

Rehber

Diabetes Mellitus İçin Birinci Basamak Kullanımına Yönelik Kanıta Dayalı Bir Rehber Çalışması

An Evidence Based Guideline For Diabetes Mellitus For Primary Care

Mehmet UĞURLU¹, Yusuf ÜSTÜ², Aylin Baydar ARTANTAŞ³

¹ Doç. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

² Doç. Dr., Eğitim Görevlisi, Ankara Atatürk EAH Aile Hekimliği Kliniği

³ Uzm. Dr., Başasistan, Ankara Atatürk EAH Aile Hekimliği Kliniği

Özet

Diabetes Mellitus (DM); insülin sekresyon defekti ve anormal glukoz metabolizması ile tanımlanan, metabolik bozuklukların yol açtığı ilerleyici bir hastalıktır. Yüksek prevalansı (% 7) nedeniyle birinci basamakta en sık karşılaşılan hastalıklardandır.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, Birinci basamak, Rehber

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a progressive disorder which is defined as the deficiency in insulin secretion and abnormal glucose metabolism and is caused by metabolic incompatibilities. DM is one of the most commonly encountered diseases in primary care, according to the high prevalence rates (% 7).

Keywords: Diabetes Mellitus, Primary Care, Guideline

Tanım

DM, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insüline karşı doku cevabının mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbohidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. American Diabetes Association (ADA) 'ya göre, Tip 1, Tip 2, gestasyonel ve diğer spesifik tipler olarak sınıflandırılmaktadır. Tip 1 DM de mutlak insülin eksikliği varken, Tip 2 DM de insülin rezistansı ve rölatif bir insülin eksikliği vardır.1, , Diyabetik popülasyonun %10-20'si Tip 1 DM, %80-90'nı ise Tip 2 DM'dir.

Etyoloji ve Risk Faktörleri

Genetik faktörler ve çevresel etkiler rol oynar. Enfeksiyon ajanları suçlanmaktadır.

Klinik Bulgular

Hiperglisemi semptomları: Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen de polifaji ve görme bozukluğudur. Akut, yaşamı tehdit edici sonuçları: Diyabetik ketoasidoz (DKA) (Tip 1'de sık), nonketotik hiperosmolar sendromdur (Tip 2 'de sık).

Ada Kriterleri1.

Semptomatik hiperglisemi + Rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dl => DM

veya

AKŞ ≥ 126 mg/dl => DM(≥ 126 mg/dl Geçici diabet tanısı (ikinci bir ölçümle doğrulanmalıdır)

veya

Oral glikoz tolerans testi (OGTT) nde 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl => DM

• AKŞ (en az 8 saatlik açlığı takiben) normalde ≤ 100 mg/dl olmalı,

100-126 mg/dl arası, bozulmuş açlık plazma glukozu olarak adlandırılır.

• OGTT 2. saat değeri ≤ 140 mg/dl ise normal

140-200 mg/dl ise bozulmuş OGTT olarak adlandırılır.

≥ 200 mg/dl ise diyabet tanısı (ikinci bir ölçümle doğrulanmalı)

Gebelikte DM tarama testi olarak 24 ve 28. haftaları arasında 50 gr oral glukoz yüklemesinden 1 saat sonra plazma glukoz ölçümü kullanılmaktadır. 1 saat sonra 130 mg/dl'yi geçen değerler bulunursa 100 gram glukoz ile 3 saatlik OGTT yapılır:

100 gr glukoz yükleme;

mg/dl

Açlık	95
1.saat	180
2.saat	155
3.saat	140

İki değer bu sınırlar üzerinde olması, gestasyonel DM tanısı koydurur .

• Tip I DM'de anti-GAD (glutamik asit dekarboksilaz) tanıda en hassas olmak üzere, ICA (adacık hücre otoantikörleri), IAA(insülin otoantikörleri) değerlerine bakılır . Bu otoantikörlerin bir veya birkaçı, açlık hiperglisemisi ilk olarak saptandığında % 85-90 hastada mevcuttur. Bu hastalar akut metabolik semptomlar (DKA gibi) ile başvurabilirler .

Ayırıcı tanı

• Nadir olmasına rağmen, genç yaş, ailesel öykü olmaması, tedaviye yeterince cevap alınmaması ve klinik olarak farklı bulguların olması durumunda sekonder nedenlerin akılda tutulması gerekir.

Prognoz

• Tamamen kan glüköz regülasyonu ile ilişkilidir.

Primer koruma

• Yaşam tarzı (obezite, fiziksel aktivite azlığı ve stres) DM ile direkt ilişkilidir. Bunlardan kaçınmak için danışmanlık önemlidir1, .

• Risk faktörleri (akrabalarda DM öyküsü, obezite, gestasyonel DM öyküsü, bozulmuş açlık glükozu/ bozulmuş glüköz toleransı öyküsü v.b.) yok ise açlık kan şekeri(AKŞ) bakılması yeterlidir.

Sekonder koruma

• Mikrovasküler (nefropati, nöropati, retinopati),
• Makrovasküler (stroke, beyinde kanama, miyokard infarktüsü, iskemik bacak, periferik vasküler hastalık),

Hedef kan şekere ulaşarak kronik komplikasyonlarından koruma önemlidir.

Tedavi

DM tedavisinde amaç, semptomatik hiperglisemiyi önleyip, hastaların yaşam standartlarının korunması ve kronik komplikasyonların en alt düzeye indirilmesidir1. Tedavi diyabetin tipine göre ayarlanmalıdır.

• **Nonfarmakolojik:** Eğitim, diyet, egzersiz.

Sigara içiliyorsa, bırakılması için danışmanlık verilmelidir.

• **Farmakolojik**

• **İlaçların birbirlerine açık üstünlüğü gösterilmemiştir.**

Oral Antidiyabetikler(OAD)

1. İnsülin salgılatıcı ilaçlar

Sulfonilüreler (SÜ) (Ucuz): Chlorpropamide 250mg 2x1 veya Glibenclamide 3,5-5mg 2x2 veya Glibornuride 25 mg 3x1 veya Gliclazid 30-80 mg 2x2 veya Glimepiride 1-2-3 mg 2x1 veya Glipizide 5-10 mg 2x1 veya Glycuidon 30 mg 2x2 'ye kadar çıkılabilir. Aç alınır.

Meglitinidler: Nateglinid 120 mg 3x1, veya Repaglinid 0.5-1-2 mg 3x1 yemeklerden önce alınır.

2. İnsüline duyarlılığı artıran ilaçlar

Biguanidler: Metformin 500 mg günde 1 veya 2 kez veya 850 mg günde bir kez ile başlanır. 1 hafta sonra gastrointestinal yan etki olmazsa günde 2x850 mg veya 2x1000 mg, tok veya yemeklerle birlikte alınır. Mümkünse gastrointestinal yan etki yapmayan dozda devam edilmelidir.

Glitazon: Pioglitazone 15-30-45 mg, 45 mg'a kadar yemeklerle birlikte alınır.

3. Glüköz emilimini azaltan ilaçlar

α -glükozidaz inhibitörleri: Acarboz 50-100 mg 3x1, yemeğin ilk lokmasıyla birlikte çiğnenmelidir.

4. İncretinler

İncretin mimetikler: Glucagon like peptide-1(GLP-1): Exenatide; günde 2x5-10 mcg, sabah ve akşam yemeğinden 1 saat önce sc yapılmalı, Liraglutide : 0.6 mg sc ile başlanır. Haftalık artışlarla 1.8 mg' a kadar çıkılabilir.

Dipeptidil peptidaz(DPP)-4 inhibitörleri: Sitagliptin; 100 mg 1x1, Saxagliptin : 2.5 - 5 mg,1x1, Linagliptin : 5 mg 1x1 kullanılır.

Tip 2 DM Tedavisi

Glisemik kontrolde uzun süreli düzelmelerin sağlanması, mikro-

vasküler komplikasyon riskini azaltır . AKŞ >126 mg/dl, HbA1c >%7 => Diyet (kompleks karbonhidrat, 3ana öğün+3 ara öğün şeklinde, fazla kilolu ise önceki aldığı kaloriden 500 kkal daha az, bol sıvı tüketilmelidir (2- 3 L/ gün) + Egzersiz (günde 45 dakika tempolu yürüyüş, kısa sürelerle başlanılmalı, giderek süre artırılmalıdır. Egzersize yemeklerden en az 1,5-2 saat sonra başlanmalıdır. İnsülin kullananlar egzersizden önce bir ara öğün almalıdırlar)+ Eğitim.

4-8 hafta sonra kontrol, hedefe ulaşırsa aynen devam edilir.

Hedefe ulaşılmadıysa veya başlangıçta AKŞ: 200-300 mg/dl ise ilk tercih Metformin (ALTIN STANDART) tercih edilir (Periferik insülin direncini ortadan kaldırır).

4 hafta sonra kontrol, hedefe ulaşılmadıysa; Metformin yanına diğer OAD eklenir.

* Sulfonilüre AKŞ'ne, Meglitinid veya Akarboz tokluk kan şekere (TKŞ) etki eder.

Dikkat: AKŞ 126 mg/dl, HbA1c %7 ↑ iken;

KCFT normale üre ve kreatinine bakılır;

Sınırdaysa Meglitinid kullanılır, SÜ, Metformin kullanılmaz.

*KCFT, 2-2.5 kat artmışsa, direkt insülin başlanır.

AKŞ 300 mg/dl ↑ ise 4' lü insülinle tedaviye başlanır (saatler: 06-12-18 Regüler İnsülin (Rİ), 24 Nötral Protamin Hagedorn (NPH). Pankreastan 1 gün boyunca 20 Ü insülin salınır. Eğer günlük 20 Ü ↓ insülin ihtiyacı görülürse OAD' lere geçilebilir.

4-8 haftalık tedavi sonucunda;

1. Başarılı olunmuşsa tedaviye devam edilir.

2. Başarısız olunmuşsa, aşağıdaki kombinasyonlar yapılabilir;

Metformin ve Bazal İnsülin(yetersiz ise yoğun insülin),

2. sıradaki seçenek olarak:

Metformin ve Sülfonilüre ve/veya Akarboz ve/veya Pioglitazon

Metformin ve Metglinid ve/veya Akarboz

İnkretinlerde eklenebilir.

Aynı grup ilaç (örneğin; iki sekretogog (Sülfonilüre, Metglinid) birlikte verilmez)

İnsülin tüm OAD'ler ile kombine edilebilir.

Asetilsalisilik asit, 1x75-150 mg/gün önerilmektedir.

OAD' lerin Etkileri

1. Metformin. Hepatik glukoz üretimini, barsaktan glukoz emilimini ve periferik direnci azaltır. Nondiabetiklerde kan şekeri düşürmez, diabetiklerde hipoglisemi yapmaz. SÜ ile

kombine edildiğinde, SÜ'nin etkisini artırır. Anoreksiktir. Yan etkilerin çoğu CİS ile ilgili olup %30 hastada görülür. Karaciğer fonksiyonun bozukluğu, kronik renal yetersizlik, claudicatio, gebelik, unstable angina'da ve 80 yaş üzerinde kontrendikedir. Tip 2 diyabetli çocuklarda kullanımı onaylanmış tek oral ajandır.

2. Sülfonilüreler. İnsülin sekresyonunu arttırırlar. Bu yüzden Tip I DM'da verilmez (çünkü Tip I'de insülin rezervi yoktur). En sık ve ciddi yan etkisi hipoglisemidir . Kilo alımına neden olur. Gebelik ve renal yetmezlikte kontrendikedir. Hipogliseminin önlenmesi için, 70 yaş ↑ hastaya verirken dikkatli olunmalıdır (Glipizid, 70 yaş üstündekilerde kontrendikedir), En düşük dozla başlanılır, diüretik, β-Blokerler ve Asetil salisilik asit ile etkileşir.

3. Akarboz. İnce barsakta glikozidazları (laktaz, galaktaz) inhibe eder; tüm polisakkaridlerin monosakkaridlere dönüşümünü inhibe eder. Laktoz intoleransı varsa, şişkinlik yapar. Gebelikte kontrendikedir .

4. Meglitinidler. İnsülin sekrete ettirirler ve TKŞ üzerine belirgin etkilidirler. Monoterapi veya Metforminle kombine terapi olarak kullanılabilirler.

5. Thiazolidinedionlar. Hücre nükleusundaki PPAR-gama üzerinden etki edip insülin direncini, karaciğer glukoz üretimini azaltır . Metformin, SÜ ve insülinle kombine edilebilir. Hipoglisemi yapmaz. Kalp yetmezliğinde(Class 3 ve 4) kontrendikedir.

6. İnkretinler. İki majör inkretin mevcuttur . Uzun dönem etkinliği henüz kanıtlanmamıştır, pahalıdır.

İnkretin mimetikler: GLP-1 benzeri etkileri vardır .

DPP-4 inhibitörleri: Endojen GLP-1 düzeyini artırır. Açlık ve tokluk kan şekeri düşürür, kilo artışı olmaz, hipoglisemi az görülür. Böbrek yetmezliğinde doz ayarı yapılmalıdır.

İnsülin Tedavisi

İnsülin Tedavisine Ne Zaman Başlanmalı?

- Tip 1 DM'de,
- Gebelikte,
- Üçlü OAD maksimum dozuna rağmen KŞ ve HbA1c hala yüksekse,
- Araya akut enfeksiyon, yaralanma, stres vs. girdiyse,
- Aynı anda ketonüri veya ketonemi varsa,
- Kontrolsüz kilo kaybı varsa,
- Cerrahiye giderken, perioperatif dönemde,
- Mikro ve makrovasküler komplikasyon varsa,
- Renal ve hepatik yetmezlik varsa,
- OAD' lere bağlı allerji veya ciddi reaksiyonlar varsa insülin başlanmadır.

İnsülinler: İnsan insülini (Rİ, NPH İnsülin) ve insülin analoglarını (insülin lispro, insülin aspart, insülin glarjin, insülin detemir) içermektedir.

• Oral ajanlar devam ederken insülin eklenmesi: Gece yatarken veya akşam yemeği öncesi tek doz (20 üniteyi geçmeyecek şekilde) NPH insülin eklenir.

• Oral ajanları kesip insüline geçme: Uygulamalı eğitimi takiben 0.2-0.5 Ü/kg hesabıyla 2/3'ü sabah 1/3'ü akşam verilecek şekilde % 30'luk mikst (karışım) form (postprandial insülin salınımını taklit eden dozdur) sabah ve akşam öğünlerinden 30 dk önce uygulanır. Eğer hipoglisemi riski var ise (yaşlı hastalar) mikst yerine NPH uygulanabilir. Doz 3-4 gün arayla 2-4 Ü arttırılır. Başlangıçta kan şekeri günlük(06.00, 12.00, 14.30, 17.30, 03.00) takip edilmelidir.

Hastanın kendi takipleri

Haftada en az 1 gün, günde 4 kez merdiven usulü (farklı saatlerde, örneğin; 06.00, 14.30, 17.30, 03.00) bakılabilir.

Hipoglisemide (öğün atlamak, kusma veya ishal, aşırı derecede egzersiz yapmak, gereğinden çok insülin ya da fazladan tablet almak vs.) tedavi: Hastanın bilinci açık ise, oral 2-3 adet suda eritilmiş küçük kesme şeker verilir. Bilinç kapalı ise: 50 ml % 50 dekstroz veya 100-150 ml %30, % 20 dekstroz takılarak sevk edilir.

OAD'ye bağlı hipoglisemisi olan hastaları mutlaka ileri tetkik ve tedavi ayarı için acile sevk etmeliyiz.

DM'de Hipertansiyon (HT)

Hedef tansiyon arteryel (T.A.) < 130/80 mmHg' dir. ACE inhibitörleri ilk tercih olmalıdır (mikroalbuminüriyi ve nefropatinin ilerlemesini yavaşlatır). Tiyazid diüretik düşük doz eklenebilir. Diüretik olarak indapamid de tercih edilebilir. Sonrasında sırasıyla Ca kanal blokerleri, β blokerler (koroner arter hastalığıda var ise), Alfa-1 bloker (dislipidemi ya da benign prostat hiperplazisinde var ise), Angiotensin reseptör blokerleri ARB (ACE inhibitörleri tolere edilmedi ise) başlanabilir.

DM'de Hiperlipidemil (HL)

Sekonder nedenler (hipotiroidi, nefrotik sendrom, karaciğer hastalığı, Cushing Sendromu, steroid kullanımı) hatırd tutulmalıdır.

LDL > 100, total kolesterol > 200, Trigliserid (TG) > 150 => Yaşam tarzı değişikliği(diyet ve egzersiz)

Diyet: 2-6 ay süreyle uygulanır.

Bunlara rağmen yüksek ise; ilaç tedavisi (statinler) verilir. 4 hafta sonra KCFT kontrolü, 6 hafta arayla 2 kez LDL takibi yapılır.

Tedaviye rağmen TG 200'ün üzerinde seyrederse fibratlar (Gemfibrozil, Fenofibrat) eklenebilir.

• KC ve böbrek fonksiyon bozukluklarında statin verilmez!

• Tedavi ömür boyu sürmelidir.

Diyabetik Ayak

En çok korkulan komplikasyonlarından biridir. Yaşam kalitesini kötüleştirir, ağır iş gücü kayıplarına ve organ kayıplarına neden olur. Önlemek için ayak bakımı düzgün bir şekilde yapılmalıdır. Ayaklar her gün en az bir kez yıkanmalı ve yumuşak bir havlu ile kurulmalıdır. Çorapsız ayakkabı giyilmemelidir. Yumuşak deriden, rahat, vurmayan, sıkımayan ayakkabı giyilmeli, ayakkabı giyilmeden önce içi yabancı cisim açısından kontrol edilmelidir. Ayaklar çok sıcak ve soğuktan korunmalıdır. Tırnaklar düz kesilmelidir.

Aşılama

Yılda bir grip aşısı yapılmalıdır. Hayatları boyunca en az bir defa pnömokok aşısı yapılmalıdır. Tekrarı 5 yılda birdir.

Tedavide Hedefler¹:

Hipoglisemi yapmaksızın normale yakın değerlerde plazma glukozunu idame ettirmektir.

AKŞ:	< 110 mg /dl
TKŞ (2. saat)	< 140 mg/dl
HbA1c	< % 6,5
LDL-K	< 100 mg/dl
Total kolesterol	< 200 mg/dl
TG	< 150 mg/dl
T.A.	< 130/80 mmHg (Nefropati varsa 120/80↓)
Vücut kitle indeksi	< 25 kg/m ²

Gebede hedefler:

	Kan şekeri(mg/dl)
Açlık	95
1.saat	130
2.saat	120
HbA1c	< %5,5

Diyet, egzersiz ve KŞ takibi ile takip edilir. Sadece diyet (30 kkal/kg olarak hesaplanır, ancak 1800 kkal altına inilmez) ile gebelerin büyük kısmında hedef değerlere ulaşılır. Bu değerlere diyet ile 10 günde ulaşılabilir ise insüline geçiş için sevk edilir. İnsülin tedavisine başlamak için hedef değerler AKŞ>105 mg/dl, 1. saat TKŞ>155 mg/dl ve 2. saat TKŞ>130 mg/dl şeklindedir. Doğum sonrası KŞ genellikle normal seyreder.

Maternal glisemi doğumdan 6 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir.

DM Tedavisinde Sık Yapılan Yanlışlar

- Erken OAD başlamak (hipoglisemi riski) (4-8 hafta diyetle regüle olması beklenmeli)
- 2 farklı SÜ vermek
- OAD'leri toksik dozda kullanmak
- Hipoglisemi gelişen durumlarda üre, kreatinin bakılmaması
- İnsüline zamanında geçmemek

- Statin için erken karar vermek
- Uygun şekilde başlanmışsa statini kesmek
- HT'de çoklu tedaviden kaçınmak
- ACE ve ARB inhibitörlerini kombine etmek.

Hasta eğitimi

- Hasta vizitlerinde, kan şekeri regülasyonu, diyet, egzersiz, ayak bakımı hatırlatılır.
 - Tüm hastaların, DM'li diğer hastalar ile çeşitli dernekler, gruplar vasıtası ile buluşmaları teşvik edilmelidir.
- İzleme

DM' li hastanın vizitleri

- 3 ayda 1 kez kontrol (kan şekeri regüle ise),
- Yılda 1 kez fizik muayene, ayak muayenesi,
- Yılda 1 kez göz dibi muayenesi,
- **Laboratuvar.** Haftada 1 gün, 4 kez kan şekeri(KŞ) kendi ölçümü, Hba1c(en az yılda 2 kez), mikroalbuminüri (yoksa yılda 1, varsa yılda 2 kez); üre, kreatinin; lipid profili(yılda 1 kez); Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT); Tam idrar tetkiki(TİT); EKG (yıllık) yapılmalıdır.

Aile hekimi ve DM

- DM, ilk tanısı ve takipleri birinci basamakta yapılmalıdır. Ciddi hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz saptaması halinde, hastanın kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi için, gecikmeksizin DM tedavisinde uzmanlaşmış bir merkeze sevk edilmelidir.
- İlgili uzmanının detaylı geri bildirimini, aile hekiminin hastayı takibini kolaylaştıracaktır.

Kaynaklar

1. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2011. http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement_1/S11.full
2. Banerji M,Lebovitz H:Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM.Diabetes,1989; 38:784-792.
3. Turner RC,Holman RR,Matthews D. et al.:Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes :estimation of their relatives contribution by feedback analysis from basal plasma

insulin and glucose concentrations. Metabolism 1979;28:1086-1096.

4. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care January 2009 vol. 32 no. Supplement 1 S62-S67.
5. Baekkeskov S,Neilsen JH,Marnier B,Bilde T,Ludvigsson J,Lernmark A:Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins.Nature1982; 298:167-169.
6. Myers MA,Rabin DU,RowleyMJ:Pancreatic islet cell cytoplasmic antibody in diabetes is represented by antibodies to isletcell antigen 512 and glutamic acid decarboxylase.Diabetes ,1995;44:1290-1295
7. Atkinson MA,MacLaren NK:The pathogenesis of insülin dependent diabetes.N. Engl.J.Med. 1994;331:1428-1436.
8. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344:1343-1348.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA,et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1577-1589.
10. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes:A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32:193-199.
11. Rotella CM, Monami M, Mannucci E. Metformin beyond diabetes:new life for an old drug. Curr Diabetes Rev 2006;2: 307-315,
12. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes, Lancet 1998;352:837-853.
13. Lebovitz HE. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 4. Ed. Virginia, Port City Press, 2004;192-197.
14. Staels B, Fruchart JC. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. Diabetes 2005;54:2460-2470.
15. Gromada J, Rorsman P. Horm Metab Res. 2004;36:822-829.
16. DeFronzo R.A, Ratner E R, Han J, et al..Effects of exenatide on glycemic control and weight over 30 weeks in metformine treated patients with type 2 diabetes. Diabetes care .2005;28:1092-1100.
17. Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1575-1585.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Yusuf ÜSTÜ,

Ankara Atatürk EAH Aile Hekimliği Kliniği Eğitim Görevlisi

e-posta: dryustu@gmail.com