

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ DİYABET POLİKLİNİĞİNDE 1996 - 1998 YILLARI ARASINDA GERÇEKLEŞTİRİLEN HASTA TARAMA SONUÇLARI⁺

Dr. Alper SEVİNÇ *
Dr. Haluk ŞAVLI *
Dr. Servet SERBEST *
Dr. Murat HARPUTLUOĞLU *

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Diyabet polikliniğine, son iki yıl içerisinde başvuran 871 hasta tanımlayıcı olarak değerlendirildi. Hastalardan %37'si erkek, %63'ü kadın olup, yaş ortalaması erkeklerde 51.2 ± 20.9 yıl, kadınlarda 52.8 ± 21.2 yıldır. Hastaların 35'i Tip 1 (%4), 836'sı Tip 2 (%96) diyabetlidir. Tip 1 diyabetli hastaların ortalama hastalık süreleri 9.88 ± 8.67 yıl, Tip 2 diyabetli hastaların ortalama hastalık süreleri ise 7.07 ± 6.14 yıldır. Tip 2 diyabetli hastalardan %16'sı diyet, %13.3'ü insülin ve %70.7'si ise oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilmekteydiler. Hastaların vücut kütle indeksi ortalamaları, erkeklerde 25.8 ± 8.7 , kadınlarda ise 28.9 ± 10.6 dir. Tip 2 diyabetli hastalarda görülebilen, diyabetin geç komplikasyonları araştırıldığında, retinopati %66.6, nöropati %28.6, mikroalbuminüri %16.1, makroalbuminüri %7.4 ve aterosklerotik değişiklikler açısından hipertansiyon %40.4, hiperkolesterolemi %40.7 ve hipertrigliseridemi %36.2 oranlarında saptanmıştır. Diyetle tedavi edilenlerin %7.1'inde nöropati, %14.3'ünde mikroalbuminüri, %4.3'ünde makroalbuminüri ve %11.2'sinde retinopati; Oral antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilenlerin %16.3'ünde nöropati, %18.1'inde mikroalbuminüri, %8.2'sinde makroalbuminüri ve %59'unda retinopati; İnsülin ile tedavi edilenlerin %21.2'sinde nöropati, %7.7'sinde mikroalbuminüri, %7.7'sinde makroalbuminüri ve %63'ünde retinopati saptanmıştır. Bu veriler önümüzdeki yıllarda yapılacak hasta takiplerinin daha düzenli ve daha sistematik olması için bize yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: *Epidemiyoloji, tip 2 diabetes mellitus*

The Clinical Evaluation Of Diabetic Patients Between 1996 And 1998 In Inonu University School Of Medicine, Turgut Ozal Medical Center

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD MALATYA

Yazışma Adresi:

Dr. Alper Sevinç
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
MALATYA

Tel: 0 422 341 06 60/4303
Fax: 0 422 341 07 28
E-mail: masevinc@usa.net

⁺Bu çalışma, 10-15 Mayıs 1999 tarihleri arasında düzenlenen XXXV. Ulusal Diyabet Kongresi ve IV. Uluslararası Obezite sempozyumunda poster olarak sunulmuştur.

Eight hundred and seventy-one patients admitted to the diabetes clinic of Turgut Özal Medical Center, İnönü University for the last two years were analyzed retrospectively. Thirty-seven per cent of the patients were male and 63% were female. The average age was 51.2 ± 20.9 years in males and 52.8 ± 21.2 years in females. There were 35 (4%) type 1 and 836 (96%) type 2 diabetic patients. The average diabetes period in type 1 and type 2 diabetic patients were 9.88 ± 8.67 years and 7.07 ± 6.14 years, respectively. Type 2 diabetic patients were treated with diet (16%), insulin (13.3%), and oral antidiabetic drugs (70.7%). The average body mass index was 25.8 ± 8.7 in males and 28.9 ± 10.6 in females. The late complication rates were determined as 66.6% for retinopathy 28.6% for neuropathy, 16.1% for microalbuminuria, and 7.4% for macroalbuminuria. The rates of the atherosclerosis-related changes were 40.4% for hypertension, 40.7% for hypercholesterolemia, and 36.2% for hypertriglyceridemia. In patients treated with diet, there were 7.1% of neuropathy, 14.3% of microalbuminuria, 4.3% of macroalbuminuria, and 11.2% of retinopathy. In patients treated with oral antidiabetic drugs, there were 16.3% of neuropathy, 18.1% of microalbuminuria, 8.2% of macroalbuminuria, and 59% of retinopathy. Patients with insulin treatment had results as 21.2% of neuropathy, 7.7% of microalbuminuria, 7.7% of macroalbuminuria, and 63% of retinopathy. These data will be a guide for the regular and systematic follow-up of patients in the future.

Key words: *Epidemiology, type 2 diabetes mellitus*

Diabetes Mellitus ülkemizde sık görülen hastalıklardandır. Ülkemizde yapılan son epidemiyolojik araştırmalarda¹⁻³, diabetes mellitus prevalansının %6.1 (3/5 tanısı bilinen diyabetliler, 2/5 daha önce tanısı konmamış diyabetliler) ve glukoz tolerans bozukluğunun (IGT, impaired glucose tolerance) %6.9 oranında olduğu saptanmış olup, hasta sayısının da yaklaşık 4 milyon olduğu tahmin edilmektedir. 1997 verilerine göre dünya genelinde 3.5 milyon (%2.85) Tip 1 diyabetli, 119.2 milyon (%97.15) Tip 2 diyabetli hasta olduğu tahmin edilmektedir.⁴ Diyabetli hasta sayısının 2010'lu yıllarda yaklaşık 220 milyonu geçeceği düşünülmektedir.⁵ Tip 2 diyabet, birçok gelişmekte olan ve yeni endüstrileşmiş ülkede epidemik görünüm sergilemektedir.⁶ Diyabet, ülkemizde oldukça sık görülmesine rağmen yeterli epidemiyolojik çalışma yapılmamıştır. Diyabetli populasyonun tanımlanması, komplikasyon ve tedavi yöntemlerinin ortaya konması, ileriye yönelik hedeflerin belirlenmesinde yol göstericidir.

Diyabet polikliniğinde taranan hastalar sadece Malatya ili ve çevresindeki hastaları kapsamaktadır. Bu nedenle, bu hasta grubu diyabet sırasında gelişebilecek komplikasyonların dağılımını daha objektif ve gerçekçi olarak değerlendirmeyi sağlamaktadır. Diyabet polikliniklerinde takip edilen hastalardan elde edilen klinik ve laboratuvar bulguların istatistiksel metodlarla incelenmesi, hastaların tedavisinde ulaşılan kaliteyi değerlendirmek açısından önemlidir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar önümüzdeki yıllarda yapılacak hasta takiplerinin daha düzenli ve daha sistematik olması için bize yol gösterici olacaktır.

MATERYAL VE METOT

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Diyabet Polikliniğine, son iki yıl içerisinde başvuran 871 hasta tanımlayıcı olarak değerlendirildi. Bu hastalarda uygulanan tedavi biçimi, vücut kütle indeksi (VKİ), retinopati, nöropati, mikro ve makroalbuminüri ve aterosklerozla ilişkileri açısından hipertansiyon ve lipid profili yönünden araştırıldı.

Polikliniğimize acil başvuran hastalar diyabetin akut komplikasyonları çerçevesinde, diyabetik ayak, hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz koması ve nonketotik hiperozmolar koma, son evre böbrek hastalığı, serebrovasküler olay ve periferik damar hastalığı yönünden sınıflandırıldı. Değerlendirmelerde ortalama \pm standart sapma kullanıldı.

BULGULAR

Diyabet polikliniğinde 1996-1998 yılları arasında 871 hasta takip edilmiştir. Hastalardan %37'si erkek, %63'ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması erkeklerde 51.2 ± 20.9 yıl, kadınlarda 52.8 ± 21.2 yıldır. Hastaların 35'i Tip 1 (%4), 836'sı Tip 2 (%96) diyabetlidir. Tip 1 diyabetli hastaların ortalama hastalık süreleri 9.88 ± 8.67 yıl, Tip 2 diyabetli hastaların ortalama hastalık süreleri ise 7.07 ± 6.14 yıldır. Tip 2 diyabetli hastalardan %13.3'ü insülin, %16'sı diyet ve %70.7'si ise oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) ile tedavi edilmekte idiler. Hastaların VKİ ortalamaları, erkeklerde 25.8 ± 8.7 , kadınlarda ise 28.9 ± 10.6 olarak bulunmuştur. Tip 2 diyabetli hastalarda görülebilen, diyabetin geç komplikasyonları araştırıldığında, retinopati %66.6, nöropati %28.6, mikroalbuminüri %16.1, makroalbuminüri %7.4 ve aterosklerotik değişiklikler açısından hipertansiyon %40.4, hiperkolesterolemi %40.7 ve hipertrigliseridemi %36.2 oranlarında saptanmıştır. Hipertansiyonlu diyabet hastalarının %49.7'sine ACE inhibitörü, %13.5'ine diüretik, %11.1'ine β -blokeri, %9.0'ına kalsiyum kanal blokeri, %2.2'sine α -blokeri, ve %14.5'ine kombine antihipertansif tedavi uygulanmıştır.

Diyet ile tedavi edilenlerin %7.1'inde nöropati, %14.3'ünde mikroalbuminüri, %4.3'ünde makroalbuminüri ve %11.2'sinde retinopati, oral antidiyabetik ilaç ile tedavi edilenlerin %16.3'ünde nöropati, %18.1'inde mikroalbuminüri, %8.2'sinde makroalbuminüri ve %59'unda retinopati, insülin ile tedavi edilenlerin %21.2'sinde nöropati, %7.7'sinde mikroalbuminüri, %7.7'sinde makroalbuminüri ve %63'ünde retinopati saptanmıştır (Tablo1). Tip 2 diyabetli hastalardan nöropati saptanmamış olanlarda hastalık süresi 5.97 ± 5.62 yıl,

Tablo 1. Tip 2 diyabet tanısıyla tedavi edilen hastalarda görülen komplikasyonların dağılımı (%).

	Nöropati	Mikroalbüminüri	Makroalbüminüri	Retinopati
Diyet	7.1	14.3	4.3	11.2
OAD	16.3	18.1	8.2	59
İnsülin	21.2	7.7	7.7	63

Tablo 2. Tip 2 diyabetli hastalarda komplikasyonlara göre ortalama hastalık süreleri (yıl).

	Nöropati	Mikroalbüminüri	Makroalbüminüri	Retinopati
Komplikasyon Gelişenler	8.10 ± 6.96	7.50 ± 6.55	8.28 ± 7.60	6.93 ± 5.51
Komplikasyon Gelişmeyenler	5.97 ± 5.62	5.99 ± 5.88	5.99 ± 5.88	6.55 ± 5.73

Değerler: ortalama ± SD

nöropati gelişmiş olanlarda hastalık süresi 8.10 ± 6.96 yıl, mikroalbüminüri saptanmamış olanlarda hastalık süresi 5.99 ± 5.88 yıl, mikroalbüminüri gelişmiş olanlarda hastalık süresi 7.50 ± 6.55 yıl, makroalbüminüri gelişmiş olanlarda hastalık süresi 8.28 ± 7.60 yıl, retinopati saptanmamış olanlarda hastalık süresi 6.55 ± 5.73 yıl ve retinopati gelişmiş olanlarda hastalık süresi ise 6.93 ± 5.51 yıldır (Tablo 2).

Tip 2 diyabetli hastalardan polikliniğimize acil olarak başvuranlardan 35'inde (%4.0) non-ketotik hiperozmolar koma veya hiperglisemik durumlar (kan şekeri >600 mg/dl), 27'sinde (%3.1) diyabetik ayak, 19'unda (%2.2) hipoglisemi, 18'inde (%2.1) serebrovasküler olay (SVO), 15'inde (%1.8) diyabetik ketoasidoz, 11'inde (%1.3) son evre böbrek hastalığı, ve 8'inde (%0.9) periferik damar hastalığı komplikasyonları görülmüştür. Hipoglisemili hastaların %80'i insülinle tedavi edilmekte idiler. Diyabetik ketoasidozlu hastaların %50'si değişik yöntemlerle insülin kullanmaktayken genellikle insülin tedavisinin herhangi bir nedenle uygulanmadığı olguları kapsamaktaydı.

TARTIŞMA

Diyabet, akut ve kronik komplikasyonları ile hastanın yaşam kalitesini azaltan, sosyal ve ekonomik maliyeti yüksek toplumsal bir hastalıktır. Diyabetik hastalar, normal popülasyona göre daha sık hastaneye başvurmakta, hastanede ortalama kalış süresi daha uzun

olmakta, daha çok konsülte edilmekte ve ilaç kullanmaktadır. Bu hastalarda yaşam kalitesinin artırılması en önemli amaçlardan biridir. Bu nedenle 1989 yılında tüm Avrupa ülkeleri İtalya'da biraraya gelerek 'Saint Vincent Deklarasyonu' adı altında 10 yıllık hedefler belirlemişlerdir.⁷ Hipergliseminin tanınmasından 2 ila 18 yıl sonra, Tip 2 diyabetli hastalarda morbidite ve prematür mortaliteye neden olan komplikasyonlar başlamaktadır. Bazı hastalarda tanı sırasında da komplikasyon görülebilmektedir.⁸ Satman ve arkadaşlarının ülkemizde 23679 kişi üzerinde yaptığı çalışmada, diyabetli olguların %40'ında diyabet tanısının henüz konmamış olduğu görülmüştür.¹ Asemptomatik hastalar, mikro (nöropati, nefropati, retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlar oluştuktan sonra kliniğe başvurabilirler. Epidemiyolojik çalışmalar, hiperglisemi derecesi ve süresinin mikrovasküler (retinopati ve nefropati) ve diyabetik nöropati gibi diyabetik komplikasyonlar ile sıkı ilişkisini ortaya koymuştur.⁹⁻¹⁴ Ayrıca, hiperglisemi kontrolünün tip 1^{15,16} ve tip 2¹⁷⁻¹⁹ diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.

Hızlanmış ve ciddi ateroskleroz, bu hasta grubunda en önemli problem olup, erken yaşlarda angina pectoris, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, klodikasyon intermittent ve inme oluşturabilir. Bu komplikasyonlar ölümcül seyretmektedir.²¹⁻²⁴ Takip ettiğimiz hasta popülasyonunda ateroskleroz yönünden risk faktörleri olan hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi

yüksek oranlarda görülmüştür (%40.7 ve %36.2, sırasıyla). Hastaların %40,4'ünde ise mortalite ve morbidite açısından önemli bir risk faktörü olan hipertansiyon saptanmıştır.

Tip 2 diyabet tanısıyla hastanemizde tedavi edilen hastalarda, diyabet tedavisi (diyet, OAD, insülin) ve komplikasyonların dağılımı karşılaştırıldığında, diyetle tedavi edilen grupta nöropati, nefropati ve retinopati en az oranda saptanmıştır. Diyetle tedavi edilen hastalar henüz tanısı konmuş, yeni Tip 2 diyabetli hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle, diyabetin süresiyle ilişkili geç komplikasyonların sıklığı bu hasta grubunda daha az sıklıkta ortaya çıkmaktadır. OAD ve insülin ile tedavi edilen gruplarda retinopati yüksek oranda bulunmuştur (Tablo 1). OAD alan grupta, hastaların %80'inin hekim önerilerine rağmen diğer tedavi yöntemlerini uygulamamakta ısrarcı olan hastaların çoğunlukta olduğu görülmüştür. Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle komplikasyon başladıktan sonra insülin tedavisine geçilmektedir. Bu seçimde hekimler ve hastalar çeşitli nedenlerle (yanlış bilgilendirme, eğitim, yeterlilik, v.s) insülin tedavisine erken dönemde başlamamaktadır.

Diyabette geç komplikasyonlar irdelendiğinde, 5-10-15 yıllık hasta takiplerinde, nöropati %15 - %26 - %31, retinopati %16 - %26 - %40, nefropati %2 - %5 - %8 oranlarında bildirilmiştir.²⁵ Diyabet polikliniğinde takip edilen Tip 2 diyabetli hastalarda, nöropati oranı %28.6 ve ortalama hastalık süresi ise 8.10 ± 6.96 yıl olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız literatürdeki 10 yıllık verilerle uyumlu bulunmuştur. Nefropatili olgular %7.4 oranında saptanmış olup, ortalama hastalık süresi 8.28 ± 7.60 yıl olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlarımız literatürdeki 10 yıllık verilerden daha yüksek olarak bulunmuştur. Mikroalbuminüri döneminde diyetle tedavi edilen yada OAD kullanan hastaların insülin tedavisine karşı isteksiz olmaları, bu sonuçlarda önemli bir rol oynamaktadır. Retinopati hastalarımızın %66.6'sında saptanmış olup, ortalama hastalık süresi 6.93 ± 5.51 yıl idi (Tablo 2). Sonuçlarımız literatürdeki 10 yıllık verilerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Diya-

betin geç tanınmış olması ve tedavinin geç başlaması, yada olguların bir kısmında sağlık kuruluşlarında diyabetli hastaların tedavisinde, diyabet konusunda deneyimli sağlık ekibinin olmamasından kaynaklanan yetersizlikler söz konusu olmaktadır.

Diyabetik ayak enfeksiyonları hastaneye uzun süreli yatış gerektiren nedenlerin başında gelmektedir. İngiltere' de 6000 diyabetik hasta üzerinde yapılan çalışmada %2 oranında diyabetik ayak lezyonu saptanmıştır.²⁶ 871 hastadan oluşan serimizde 2 yıl içerisinde 27 (%3.1) diyabetik ayak vakası görülmüştür. Saint Vincent Deklarasyonu doğrultusunda bu hasta grubuna, amputasyonların önlenmesi veya azaltılması açısından özel önem vermeye rağmen hastane koşullarının diyabetik ayaklı hasta grubuna uygun yaklaşımı engellemesi, sonuçlardaki başarımızı azaltmaktadır.

Hipertansiyonun SVO'daki rolü bilinmekle birlikte, kardiyovasküler mortalite ve morbidite ve nefropatinin etiyolojisi ve prognozundaki rolü nedeniyle de, hipertansiyon takibi ve tedavisi önem kazanmaktadır. Polikliniğimizde hipertansiyon tedavisi ve eğitimine büyük önem verilmektedir. Hipertansiyon nedeniyle hastaların bir çoğu, başka bölümlere ve hipertansiyon kliniklerine başvurmakta olup, sonuçta hipertansiyon tedavisindeki inisiyatif polikliniğimizden çıkmaktadır. Polikliniğimizde mortalite ve morbiditeyi önleme açısından önde gelen ilaç grupları olarak diüretik ve β -bloker kullanımı öncelikli iken, astalarda kullanılan antihipertansif ilaçların istatistiksel dağılımı bu görüşü yansıtmamaktadır.

Tip 2 diyabetli hastalarda, hekimlerimiz tarafından bilimsel verilere dayanmayan kademeli tedavi şekli (diyet→OAD→insülin) uygulandığından komplikasyonlar insülin alan grupta daha yoğun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hiperglisemi kontrolü oral antidiyabetik ilaçlarla başarılı olmayan henüz komplikasyon gelişmemiş %9.1 hastada, insülin tedavisi uygulanmak istenmesine rağmen, hastaların bu tedavi biçimine karşı olan güvensizlikleri ve endişeleri nedeniyle insülin tedavisi gerçekleşmemiştir. Oysa 1993'de yayımlanan DCCT (Diabetic

Control and Complications Trial) çalışmasında, Tip 1 diyabetli hastalarda komplikasyonların gelişimini ve ilerlemesini engellemede yoğun insülin tedavisinin yararları açıkça ortaya konmuştur.¹³

SONUÇ

Diyabetin erken tanınması ve tedavi edilmeyen diyabetlilerde ortaya çıkabilecek erken ve geç komplikasyonların önlenmesi yönünden hekimler ve hastalar aydınlatılmalıdır. Diyabetin olası komplikasyonlarının geç dönemde ortaya çıkması, hastaların daha düzenli tıpsal denetim altında tutulmasıyla önlenmeye çalışılmalıdır. Hastanelerde diyabetli hastaların tıpsal denetimi bu konuda deneyimli hekimlerin desteklenmesi ve çalışma koşullarının iyileştirilmesiyle optimal düzeye getirilmelidir. Tip 2 diyabette tedavi seçenekleri yeniden gözden geçirilmelidir. Hastalar insülin tedavisi için cesaretlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Satman İ, Yılmaz T, Bastar İ et al. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First Step Data Results. 58th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Chicago, Illinois. 13-16 June 1998. Diabetes 47: A384-1480.
2. Satman İ, Yılmaz T, Uygur S et al. Comparison of ADA vs Who Criteria in High Risk Individuals Identified in a Recent Survey. 59th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, California, San Diego. 19-22 June 1999. Diabetes 48: A391-1728.
3. Satman İ, Yılmaz T and The Turkish Diabetes Epidemiology Group. Glucose Tolerance and Its Relation to Reproductive Life Characteristics in Female Population of Turkey. 35th Annual Meeting of the EASD, Brussels, Belgium. 28 September-2 October 1999. Diabetologia 42 (Suppl. 1): A106-390.
4. de Courten M, Bennett PH, Tuomilehto J, Zimmet PZ. Epidemiology of NIDDM in Non-Europids. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA (eds). International textbook of diabetes mellitus. 2nd edn. Wiley, Chichester 1997: 143-70.
5. McCarty D, Amos A, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. Diabet Med 1997; 14 [Suppl 5]: S1-S85.
6. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Diabetes Care 1995; 18: 1050-64.
7. Diabetes Care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. Diabetic Med 1990; 7 (4): 360.
8. Foster WD. Diabetes Mellitus. In: Fauci AS, Braunwald EB, Isselbacher KJ et al (eds). Harrison's principles of Internal Medicine. 14th edition. New York: McGraw Hill 1998: 2074.
9. World Health Organization Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus. Technical Report Series WHO Geneva, 1994; No:844.
10. The World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. Diabetologia 1985; 28 [Suppl]: 615-40.
11. Zimmet P, Dowse G, Finch C, Serjeantson S, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM-lessons from the South Pacific. Diabetes Metab Rev 1990; 6: 91-124.
12. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992; 15: 815-9.
13. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. Diabetologia 1991; 34: 356-61.
14. Nathan DM. Long term complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 328: 1676-85.
15. Diabetic Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
16. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. New Engl J Med 1993; 329: 304-9.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII Study design, progress and performance. Diabetologia 1991; 34: 877-90.
18. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28: 103-17.
19. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-53.
20. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). BMJ 1998; 317: 703-13.
21. Büyükdevrim S. Diabetes Mellitus. In: Atamer T, Kaysı A (ed). İç Hastalıklar. İstanbul: Nobel Kitabevi 1992; 1: 190-206.
22. Sherwin RS. Diabetes Mellitus. In: Bennet JC, Plum F (eds). Cecil's Textbook of Medicine, 20th ed, Philadelphia: WB Saunders 1996: 1258 - 77.
23. Kutlu M. Tip 2 Diyabet Mellitus tedavisi. In: Aral Y, Ünüvar N (ed). Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarında Temel Tedavi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1998: 255-75.
24. Karam JH. Diabetes Mellitus and hypoglycemia. In: Tierney L, McPhee SJ, Papadakis MA (eds). Current medical diagnosis and treatment, 33rd ed. Norwalk: Lange Medical Publications 1994: 977-1008.
25. Andrzej SK, Warram JH. Epidemiology of late complications of Diabetes. In: Joslin's Diabetes Mellitus, 13th ed. 1994: 605-30.
26. Levin ME. Foot lesions in patients with diabetes mellitus. Chronic complications of Diabetes. Endoc Metab NA Clin 1996; 25 (2): 447-62.