sinin (n=213) 130 mg/dl üstünde tespit edildi. Kadınların açlık kan şekeri ortalamaları  $140,09 \pm 68,8$  (En düşük=71, En yüksek=512) mg/dl iken erkeklerdeki ortalama

143±67,6(En düşük=77, En yüksek=384) mg/dl tespit edildi. Hastaların açlık kan şekeri değer dağılımları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3:Hastaların açlık kan şekeri dağılımları

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

**Tablo 9:** Hastaların laboratuvar tetkik sonuçlarının dağılımı

AKG	Laboratuvar	Sayı(n)	En düşük	En yüksek	Ortalama SD
TK	495	1	325	192,52	41,95
HGA1C	495	5	14,2	7,49	1,68
HDL	495	18	110	45,21	11,82
LDL	473	17	243	109,61	34,33
KREATİNİN	495	0,3	3,16	0,74	0,24
ALT	495	4	106	20,34	9,67
AST	495	1	170	23,55	14,47
TG	495	43	830	198,07	103,73

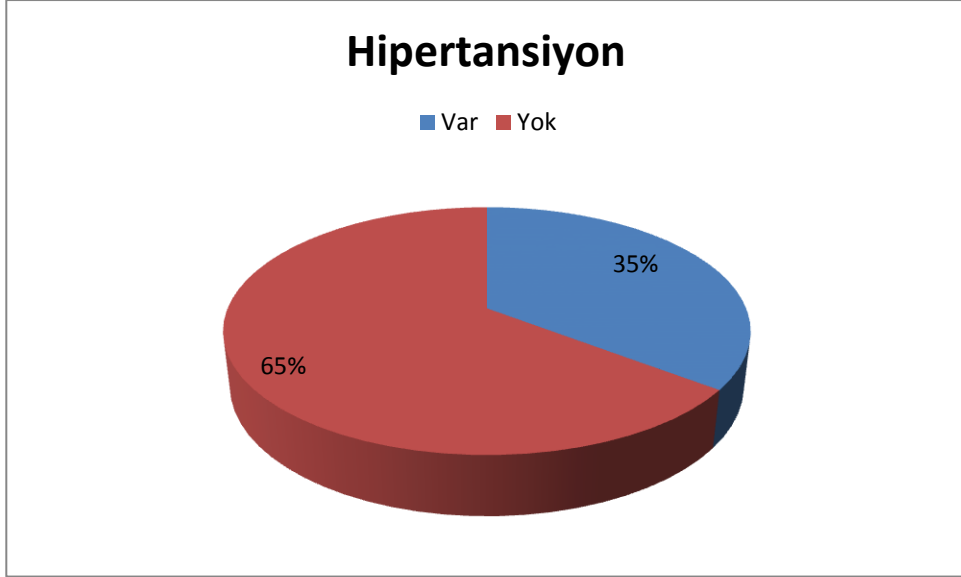
AKG, TK, HGA1C, HDL, LDL, ve AST değerleri cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). TK, HDL ve LDL değerleri kadınlarda daha yüksek bulunmuşken AKG, HGA1C ve AST değerleri kadınlarda daha düşük bulunmuştur. ALT ve TG değerlerinde ise cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).Cinsiyete göre laboratuvar tetkik sonuçlarının dağılımı Tablo 10'te gösterilmiştir.

**Tablo 10:**Cinsiyete Göre Laboratuvar Tetkik Sonuçlarının Dağılımı

	Cinsiyet	Sayı (n)	Ortalama	SD	p
<b>AKG</b>	E	148	153,21	65,54	0,029
	K	347	139,84	60,95	
<b>TK</b>	E	148	179,97	39,73	0,001
	K	347	197,87	41,78	
<b>HGA1C</b>	E	148	7,83	1,72	0,004
	K	347	7,35	1,65	
<b>HDL</b>	E	148	39,03	9,51	0,001
	K	347	47,84	11,74	
<b>LDL</b>	E	139	103,87	33,03	0,019
	K	334	112,00	34,63	
<b>KREATİNİN</b>	E	148	0,88	0,27	0,001
	K	347	0,68	0,20	
<b>ALT</b>	E	148	20,30	7,35	0,945
	K	347	20,36	10,52	
<b>AST</b>	E	148	25,82	13,05	0,023
	K	347	22,59	14,95	
<b>TG</b>	E	148	207,64	124,72	0,181
	K	347	193,99	93,26	

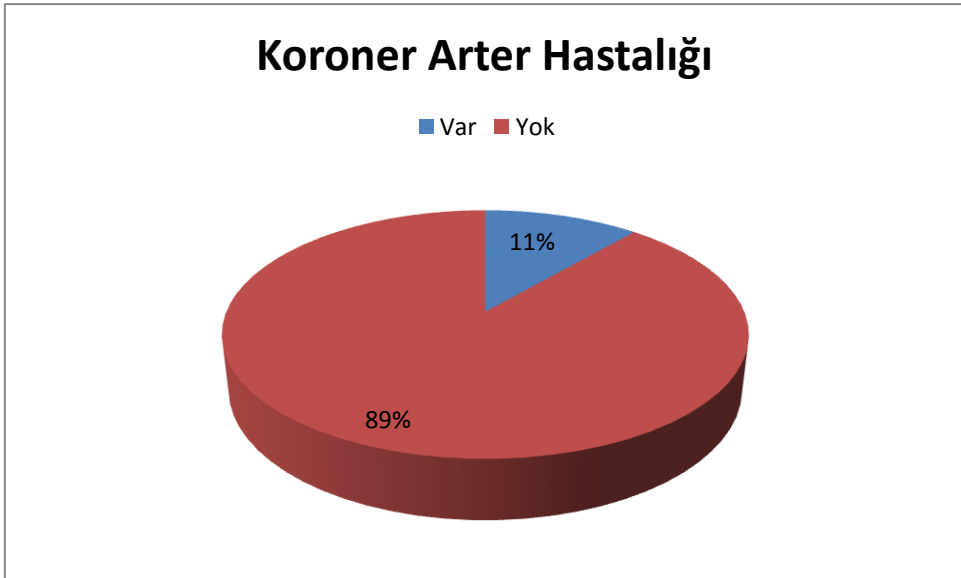
Hastaların %35,4'ünde (n=178) hipertansiyon varlığı kaydedilmiş,%64,6'sında (n=318) hipertansiyon varlığı kaydedilmemiştir. Hipertansiyon olan hastaların HbA1c ortalaması7,5 olarak saptandı ve %48,2'si (n=84) hedef değerde olarak görüldü. Hastaların hipertansiyon varlığına göre dağılımı Şekil 4'de gösterilmiştir.



**Şekil 4:** Hastaların hipertansiyon varlığına göre dağılımları

Hastaların %11,3'ünde (n=56) koroner arter hastalığının tip 2 diabetes mellitusa eşlik ettiği ;%88,62'sinde (n=436) koroner arter hastalığının olmadığı tespit edildi. Koroner arter hastalığı olanların HbA1c ortalama değeri 7,8 olarak saptandı ve bu hastaların %37,5'u hedef glisemik değerlerde görüldü.

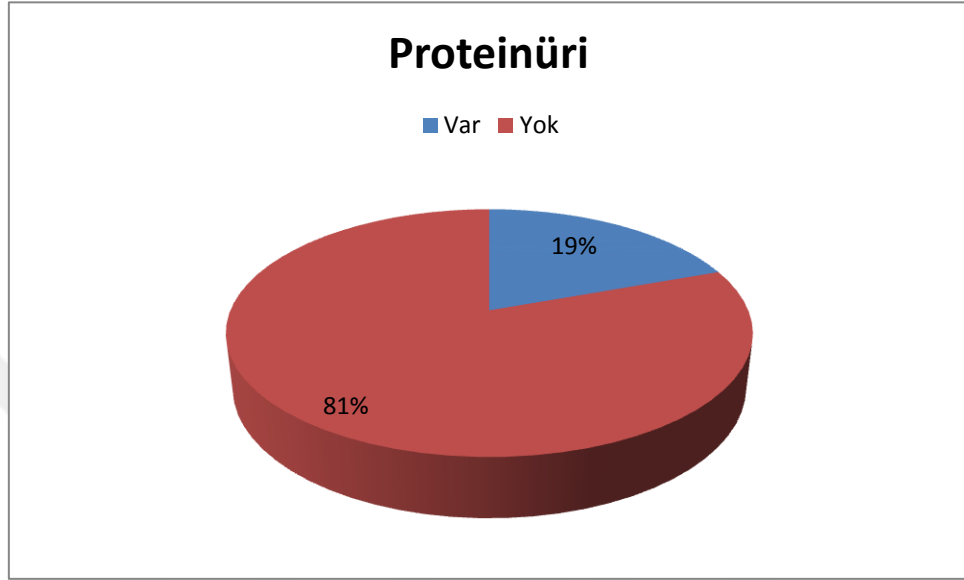
Hastaların koroner arter hastalığına göre dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.



**Şekil 5:** Hastaların koroner arter hastalığı varlığına göre dağılımları

Hastaların tetkiklerinin retrospektif incelenmesinden dolayı tüm hastalardan tam idrar tetkiki istenmediği ya da hastaların bir kısmının bu tetkiki vermediği tespit edildi.

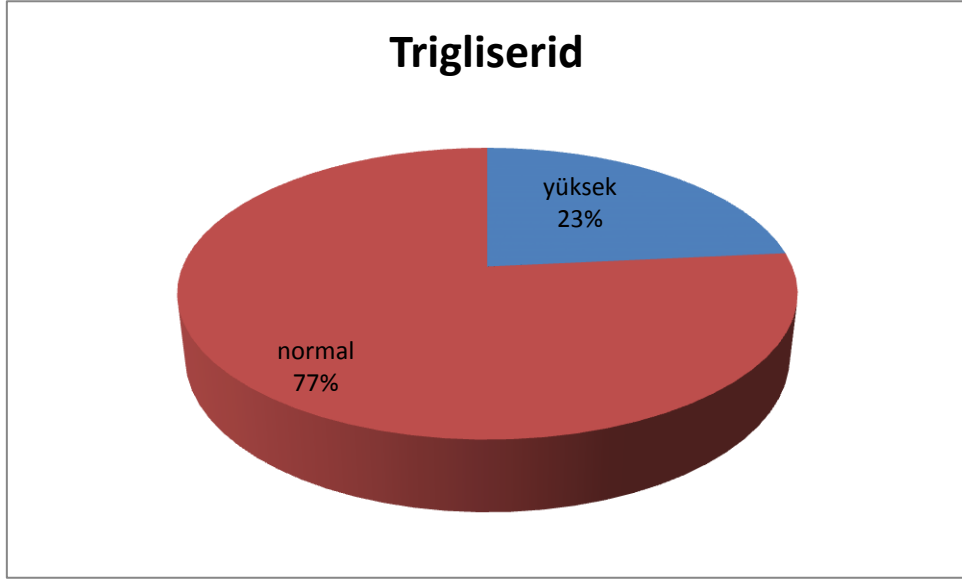
Tetkik veren hastaların %19,4'ünün(n=77) tam idrar tetkikinde en az +1 olarak proteinüri saptandı,%80,5'inde (n=318) proteinüri saptanmadı. . Proteinüri saptanan hastaların HbA1c ortalaması 8,36 olarak tespit edildi ve bu hastaların sadece %28,5'i (n=22) hedef HbA1c değerinde idi. Hastaların proteinüri durumlarına göre dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.



**Şekil 6:** Hastaların proteinüri durumlarına göre dağılımları

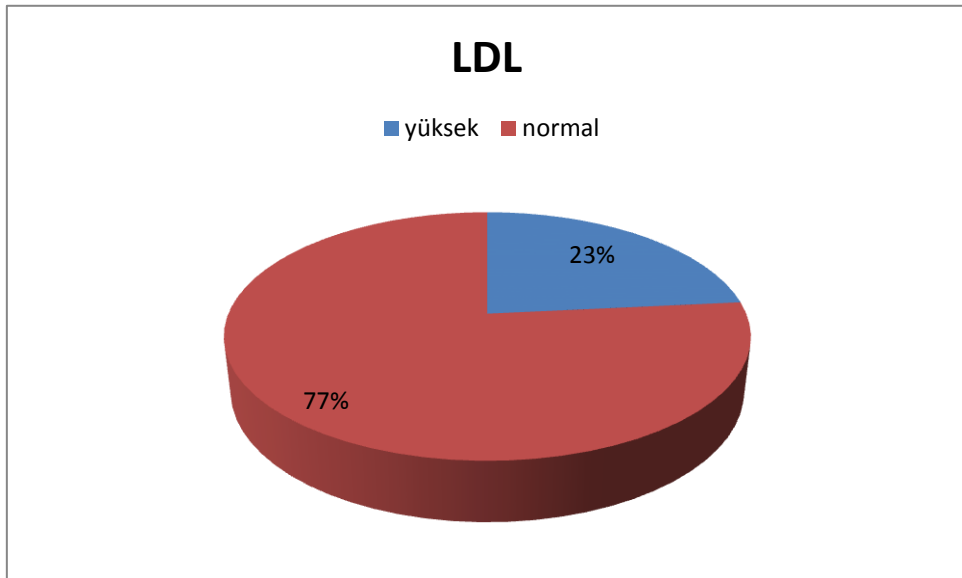
Çalışmaya katılan hastaların %17,7'sinde(n=88) hiperlipidemi saptandı. Hiperlipidemili olan hastaların %36,3'ü(n=32) hedef HbA1c değerinde idi. Hastaların lipid profilleri HDL, LDL, TG ve TK düzeyleri ayrı ayrı değerlendirilerek ele alındı.

Hastaların toplam 495'inde trigliserit (TG) değeri bakılmıştı. Hastaların %62,4 ünde (n=309)TG  $\leq$ 200,%37,5'unda (n=186) >200 olarak saptandı. En düşük değer 43, en yüksek değer 830,tüm hastalarda ortalama değer  $198 \pm 103,7$  olarak saptandı. Kadın hastalarda(n=347) en düşük değer 50,en yüksek değer 791,ortalama  $207 \pm 124,7$ ;erkek hastalarda(n=148) en düşük değer 43, en yüksek değer 830, ortalama  $193,9 \pm 93,2$  olarak saptandı. Cinsiyete göre TG düzeyinde statiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.(p=0,18).Hastaların TG değerlerine göre dağılımı Şekil 7'de gösterilmiştir.



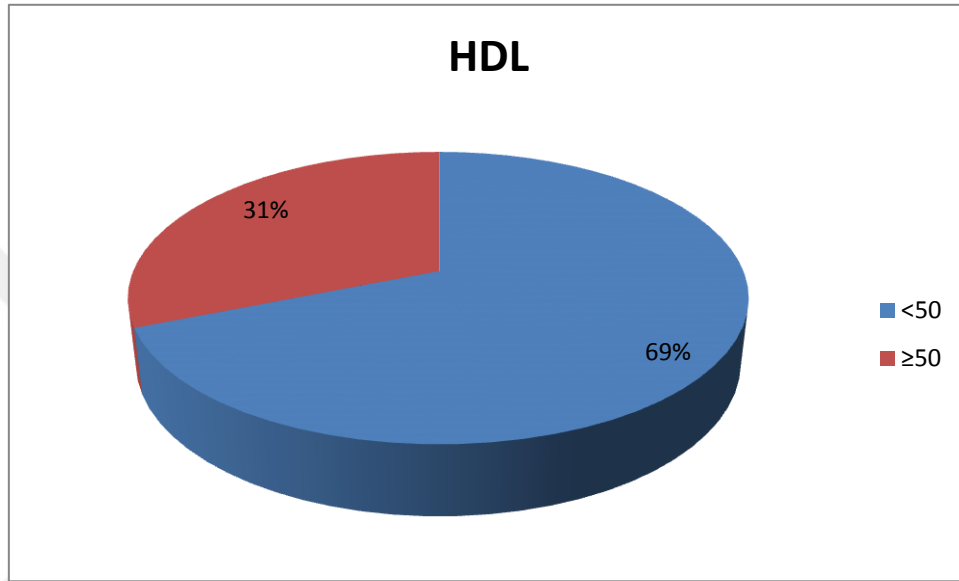
**Şekil 7:**Hastaların trigliserit Değerlerine Göre Dağılımı

Araştırmaya katılan hastaların 490'ında LDL değerine bakılmıştı. 17 hastanın LDL değeri TG >400 olması nedeni ile hesaplanamamıştı. Hesaplanabilen değerler içinde; en düşük değer 17 en yüksek değer ise 423,ortalama değeri  $109,6 \pm 34,3$  olarak saptandı. Kadınların ortalama LDL değeri  $112,0 \pm 34,6$ ,erkeklerin LDL ortalama değeri  $103,87 \pm 33,0$ , olarak saptandı. Kadınların erkeklere göre LDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak tespit edildi.( $p=0,019$ )Hastaların LDL değerlerine göre dağılımı Şekil-8'de gösterilmiştir.



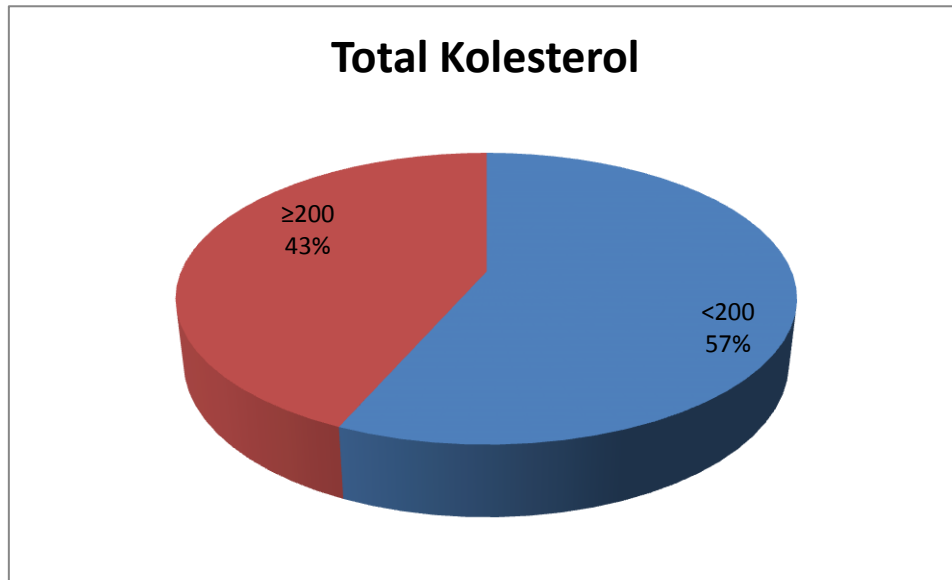
**Şekil 8:**Hastaların LDL Değerlerine Göre Dağılımı

Hastaların 495'inde HDL değerlerine bakılmıştı. Çalışmaya katılan hastalar içinde HDL değeri en düşük değer 18, en yüksek değer 110, ortalama  $45,2 \pm 11,82$  olarak saptandı. Kadınların ortalama değeri  $47,8 \pm 11,7$ , erkeklerin ortalama değeri  $39,3 \pm 9,5$  olarak saptandı. Cinsiyete göre HDL değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. ( $p=0,01$ ). Hastaların %68,8'inin ( $n=341$ ) HDL değeri  $<50$ , %31,1'inin ( $n=154$ ) HDL değeri  $\geq 50$  olarak saptandı. Hastaların HDL değerine göre dağılımı Şekil 9'da gösterilmiştir.



**Şekil 9:**Hastaların HDL Değerine Göre Dağılımı

Total kolesterol(TK) düzeyleri toplam 495 hastada bakılmış en düşük değer 71 en yüksek değer 512, ortalama  $143,8 \pm 62,5$  olarak saptanmış. Erkek hastalarda ortalama TK düzeyi  $179,9 \pm 39,7$ , kadın hastalarda  $197,8 \pm 41,7$  olarak saptanmış. Cinsiyete göre TK düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış. ( $p=0,001$ ). Hastaların %56,5'inin ( $n=280$ ) TK düzeyi  $<200$  iken %43,4'ünün ( $n=215$ ) TK düzeyi  $\geq 200$  olarak saptandı. Hastaların TK düzeyine göre dağılımı Şekil 10'da gösterilmiştir.



**Şekil 10:**Hastaların Total Kolesterol Değerlerine Göre Dağılımı

Araştırmaya katılan hastaların antihiperglisemik tedavi kullanım şekilleri Tablo 11’de görülmektedir.

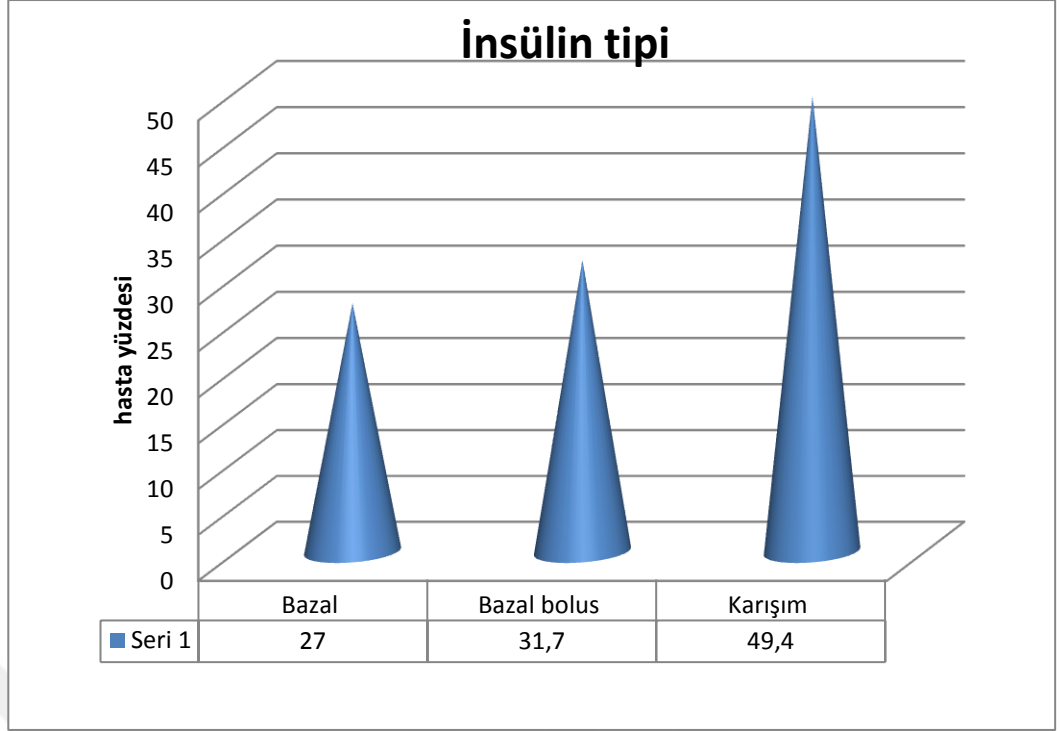
**Tablo 11:** Araştırmaya katılan hastaların ilaç kullanım şekilleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)	HbA1C ortalama
Tek ilaç Kullanımı	236	47,5	6,5
İkili İlaç Kullanımı	111	22,3	7,4
Üçlü İlaç Kullanımı	54	10,8	8,1
Dörtlü İlaç Kullanımı	10	2,0	8,6
İnsülin Kullanımı	85	17,1	8,9
Total	496	100	7,4±1,68

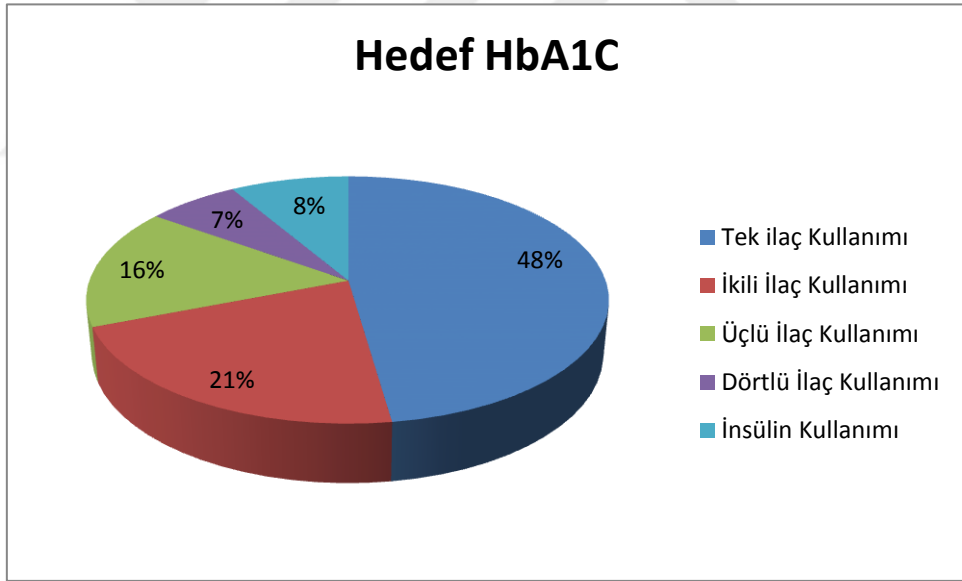
Çalışmaya katılan hastaların %47,5’i(n=236) tekli oral antidiyabetik kullanırken ,%22,3’ü(n=111) ikili, %10,8’i(n=54) üçlü, %2’si (n=10) dörtlü oral antidiyabetik almaktaydı. Hastaların %17,1’i(n=85) insülin ya da insülin –oral antidiyabetik kombinasyonu ile tedavi almakta idi. Hastaların %43,3’ü (n=215) sadece

metformin ,%6,05'i metformin ve DPP4 inhibitörü,%1,2'si sadece DPP4 inhibitörü,%8,8'i(n=44) metformin ve sulfonilüre ,%1,2'si(n=6) sadece sulfonilüre ,%3,6'sı(n=18) metformin ve glitazon ,%1,01'i(n=5) sadece glitazon ,%1,6 sı(n=8) metformin ve glinid, çalışmaya katılan hastalardan bir hasta %0,2(n=1) sadece glinid ,%4,8'i(n=24) metformin ve sulfonilüre ve DPP4 inhibitörü almakta idi. Kullanılan tüm ilaç kombinasyonları içinde %87,5(n=435) hasta metformin ,%11,4 (n=57) hasta glitazon, %1,006 (n=5) hasta akarboz, %20,9 (n=104) hasta sulfonamid, %4,42 (n=22) hasta glinid, %24,7(n=123) hasta DPP-4 inhibitörü, %2,6(n=13) hasta SGLT-2 ,%0,4(n=2) hasta GLP-1 analogu kullanmakta idi. Metformin dışı ikili kombinasyon alan (Pioglitazon +DPP4(n=1), Pioglitazon +Sulfonilüre(n=1), DPP4+ Sulfonilüre(n=4), Akarboz + Sulfonilüre (n=1) olmak üzere ) sadece %1,6 (n=8) hasta kaydedildi. Üçlü oral antidiyabetik kullanan 54 hastanın sadece 2 tanesi metformin dışı ilaçlar ile kombine edilmişti. Tüm grup içinde sadece 2 hasta (%0,4) GLP-1 analogu kullanmaktaydı. Sadece meglitinid kullanan bir hasta vardı ve HbA1C hedef değerde idi. GLP-1 A-analogu kullanan (n=2) hasta tespit edildi ve hastaların ikisi de hedef değerlerde takip edilmiyordu. SGLT-2 inhibitörleri üçüncü ya da dördüncü ilaç olarak tercih edilmiş olup kombinasyonlar içinde değerlendirildi. Beşli kombinasyon şeklinde oral antidiyabetik alan hasta tespit edilmedi

Çalışmaya katılan tüm hastalar içinde %17,1(n=85) hasta insülin kullanmakta idi. Hastaların %1,01'i(n=5) sadece bazal insülin,%1,01'i(n=5) sadece bazal bolus insülin,%2,8'i (n=14)sadece bifazik insülin,%11,09'u(n=55) insülin ve oral antidiyabetik kombinasyonu kullanmakta idi. İnsülin kullanan hastaların %27'si (n=23)bazal insülin ,%31,7'si (n=20)bazal bolus insülin ,%49,4'ü(n=42) karışım insülin kullandığı tespit edildi. Hastaların insülin kullanımına göre durumları şekil 11'de, kullanılan kombinasyona göre hedef HbA1C değerinde olma durumları şekil 12 'de gösterilmiştir.



**Şekil 11:**İnsülin kullanan hastalarda insülin tipi yüzdeleri



**Şekil 12:**Kullanılan kombinasyona göre hedef HbA1C değerinde olma durumu

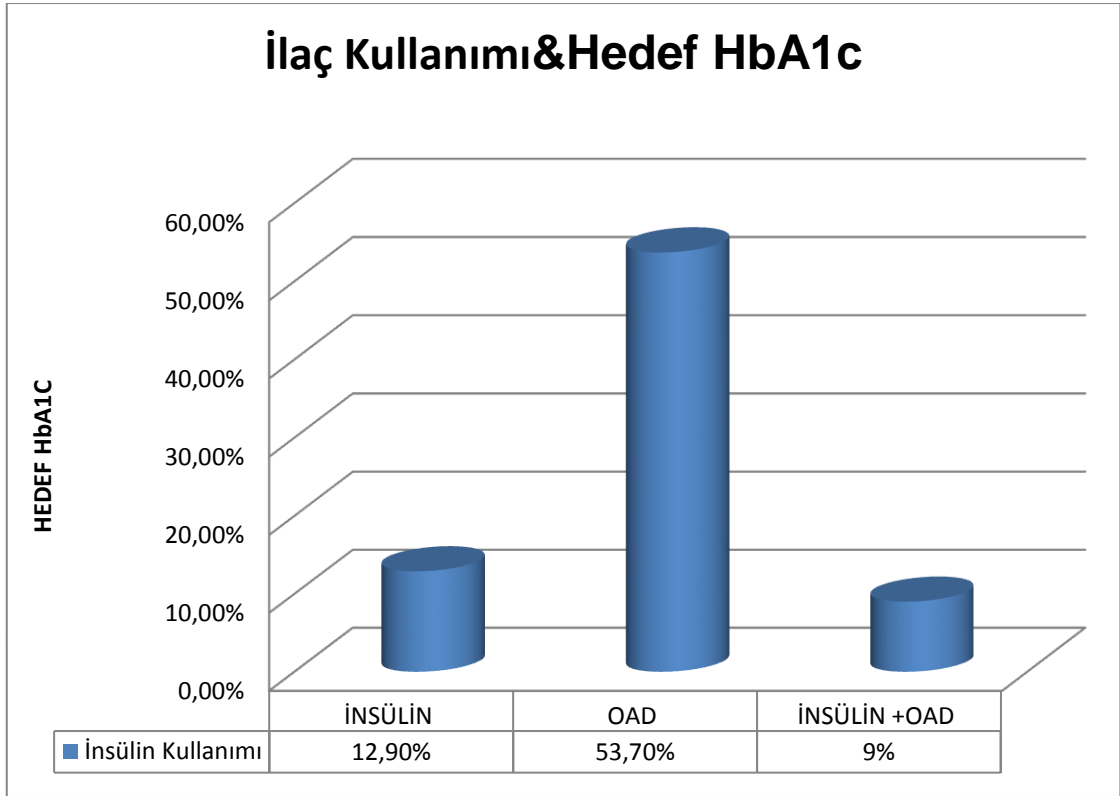
Çalışmaya katılan hastaların ilaç kullanım durumları ve kullanılan ilaca göre HbA1c ortalamaları tablo 12 de gösterilmiştir.

**Tablo 12:**Kullanılan ilaç kombinasyonları ve HbA1c ortalamaları

İlaç	Sayı (n)	Yüzde (%)	HbA1c Ortalama
Sadece metformin	215	43,35	6,5
Metformin +DPP4 inhibitörü	30	6,05	7,8
Sadece DPP4 İnhibitörü	6	1,21	7,4
Metformin+sülfonilüre	44	8,8	7,8
Sadece Sülfonilüre	6	1,21	8,6
Metformin+Glitazon	18	3,63	7,9
Sadece Glitazon	5	1,01	6,3
Metformin+Glinid	8	1,6	8,4
Metformin +DPP4 inh.+Sülfon	24	4,8	8,5
Sadece Bazal İnsülin	5	1,01	8,1
Sadece Bazal-Bolus İnsülin	5	1,01	7,8
Sadece Bifazik İnsülin	14	2,82	8,7
Sadece OAD	415	83,6	7,1
İnsülin+OAD	55	11,09	9,1
SGLT içeren kombinasyonlar	14	2,82	8,8
GLP-1 analogu kullananlar	2	0,4	8,5

Hastaların ilaç kullanım kombinasyonlarına göre HbA1C hedef değerlerinde olma durumları tablo 13’de yüzdeleri ile birlikte gösterilmiştir. Tekli ilaç kullanan hastaların %72,4(n=171) hedef HbA1C değerinde iken bu oran ikili ilaç kullananlarda %32,4(n=36),üçlü ilaç kullananlarda %24(n=13),dörtlü ilaç kullananlarda %10(n=1), insülin kullanan hastalarda %12,9(n=11),sadece metformin kullanan hastalarda %75(n=162), metformin ve DPP4 inhibitörü kullanan hastalarda %33,3(n=10),sadece DPP4 inhibitörü kullanan hastalarda %33,3(n=2),metformin ve sülfonilüre kullanan hastalarda %32,5(n=14) olarak tespit edildi. Sadece sülfonilüre alan hastalardan hedef değerde olan hasta tespit edilemedi. Metformin ve glitazon alan hastalarda hedef HbA1C değerinde olma durumu %32,5(n=14),sadece glitazon alanlarda %80, metformin ve glinid alanlarda %62,5(n=5),metformin ve sülfonilüre ve DPP4 inhibitörü kullananlarda %12,5(n=3),sadece oral antidiyabetik alan kullananlarda%53,7 (n=221),insülin ve oral antidiyabetik kombinasyonu kullanan hastalarda %9(n=5) olarak saptandı.

Hastaların tercih edilen ilaç kullanımına göre hedef HbA1C değerinde olma durumları şekil13’de gösterilmiştir.



**Şekil 13:**Kullanılan ilaç tercihine göre hedef HbA1C değerinde olma durumu

Kullanılan tedaviye göre HbA1C değerleri insülin kullananlarda %12,9,oral antidiyabetik kullananlarda %53,7, insülin ve oral antidiyabetik birlikte alanlarda %9 oranında olarak hedef değerde tespit edildi.

**Tablo 13:**Hastaların Kullanılan Tedaviye Göre HbA1C Değerlerinin Hedef Değerlerde Olma Durumlarının Dağılımı

İlaç Kullanım Durumu	HbA1C			
	Hedef Değer		Yüksek Değer	
	Sayı (n)	Yüzde%	Sayı(n)	Yüzde%
Tek ilaç Kullanımı	171	72,40%	65	27,50%
İkili İlaç Kullanımı	36	32,40%	75	67,50%
Üçlü İlaç Kullanımı	13	24,00%	41	75,90%
Dörtlü İlaç Kullanımı	1	10%	9	90%
İnsülin Kullanımı	11	12,90%	74	87,00%
Sadece Metformin	162	75,00%	54	25,00%
Metformin+DPP4 inhibitörü	10	33,30%	20	66,60%
Sadece DPP4 inhibitörü	2	33,30%	4	66,60%
Metformin+sulfonilüre	14	32,50%	29	67,40%
Sadece Sulfonilüre	0	0%	6	100%
Metformin +Glitazon	8	42,10%	11	57,80%
Sadece Glitazon	4	80%	1	20%
Metformin+Glinid	5	62,50%	3	37,50%
Met+Sulf+DPP4	3	12,50%	21	87,50%
Sadece Bazal İnsülin	1	25%	3	75%
Sadece Bazal Bolus	1	25%	3	75%
Sadece Bifazik İnsülin	3	21,40%	11	78,50%
Sadece OAD	221	53,70%	190	46,20%
İnsülin+OAD	5	9%	50	90,90%
SGLT2 içeren kombinasyonlar	2	14,20%	12	85,70%
GLP-1analöğü	0	0%	2	100%
Sadece Meglitinid	1	100%	0	0%

## 5.TARTIŞMA

Diyabet insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin birlikte seyretmesi sonucu kanda glukoz seviyesinin yükselmesine bağlı olarak oluşan, kronik ve akut komplikasyonlara neden olabilen sistemik bir hastalıktır. Diyabetli bireylerde hiperglisemi kontrol altına alınamazsa zaman içinde diyabetin kronik komplikasyonları olan retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler ve koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar gibi makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir(109.) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün mevcut verilerine göre diyabet prevalansı %8,5 olarak bildirilmiştir.2017 yılında açıklanan Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) raporlarına göre; 2040 yılında dünyadaki diyabet hastası sayısının 642 milyona ulaşacağı ve her 10 yetişkinden 1'inin diyabet hastası olacağı öngörülmektedir. IDF verilerine göre erişkin diyabet hastalarının (20-79 yaş) global prevalansı 2015 yılında %8,8 olup, 2040 yılında bu rakamın %10,4' e yükselmesi beklenmektedir (110). Ülkemizde ise İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı'nın saha işbirliği ile 2010 yılında gerçekleştirilen 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)'ye göre 1998'de %7 olan erişkin diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Bu oran tüm öngörülerin çok üzerinde çıkmıştır. Bu sonuçlar diabetes mellitusun önümüzdeki yıllarda ülkemizde çok daha öncelikli bir sağlık sorunu olacağını ortaya koymaktadır(9). Diyabetli hastalar, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan uzun vadeli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesi için yüksek risk taşırlar (111,112). Bu tür komplikasyonlar için en güçlü risk faktörleri glisemik kontrol ve diyabet süresidir (113). Bununla birlikte, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL) ve sigara içilmesi gibi diğer değiştirilebilir risk faktörleri ve diyabetin başlangıç yaşı ve genetik faktörler de dâhil olmak üzere değiştirilemeyen risk faktörlerinin hepsi rol oynayabilir (114).

Çalışmamızda 01.01.2017 -01.03.2019 tarihleri arasındaki dönemde Gaziantep Şahinbey ve Şehitkâmil ilçelerinde bulunan aile sağlığı merkezlerine başvuran daha

önceden takipli toplam 496 tip 2 diabetes mellitus hastasının demografik özelliklerinin tespiti, kullandıkları antihiperglisemik tedavi protokollerinin değerlendirilmesi, glisemik/metabolik kontrol hedeflerine ulaşma oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

Hastalar randomize olarak seçilmiş olup özellikle farklı sosyoekonomik bölgelerdeki aile sağlığı merkezleri ile çalışılmıştır. Gaziantep ili gastronomi şehri olması dolayısı ile gıda turizminin tüm Türkiye ve dünyada önde gelen şehirlerindedir. Özellikle tatlı tüketiminin yoğun olduğu ve obezitenin yaygın olduğu ilimiz diyabetes mellitus gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilebilir. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Katırcı ve arkadaşlarının (115) 2018 yılında yaptığı 351 kişilik bir çalışmada tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalar üzerinde benzer bir çalışma yapılmış olup bu iki çalışmanın birlikte değerlendirilmesi tedavi ve hedef metabolik değerler açısından konusunda kendi ilimizde durum tespiti yapmamızı sağlayacaktır.

Ülkemizde de tip 1 diyabetliler tüm diyabetiklerin %10'unu oluşturmaktadır(116). Geçmişte 'insüline bağımlı olmayan diyabet' veya 'erişkin diyabet' olarak da isimlendirilen Tip 2 diyabet ise tüm diyabet olgularının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır ve en yaygın görülen diyabet formudur. Baba'nın araştırmasında hastaların %6,4'ü Tip 1 diyabetli iken %93,6'sı Tip 2 diyabetli olarak tespit edilmiştir(117). Bizim çalışmamızda tip 1 diyabet hastalarının genellikle üçüncü basamakta takip edilmesi nedeni ile tip 1 diyabetes mellitusu olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Hastaların tamamı tip 2 dm tanılı hastalardan oluşmaktadır. Üçüncü basamakta yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi tip 1 diyabet prevalansı genellikle yapılan çalışmalarda %10'un altındadır ve hastalarda mutlak insülin eksikliği olması ve oral antidiyabetik kullanılmaması, yaş ortalamasının tip 2 diyabete kıyasla düşük olması, çalışmamızda diyabet komplikasyonlarından daha çok ilaç kombinasyonları üzerinde değerlendirmeler yapılması nedeni ile tip 1 diyabetli hastalar çalışmamıza dâhil edilmemiştir.

2014'de Sosale ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı 4600 tip 2 diyabetli hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada %67 oranında erkek, %33 oranında ise kadın hasta vardır. (118). Tip 2 diyabet ise gelişmekte olan toplumlarda hastalık kadınlarda daha sık görüldüğü halde gelişmiş toplumların çoğunda cinsiyet farkı bildirilmemiştir(119). Başka bir çalışmada diabetes mellitusun tüm toplumlarda her iki cinsiyeti eşit oranda etkilediği belirtilmiştir(116). Pollak'ın araştırmasında ise tip 2 DM' de çoğunlukla kadın

hastaların bulunduğu saptanmıştır(120). Baba'nın araştırmasında hastaların %58,8'i kadın, %41,2'si erkek olarak tespit edilmiştir(117). Tip 2 diyabetli hastalarla yapılan bir diğer araştırmada hastaların 43'ü erkek 57'si kadındı(121). Üzel' in araştırmasında hastaların %53,3'ü kadın, %46,7'si de erkekti(122). Suudi Arabistan'da 2014'te Aloboud ve arkadaşları tarafından 748 tip 2 diyabetli hasta ile yapılan bir çalışmada %42,4 oranında erkek ,%57,6 oranında kadın hasta vardı(123). Bizim çalışmamızda da randomize olarak hastalar seçilmesine rağmen, diğer çalışmaların çoğunluğunda olduğu gibi kadın cinsiyet çoğunlukta idi. Çalışmaya katılan hastaların %70,0'nın (n=347) kadın , %30'unun(n=149) erkek olduğu saptandı.

Tip 2 diyabet ise çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar(123). Bir araştırmada diyabetik hastaların yaş ortalaması 57,55±9,61 olarak tespit edilmiştir(116). Alaboud'un araştırmasında 57,9±11,6 olarak bulunmuştur. Baba'nın araştırmasında diyabetli hastaların en genci 17, en yaşlısı 92 yaşında olup başvuranların ortalama yaşı 56,5 olarak bulunmuştur(117) Erdem'in araştırmasında olguların yaş ortalaması 53,11±1,9 olarak gözlemlenmiştir(121). Ezel'in araştırmasında ise hastaların yaş ortalaması 57,5±9,6 olarak hesaplanmıştır(122). Katırcı'nın çalışmasında da literatürle uyumlu olarak diyabetli hastaların yaş ortalaması 53,4±12,6 bulunmuş.(115)Özsaraç İç'in araştırmasında hastaların yaşı 33-84 arasında olup ortalama yaş 55,7± 11,4 idi(124).Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak kadınların yaş ortalaması 55,8±9,4 erkeklerin yaş ortalaması 56,9 ±7,7olarak saptandı. Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ortalaması 56,18 ± 8,9 olarak saptandı.

HbA1c düzeyi glisemik kontrolü sağlanmış hastada 6 ayda, sağlanmamış hastada 3 ayda 1 her izlemde bakılması gereken bir değer olup, diyabetli bireylerde glukoz tablosunu değerlendirmek için gün içerisinde hastalıklar ve stres gibi durumlarda değişmemesi nedeniyle güvenilir olarak görülmektedir (2,16). Amerikan Diyabet Birliği son önerilerinde diyabetli hastalarda HbA1c'nin %7 veya altında olmasını istemekte ve HbA1c %8'i geçerse tedavinin yeniden düzenlenmesini önermektedir(125).Alaboud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %66'sının HbA1c değeri hedef değer üzerinde tespit edildi. Ortalama değer 7,8 olarak bulundu(123). Baba'nın araştırmasında Tip 1 diyabet tanılı hastanın ortalama HbA1c değeri %9,3, Tip 2 diyabet tanılı hastanın ise ortalama HbA1c değeri %8,1 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (p<0,001). Tüm hastalardan HbA1c değeri %7,0 ve altı olan

%37,8 olup bu hastalar HbA1c değeri hedef aralıkta olan hastalardır(117). Öz Saraç İç'in araştırmasında diyabetik hasta grubunun HbA1c ortalaması  $9,7 \pm 2,5$  olarak saptanmıştır(124). Katırcı'nın araştırmasında tip 2 diyabetli hastalarda aynı ortalama  $8,1 \pm 1,9$  olarak hesaplanmış ve hastaların yalnızca %35,3'ünün hedef HbA1C değerinde olduğu tespit edilmiş(115). Bizim çalışmamızda ise ortalama HbA1c değeri  $7,4 \pm 1,6$  olarak tespit edildi. Ortalama HbA1C değerinin bizim çalışmamızda diğer çalışmalara nispeten daha düşük olma sebebi; birinci basamakta yapılan bir çalışma olması, diğer hastaların uzman hekime gitmeyi tercih etmesi, komplike hastaların üniversite hastanesine yönlendirilmesi olabilir. Kadınların HbA1C ortalamaları  $7,35 \pm 1,47$  (En düşük=5,1 En yüksek=14,2) iken erkeklerdeki ortalama  $7,83 \pm 1,83$  olarak saptandı. Hastalardan insülin kullananların sadece %12,9'u, oral antidiyabetik alanların % 53,7'si, insülin ve oral antidiyabetik birlikte kullananların ise %9'u hedef HbA1c değerinde olarak bulundu. İnsülin kullanan hastaların oral antidiyabetik kullanan hastalara göre daha az hedef değerlerde olma durumu olası hipoglisemi atakları, hastaların diyet yapmayıp insülin dozlarını artırarak kan şekerini kontrolde tutma çabası ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte insülin başlanan hastaların genellikle kontrolsüz diyabet hastaları olması ve uzman hekime gitme gereği duymaları çalışmamızdaki düşük oranları açıklayabilir.

Hiperglisemi dışında diğer metabolik bozukluklar da diyabetin kronik vasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Diyabetin ABC' leri olarak adlandırılan HbA1c, kan basıncı (Blood pressure) ve LDL (LDL-Cholesterol)'ün optimal kontrolünün mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (126). Tip 2 DM' de HT, sıklıkla santral obezite ve dislipidemiye de içeren metabolik sendromun bir parçasıdır ve diyabetlilerde iki kat daha sık görülmektedir. Tanı esnasında Tip 1 diyabetlilerde Prevalans %10-30 iken Tip 2 diyabetlilerde ise bu oran %40-50'ye yükselmektedir. Tip 2 diyabetiklerde ise hipertansiyon prevalansının non-diyabetiklere göre en az 2 kat fazla olduğu belirtilmektedir(127). Türkiye'de tedavi altındaki erişkin diyabetlilerde yapılan 2008 yılındaki çalışmada hipertansiyon sıklığı %88,3 olarak saptanmıştır(128). Alaboud'un çalışmasında tip 2 diyabetli hastaların %21'inde hipertansiyon saptanmış(123). Üzel'in araştırmasında diyabetik hastaların %53,3'ünde ek hastalık olarak hipertansiyon saptanırken(122), Katırcı'nın araştırmasında tip 2 diyabetli hastalarda %38,7 oranında hipertansiyon varlığı saptanmıştır(115). Bizim çalışmamızda %35 oranında ek hastalık

olarak hipertansiyon saptanmıştır. Hipertansiyon olan hastaların HbA1c ortalaması 7,5 olarak saptandı ve %48,2'si (n=84) hedef değerde idi. Ancak hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandığı için muayene anındaki ölçümleri ve kan basıncı değerleri görülemedi. Bu tarz çalışmaların aile hekimleri ile ortak bir şekilde prospektif olarak yapılmasına ihtiyaç vardır.

Dislipidemi, diyabetli bireylerde koroner kalp hastalığının ve mortalitesinin önemli ve bağımsız bir öngördürücüsüdür (129). Diyabetes mellitus, artmış TG, düşük HDL ve artmış küçük yoğun LDL ile karakterize aterojenik lipid profili ile ilişkilidir (130). Gül ve arkadaşlarının çalışmasında aterojenik lipid profili mevcuttu ve düşük HDL (ortalama;44,54±10,96 mg/dl), artmış LDL (ortalama;117,21±34,09mg/dl) ve artmış TG seviyeleri (ortalama;177,78±96,74mg/dl) olduğu görülmüştür(131). Prospektif kardiyovasküler Munster (PROCAM) çalışmasında diyabeti olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda artmış TG seviyeleri ve azalmış HDL düzeyi saptanmıştır (132).Bizim çalışmamızda hastaların %17,7'sinde(n=88) hiperlipidemi saptandı. Hiperlipidemisi olan hastaların %36,3'ü(n=32) hedef HbA1c değerinde idi. Çalışmaya katılan hastalar içinde HDL değeri en düşük değer 18, en yüksek değer 110,ortalama 45,2±11,82 olarak saptandı. Kadınların ortalama değeri 47,8±11,7, erkeklerin ortalama değeri 39,3±9,5 olarak saptandı. LDL en düşük değer 17 en yüksek değer ise 423,ortalama değeri 109,6±34,3 olarak saptandı. Kadınların ortalama LDL değeri 112,0±34,6,erkeklerin LDL ortalama değeri 103,87±33,0, olarak saptandı. Total kolesterol en düşük değer 71 en yüksek değer 512,ortalama 143,8±62,5 olarak saptanmış. Erkek hastalarda ortalama total kolesterol düzeyi 179,9±39,7,kadın hastalarda 197,8±41,7 olarak saptandı.

Tip 2 Diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %60'ı koroner kalp hastalığındandır(133). Ateroskleroz gelişmiş toplumlarda görülen morbidite ve mortalitenin ana nedeni olarak önemini korumaktadır(1). Framingham çalışması aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat arttığını göstermiştir (134).Gül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde ön planda glisemik kontrol, diyabet süresi, obezitenin daha önemli risk faktörleri olduğunu, makrovasküler komplikasyon gelişim açısından ise hasta yaşı, hipertansiyon ve hiperlipideminin en önemli risk faktörleri olduğunu

göstermiştir. Makrovasküler komplikasyonu olanların oranı HbA1c hedefte olan ve olmayanlara göre karşılaştırıldığında, HbA1c hedefte olanlarda %13,8, hedefte olmayanlarda ise %21,3 olarak saptanmıştır(131) Bizim çalışmamızda hastaların %11,3'ünde (n=56) koroner arter hastalığının tip 2 diabetes mellitusa eşlik ettiği ;%88,62'sinde (n=436) koroner arter hastalığının olmadığı tespit edildi. Koroner arter hastalığı olanların HbA1c ortalama değeri 7,8 olarak saptandı ve hastaların %37,5'u hedef glisemik değerlerde görüldü. Tip 2 diabetes mellitusa ek olarak hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının birlikte olduğu %1(n=5) hasta vardı ve HbA1c ortalamaları 7,18 olarak tespit edildi.

Diyabet tanısı alan bir hastanın normoalbuminüriden mikroalbuminüriye, mikroalbuminüriden diyabetik nefropatiye, nefropatiden son dönem böbrek yetmezliğine yıllık ilerleme hızı sırasıyla; % 2,0, % 2,8 ve %2,3'dür (135). 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(136). DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of Renal and Cardiovascular risk) çalışmasında, mikroalbuminüri %19,1 olarak saptanmıştır (137). Baba'nın araştırmasında hastaların %35,2'sinde albuminüri saptanmıştır. Albuminürisi olan hastaların HbA1c ortalaması albuminürisi olmayan hastalardan yüksek saptanmıştır(117).Katırcı'nın çalışmasında HbA1c yüksekliği albuminürisi bulunan grupta daha fazla olarak bulunmuş(115). Bizim çalışmamızda hastaların %19,4'ünün(n=77) tam idrar tetkikinde en az +1 olarak proteinüri saptandı,%80,5'inde (n=318) proteinüri saptanmadı. Proteinüri saptanan hastaların HbA1c ortalaması 8,36 olarak tespit edildi ve hastaların sadece %28,5'i hedef HbA1c değerinde idi.

Diyabet tedavisinde farklı basamaklar mevcuttur. Tip 2 diyabet tanısı alanlarda ilk yapılması gereken tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz programı oluşturmak ve hastaya diyabet hastalığı hakkında bilgi ve eğitim vermektir. Ayrıca diyabet tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için farmakolojik tedavi zorunludur. Medikal tedavi ancak yaşam tarzı değişikliğiyle beraber uzun dönemde etkili olabilir(138). Tip 2 diyabet tedavisinde, HbA1C tanıdan itibaren ilk 3-6 ay içinde % 6,5-7'nin altına

indirilmelidir. Bunu başarmak için de yaşam değişikliklerinin yanı sıra çoğunlukla kombinasyon tedavisi de gereklidir. Yalnızca yaşam tarzı değişikliği ile glisemik hedeflere ulaşamayan hastalara kontrendikasyon yoksa ve tolere edebiliyorsa metformin monoterapi olarak eklenir (139).Metformin tip 2 diyabet tedavisinde eğer kontrendikasyon yok ise başlangıç tedavisinde önerilmektedir(145). Metformin uzun dönemde kullanımı güvenli ucuz ve kardiyovasküler riski düşürmek açısından avantajlı bir ilaçtır (3).Kullanılabildiği kadar uzun süre kullanılmalı ve diğer tedaviler metformine eklenmelidir(145). Metformin tolere edilmez ise veya kontrendikasyon varsa başlangıç tedavisi olarak diğer sınıf ilaçlardan verilebilir (139). Metformin monoterapisi ile 3 ay içinde glikolize hemoglobin A1C hedef değerlerine ulaşılmadıysa yanına ilaç eklenebilir. Başlangıç tedavisinde ikili oral antidiyabetik hedef HbA1C değerinin %1,5(12,5 mmol/mola) üzerinde ise önerilmektedir(145).Daha önceki yıllarda metforminin yanına eklenecek ikinci tedavi ajanı tartışılmıyken, 2012 yılında yayınlanan ADA-EASD ortak bildirgesinde ikinci basamak sülfonilüreler, thiazolidindion, DPP-4 inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri, GLP-1 analogları, bazal insülin gibi ilaçların başlanabileceği belirtilmiştir.2019 ADA kılavuzunda ise farmakolojik ajan seçiminde hasta merkezli bir yaklaşım esas alınmış; komorbid durumlar, kardiyovasküler hastalık, hastanın kilo durumu, kronik böbrek hastalığı olup olmaması, yan etki profili ve hasta tercihi göz önünde bulundurulmuştur. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 analogları antihiperglisemik tedavide önerilir. Kalp yetersizliği riskinin ve buna bağlı ölümüm yüksek riskli olduğu hastalarda SGLT-2 inhibitörleri tercih edilmelidir. Kronik böbrek hastalığı ve tip 2 diyabet olan hastalarda SGLT-2 ve GLP-1 analoglarının kullanımının kronik böbrek hastalığı progresyonunu ve kardiyak olayları azalttığı gösterilmiştir. Enjektabl bir tedaviye ihtiyaç duyan tip 2 diyabet hastalarında GLP-1 analogları insüline tercih edilmelidir. Yoğunlaştırılmış tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda hedef glisemik değerlere ulaşmak adına geç kalınmamalıdır. Tedavi rejimi her 3-6 ayda bir hastanın durumu ile birlikte gözden geçirilmelidir(145). Oral antidiyabetiklerin ortalama kan şekeri ve HbA1C düşürücü etkileri arasında çok fazla fark yoktur(140).Tüm hastalar için başlangıçta HbA1C  $\geq$  9% ise kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Eğer hiperglisemi ciddiye ve katabolik belirtiler (kilo kaybı, ketosiz) mevcutsa insülin tedavisi tek başına veya diğer oral ajanlarla birlikte daha avantajlıdır. Kan şekeri  $\geq$ 300-

350 mg/ dL ve/veya  $\geq 10-12$  olduğu durumlarda kombine insülin tedavisi planlanmalıdır (139). Glukoz toksisitesi düzelirse tedavi rejimi sonra yine gözden geçirilebilir.

Sülfonilüreler diyabet tedavisinde kullanılan en eski OAD ilaç grubudur. Pankreas  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımını arttırarak etki ederler(141).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 tiazolidinedion (glitazon)lardır(142). Glinidler ise sülfonilüreler ile benzer şekilde pankreas beta hücrelerinde fakat farklı reseptör yoluyla insülin salınımını arttırlar(143). 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 (143). Bunlardan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları (eksenatid, liraglutid, liksisenatid, vb) enjeksiyon yoluyla kullanılırlar. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimini inhibe ederek endojen inkretinlerin etkisini arttıran DPP-4 inhibitörleri ise yeni geliştirilen OAD grubudur. Bu grupta sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin gibi ilaçlar mevcuttur. Ayrıca SGLT 2 inhibitörleri de glukozürik etki ile diyabet tedavisinde yeni kullanıma girmiş antidiyabetik ilaç grubudur (empagliflozin, dapagliflozin, vs) (144). 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. Baba'nın araştırmasında hastaların yarısı insülin kullanmaktaydı ve bunların %35,6'sı bazal insülin, %16,0'ı karışım insülin, %48,4'ü bazal bolus insülin tedavisi almaktaydı. Tüm hastalar içinde metformin kullananlar %76,4 hasta, sülfonilüre kullananlar %23,8 hasta, glinid kullananlar %9,8 hasta, tiazolidinedion kullananlar %6,8 hasta,  $\alpha$  glukozidaz inhibitörü kullananlar %1,4 hasta, DPP 4 inhibitörü kullananlar %7,2 hasta ve GLP 1 agonisti kullananlar %3,0 hasta olarak tespit edilmiştir (117). Katırcı'nın araştırmasında ise hastaların %49,3'ü insülin kullanmaktayken, %49,8'i oral antidiyabetik kullanmaktaydı(115). İnsülin kullananların %52,6'sı bazal bolus insülin, %27,7'si

karışım insülin, %19,7'si bazal insülin kullanmaktaydı. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya katılan hastaların %47,5'i(n=236) tekli oral antidiyabetik kullanırken, %22,3'ü(n=111) ikili, %10,8'i(n=54) üçlü, %2'si (n=10) dördü oral antidiyabetik almaktaydı. Hastaların %17,1'i(n=85) insülin ya da insülin –oral antidiyabetik kombinasyonu ile tedavi almakta idi. Hastaların %43,3'ü (n=215) sadece metformin, %6,05'i metformin ve DPP4 inhibitörü, %1,2'si sadece DPP4 inhibitörü, %8,8'i(n=44) metformin ve sulfonilüre, %1,2'si(n=6) sadece sulfonilüre, %3,6'sı(n=18) metformin ve glitazon, %1,01'i(n=5) sadece glitazon, %1,6'sı(n=8) metformin ve glinid, çalışmaya katılan hastalardan bir hasta (n=1) sadece glinid, %4,8'i(n=24) metformin ve sulfonilüre ve DPP4 inhibitörü, %1,01'i(n=5) sadece bazal insülin, %1,01'i(n=5) sadece bazal bolus insülin, %2,8'i (n=14) sadece bifazik insülin, %11,09'u(n=55) insülin ve oral antidiyabetik kombinasyonu, %0,4'ü(n=2) GLP-1 analogu kullanmaktaydı. Çalışmaya katılan tüm hastalar içinde %17,1(n=85) hasta insülin kullanmakta idi. İnsülin kullanan hastaların %27'si (n=23) bazal insülin, %31,7'si (n=20) bazal bolus insülin, %49,4'ü(n=42) karışım insülin kullandığı tespit edildi. Sadece meglitinid kullanan bir hasta vardı ve HbA1C hedef değerinde idi. GLP-1 A-analoğu kullanan (n=2) hasta tespit edildi ve hastaların ikisi de hedef değerlerde takip edilmiyordu. SGLT-2 inhibitörleri üçüncü ya da dördüncü ilaç olarak tercih edilmiş olup kombinasyonlar içinde değerlendirildi. Beşli kombinasyon şeklinde oral antidiyabetik alan hasta tespit edilmedi. Kullanılan tedaviye göre HbA1C değerleri insülin kullananlarda %12,9, oral antidiyabetik kullananlarda %53,7. İnsülin ve oral antidiyabetik birlikte alanlarda %9 olarak tespit edildi. Çalışmamızda oral antidiyabetik alan hastaların insülin kullanan hastalara göre daha iyi hedef glisemik değerlerde olduğu görüldü. Bu duruma sebep olarak birinci basamakta takip edilen hastalarda insülin kullanım oranının üçüncü basamak hastalarına göre az olması, hekimlerin oral antidiyabetikten insüline geçmek istememesi, hasta uyumsuzluğu ya da diyabet eğitimi yetersizliği gibi durumlar gösterilebilir. Yaprak ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı bir çalışmada(144), birinci basamakta çalışan aile hekimlerinde hangi koşullar ile ilgili değişikliklerin olması durumunda birinci basamakta insülin tedavisine daha rahat bir şekilde başlayabileceklerini araştırıldığında; % 75,6 (n=302) oranında aile hekimi sürekli danışabilecekleri bir birimin olmasını istemiştir. Bu da göstermektedir ki aile hekimleri üst basamak sağlık kurumları ve diğer hekimlerle ya da belirli konularda uzmanlaşmış

birimlerle görüş alma açısından iş birliği içinde olmanın önemli olduğunu düşünmektedir.

## 6.SONUÇ

Diabetes mellitus tüm dünyada ve ülkemizde şhirleşme oranının artması, teknoloji karşısında sedanter yaşam, yanlış beslenme nedeni ile giderek büyüyen bir halk sağlığı problemi ve kişinin tüm yaşamını etkileyen bir hastalık olup tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Diyabet kontrolünün karmaşık doğası, sık ve dikkatli izlem gerektirmesi, yaşam tarzı değişikliğinin önemi nedeni ile hem tüm branşlardaki hekimler olarak hem de hastalar olarak birlikte yaşanması öğrenilmesi gereken kronik bir hastalık sürecidir. Tedavi seçiminde ‘hastalık yoktur, hasta vardır’ ilkesi göz önünde tutularak uygun hastaya uygun tedavi seçimi yapılması özellikle mikrovasküler komplikasyonların kontrolü açısından önem taşımaktadır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Power AC. Diabetes Mellitus. Fauci AS, Braunwald E, Hauser S, Longo DL, Jameson JT editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. 2008:2109-2137.
2. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, ve ark. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. Miki Matbacılık: Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği; 2014:15-25.
3. Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006. Bölüm 5, sayfa 273–283.
4. McWhinney IR. A Textbook of Family Medicine. Second Edition, Oxford University Press 1997. Part 2, Section 15, Diabetes, pg:343–369
5. Başkal N. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. Erdoğan G (editör). Endokrinoloji Temel ve Klinik. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2005:342-8.
6. Leonor G, David W. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. Diabetes Research and Clinical Practice 2011 Dec; 94(3):322-332.
7. Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B.J. Goldstein, D.Müller-Wieland. J Clin Invest. 1999: 33-39.
8. Majithia AR & Florez JC 2009 Clinical translation of genetic predictors for type 2 diabetes. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity 16,100–106.
9. Prof. Dr. İlhan Satman (Çalışma grubu adına) Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması); 2010.
10. Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Fauci A, Braunwald E, Isselbacher J, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th. ed. New York, McGraw Hill Companies 1998; 2 p:2060-2080.
11. Diyabetes Mellitus. In: Endokrinoloji Temel ve Klinik Koloğlu S. Ankara, Medical Network & Nobel, 1996:368-385, 336-391.

12. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2018 [www.turkendokrin.org](http://www.turkendokrin.org)
13. Alemzadeh R, Ali O. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:1968-90.
14. Saka N, Baş F. Diyabetes Mellitus. Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri'de. İstanbul:Nobel Matbaacılık, 2010;1625-41.
15. Doğdu G, Duru N, Elevli M, Çivilibal M. Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda tiroid otoimmünitesi ve gluten duyarlı enteropati. Haseki Tıp Bül 2012; 50:39-42.
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2012;35(Suppl 1):S12–S71.
17. Li Y, Xu W, Liao Z ve diğ. Yeni teşhis edilen tip 2 diyabetik hastalarda uzun süreli glisemik kontrolün indüksiyonu, beta-hücre fonksiyonunun iyileşmesi ile ilişkilidir. Diyabet Bakımı 2004; 2597: 27.
18. Karam JH: Endocrinology and metabolism clinics of North America, diabetes mellitus: Perspectives on therapy. 1992.Vol 21; 2:433-456.
19. Engelgau MM: Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. Diabetes Care 1997;20:785-791.
20. Brajendra Kumar Tripathi, Arvind Kumar, Diabetes mellitus: Complications and therapeutics Srivastava Division of Biochemistry, Central Drug Research Institute, Lucknow-226001, India 2006.
21. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1335.
22. Alp A.,Ali A., Süleyman A., Maksude H., Mustafa Y.Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye, An Overview of Diabetic Nephropathy, DOI: 10.4274/haseki.1913.
23. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. Eur J Clin Invest 2004;34:785-96.
24. Chang W, Dimitriadis E, Ailen T, Dunlop ME, Cooper M, Larkins RG. The effect of aldose reductase inhibitors on glomerular prostaglandin production and urinary albumin excretion in experimental diabetes mellitus. Diabetologia 1991;34:225- 31.

25. Tuttle KR, Anderson PW. A novel potential therapy for diabetic nephropathy and vascular complications:protein kinase C beta inhibition. *Am J Kidney Dis* 2003;42:456-65.
26. Khamaisi M, Schrijvers BF, De Vriese AS, Raz I, Flyvbjerg A. The emerging role of VEGF in diabetic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1427-30.
27. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
28. 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.
29. 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.
30. Lewis EJ, Lewis JB. ACE inhibitors versus angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1358-60.
31. Bakris GL, Coopley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:164-150.
32. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;1:25-9.
33. Bouaziz A, Zidi I, Zidi N, et al. Nephropathy following type 2 diabetes mellitus in Tunisian population. *West Indian Med J* 2012;61:881-9.
34. Jones RK, Hamton D, O'Sullivan DJ, et al. Diabetes and renal disease. *Clin Med* 2013;13:460-4.
35. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, Gangnon RE, Klein BE. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2009 Oct;116(10):1937-42.
36. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2443-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.019>

37. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd KR. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2540-53.
38. Aiello LM Diagnosis, management, and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In: Albert DM, Jakobiec FA (eds) *Principles and Practice of Ophthalmology*, 1994. vol 2. WB. Saunders Company, p 747-760.
39. ILLERMO AU, Ariadna SL (2002). Retina and Vitreous, Systemic Diseases, Miscellaneous. In: S A, et al. (eds) *Textbook of Ophthalmology*. vol 4. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, New Delhi, p 2560-2580
40. Van Geest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, Mura M, Goldschmeding R, Van Noorden CJ, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96(4):587-590.
41. Fluorescein angiographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):834-840 [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38015-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38015-4)
42. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):766-785.
43. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1987 Jul;94(7):761-74.
44. Luttrull JK, Sinclair SH. Safety of transfoveal subthreshold diode micropulse laser for fovea-involving diabetic macular edema in eyes with good visual acuity. *Retina* 2014;34(10):2010-2020.
45. Doi N, Sakamoto T, Sonoda Y, Yasuda M, Yonemoto K, Arimura N, et al. Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(1):71-78.
46. Said G. Diabetic Neuropathy: on updata. *J Neurol* 1996; 243: 431-440.
47. Fıçıoğlu C, Aydın A, Hakan M, Kızıltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Türk J. Pediatr* 1994; 36: 97-104.
48. Younger DS, Bronfin L. Overview of Diabetic Neuropathy. *Seminars in Neurology* 1996; 16: 107-113.

49. Meral E. K.,Diyabet ve Periferik Nöropati , İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul, s. 69-77.
50. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:136.
51. Brown MR, Dyck PJ, McClearn GE, et al. Central and peripheral nervous system complications. *Diabetes* 1982; 31:65.
52. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817.
53. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* 2008; 120:1.
54. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron* 2017; 93:1296.
55. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:956.
56. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161:639.
57. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, et al. Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Comparative Effectiveness Review No. 187. AHRQ Publication No. 17-EHC005-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March.
58. American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:573-579.
59. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal G. İç Hastalıkları 3. Baskı, Ankara 2012.
60. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85.
61. Gaede P,Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93

62. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, et al. Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Comparative Effectiveness Review No. 187. AHRQ Publication No. 17-EHC005-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract* 2006;60(1):48-56.
63. Rohit R. Das, MD, Seshadri S. Diabetes and Stroke. *DM Current Cardiovascular Risk Reports* 2009;3:35.
64. Zarko S. Aminoff M. *Neurology and General Medicine*. 4. baskı (395-405).
65. Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract* 2006;60(1):48-56.
66. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR. Guidelines for the Prevention of Stroke in patients with stroke and Transient Ischemic Attack. DOI:10.1161/STR.000000000000002
67. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.
68. 29. World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia. A public health priority. Available at: [http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/). Accessed 18 Aug 2013.
69. 12. Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia: *Curr Diab Rep* 2014;14:487.
70. Stewart R. Cardiovascular factors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:143-147.
71. Jimbo M. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2002;287(3):314-5.
72. Hirsch AT, Hiatt WR, Criqui MH, et al. Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease Reply. *JAMA*. 2002;287(3):313-316.
73. Lloyd Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613.
74. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization. 2006. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>.

75. Arıkan Y, Kuzgun Ü, Sever C, Armağan R. Diyabetik ayak yarası olan hastalara multidisipliner yaklaşımda ortopedinin yeri. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*. 2010;44:106-112.

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

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

78. American Diabetes Association V. *Diabetes Care*. *Diabetes Care* 2013;36(suppl 1 ):S17; Table 7.

79. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetesd2019 *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S61–S70.

80. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615.

81. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435–443.

82. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.

83. American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1: S4–10.

84. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S3-5. Erratum in: *Diabetes Care* 2009; 32:754.

85. Türkiye Diyabet Vakfı, *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi* 2018.

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

87. Elif T. ,Mustafa K.Tip 2 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 31(Ek sayı):86-94, 2015 doi:10.5222/otd.2015.086

88. Mizuno CS, Chittiboyina AG, Kurtz TW, Pershadsingh HA, Avery MA. Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Curr Med Chem* 2008;15:61-74. <http://dx.doi.org/10.2174/092986708783330656>

89. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology<sup>7</sup>de. Ed. Gardner DG, Shoback D. 9. baskı. California, The McGraw Hill Companies, 2011; 612-617
90. Sinha Roy R, Bergeron R, Zhu L, et al. Metformin is GLP-1 secretagog, not a dipeptyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetologia* 2007;50(Suppl 1):S284
91. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005;310:1642-6. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1120781>
92. Hardie DG. AMP-activated protein kinase as a drug target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:185-210.
93. 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.
94. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574.
95. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994; 17:1100.
96. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2003;361 (9372): 1894.
97. Gurnell M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and hyperglycemic agents in type 2 diabetes. In: Khan CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ(eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins, 2005: 687-710.
98. Schernthaner G, Currie CJ, Schernthaner GH. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 2):155-61.
99. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP\_NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
100. Freeman JS, Unger J Why and when to implement incretin therapy. *J Fam Pract*. 2008 Sep;57(9 Suppl):S19-25.
101. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus *Diabetes*, Vol. 58, April 2009 :773-795.

102. Ahre' N B, Landin-Olsson M, Jansson PA ve ark. Inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 Reduces Glycemia, Sustains Insulin Levels, and Reduces Glucagon Levels in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2004, 89(5):2078–2084.
103. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L ve ark. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract*. 2011 Mar-Apr;17 Suppl 2:1-53.
104. Dungan, KM, Buse, JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. *Clinical Diabetes* 2005; 23:56.
105. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1282.
106. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75:1272–1277.
107. Tahran A, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:140-51.
108. Tibaldi J.M. Evolution of Insulin Development: Focus on Key Parameters. *Adv Ther* (2012) 29(7):590-619.
109. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Diyabet Programı (2015-2020) [İnternet]. 2015 [Erişim Tarihi: 31 Ocak 2017].
110. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jun;128:40-50.
111. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
112. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.
113. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes* 2008;26(2):77-82.

114. Girach A, Manner D, Porta M. Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review. *Int J Clin Pract.* 2006;60(11):1471-1483.

115. Katırcı İ: Üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi olarak diyabetik hasta populasyonunda glisemik kontrol ve kronik komplikasyon sıklığının araştırılması. Uzmanlık tezi, T.C. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı. Gaziantep 2018.

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

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

118. Aravind S. Prasanna K.M.Sadikot S.M.Nigam A: Chronic complications in newly diagnosed patients with Type 2 diabetes mellitus in India, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* May-Jun 2014.

119. Özdemir İ, Hocaoğlu Ç. Tip 2 diabetes mellitus ve yaşam kalitesi: Bir gözden geçirme *Göztepe Tıp Dergisi.* 2009; 24(2):73-78.

120. Pollak F, Vasquez T. [Latent autoimmune diabetes in adults]. *Rev Med Chil.* 2012;140(11):1476-1481.

121. Erdem D: Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda normoalbuminürik ve mikroalbuminürik evrede böbrek hacimlerinin karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. T.C. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Kırıkkale 2012

122. Üzel M: Diyabetik polinöropatide nöropatik ağrının tedavi öncesi ve tedavi sonrasında yaşam kalitesi üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. TC. Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı. Hatay 2013

123. Aboud F. Microvasculer and macrovasculer complications of type 2 diabetic mellitus in central, kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Med Journal* 2016, vol.37(12)

124. Özsaraç E: Anemisi olmayan diyabetik hastalarda rdw ile diyabetik mikrovasküler komplikasyon ilişkisi. Uzmanlık Tezi. T.C. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Gaziantep 2014

125. Tip 2 diabet için taktikler *diabet dergisi Hekimler Yayın Birliği.* 1999;(2):43-48.

126. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al. Effects of a fixed combination

of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2007;370:829–840.

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

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

129. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5:295-315

130. AlAdsani A, Memon A, Suresh A. Pattern and Determinants of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients in Kuwait. *Acta Diabetol.* 2004;41:1295 .

131. Kamile G. Diyabetik hastalarda HbA1c ve eşlik eden ek metabolik bozukluklar ile diyabetin komplikasyonları arasındaki ilişki. Sütçü İmam Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı. Kahramanmaraş 2018

132. Assman E, Schulte H. The prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or 78 diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-1724.

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

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

135. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225- 32.

136. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009 İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul: Pasifik Reklam ve Tanıtım Hizmetleri / Metris Matbaacılık. 2010:1-88.

137. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Comaschi M, Ceriello A, Cucinotta D, Giordia C, Valentini U, Vespaisani G, De Cosmo S: DEMAND study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1278-1284.

138. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1106-1118.

139. Cefalu WT, Bakris G, Blonde L et al. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):1-90.

140. Turan E.Kulaksızoğlu M. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Okmeydanı Tıp Dergisi 31(Ek sayı):86-94, 2015 doi:10.5222/otd.2015.086

141. 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).

142. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368(9548):1696-1705.

143. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(2):140–151.

144. Yaprak S. Birinci basamakta çalışan aile hekimleri tip 2 diyabetes mellitus hastalarında oral antidyabetiklerden insüline geçişe nasıl karar veriyorlar?. Dokuz Eylül Üniversitesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi 2016

145. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetesd2019 Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S90–S102.