

Glimepid ve Gliklazid Kullanan Diyabetik Hastalarda Metabolik Bulguların Değerlendirilmesi

Evaluation of Metabolic Findings in Diabetic Patients Using Glimepiride and Gliclazide

Gülseren Oktay¹, Muhammet Oktay²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tokat

²Tokat Merkez Bağlar Aile Sağlığı Merkezi, Tokat

Yazışma adresi: Gülseren Oktay, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Kaleardı Mahallesi Muhittin Fisunoğlu Caddesi Ali Şevki EREK Yerleşkesi Tıp Fakültesi-Merkez/TOKAT Email: drgoktay@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.08.2013

Kabul tarihi / Accepted: 25.03.2015

7.Aile Hekimliği Güz Okulunda Poster Bildirisi Olarak Yayınlanmıştır.

Öz

Amaç: Diyabetes Mellitus (DM) çeşitli klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreden, birçok sistemi etkileyebilen kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tip 2 diyabet, tüm vakaların %80-90'ını oluşturur. Tip 2 DM tedavisinde çeşitli oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar kullanılır. Bu çalışmada, ikinci jenerasyon sülfonilüre grubundan olan gliklazid ve glimepid kullanan hasta gruplarının kendi içinde ve birbirleri arasındaki metabolik kontrol parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

Metod: Bu çalışma; Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastane'sinde 2007-2008 tarihleri arasında tip 2 DM tanılı 184 hasta üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Hastalar gliklazid ve glimepid kullanımlarına göre ayrıldı. Yaş, cinsiyetleri kaydedildi ve insülin-ek oral antidiyabetik kullanıp kullanmadıkları soruldu. Üç ay arayla hastalar iki kez değerlendirildi. Her iki değerlendirmede de kilo, vücut kitle indeksi, açlık kan glukozu (AKG), HbA1c düzeyi, lipid profili, arteriyel kan basıncı, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeyine bakıldı, hipoglisemi öyküsü sorgulanarak kaydedildi.

Bulgular: AKG ortalamasında istenilen hedeflere her iki grup içinde ulaşılamadı. Her iki grupta da 3. ayın sonunda ADA (American Diyabetes Association)'nın belirlediği %7.0'lık HbA1C düzeyine ulaşıldı. Karşılaştırılan diğer metabolik kontrol parametreleri arasında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada gliklazid kullanan grupta 3 aylık takip sonunda AKG ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmış olsa da istenilen hedeflere sayıca az olan glimepid kullanan grup gibi ulaşılamamış gözükmektedir. Glimepid kullanan grupta 3 aylık takip sonunda HbA1c ortalaması açısından gliklazid grubunun aksine istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmasa da istenilen HbA1C hedefine ulaşılmış gözükmektedir. Sonuç olarak tip 2 DM tedavisinde her iki ilacın da OAD olarak birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, Gliklazid, Glukoz metabolizma bozukluğu.

Abstract

Backgrounds: Diabetes mellitus which proceeds with various clinical and biochemical symptoms is a chronic metabolic disease that can affect many systems. Types 2 diabetes constitute 80 to 90% of all cases. Various oral antidiabetic drugs can be used in the treatment of type 2 diabetes. In this study, two patients' groups using glimepiride and gliclazide which are from second generation sulfonylurea group were included and metabolic parameters were compared within and between the groups.

Methods: This study is conducted on 184 patients who were diagnosed Types 2 diabetes mellitus in Şişli Etfal education and reseach hospital between 2007-2008. Patients were seperated according to usage of gliclazide or glimepride. Ages and genders of the patients were viewed. Taking insülin and taking oral antidiabetic with insulin were asked. Patients were evaluated twice in three months period. Body weight, body mass index, fasting blood glucose, HBA1c levels, lipid profile, arterial blood pressure, the 24 hour urine levels of microalbuminuria were analyzed in both of the evaluations, a history of hypoglycemia were also noted.

Results: The desired goals in average fasting blood glucose can not be reached in both of the groups. After three months the level of 7.0% HBA1C, determined by the ADA criteria, has been reached in the groups. There were no significant differences between the two groups according to the other metabolic control parameters.

Conclusions: In this study, it is understood that the effects of taking glimepid or gliclazid to the regulation of blood glucose are similar, and at the end of the 3-months follow up, there is no difference between the two groups in achieving the desired target of HBA1C. It is appeared that both of the drugs have no any dominance as an oral antidiabetic in the treatment of the type 2 DM to each other.

Key Words: Diabetes Mellitus, Gliclazide, Glucose metabolic disorder.

Giriş

Diabetes mellitus (DM), genetik, çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkileşimi nedeniyle insülin salgılanması, insülin etkisi veya her ikisinde oluşmuş defektlerden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır (1).

Yaşam tarzındaki değişikliklerle birlikte fiziksel inaktivite ve artan obezite ile birlikte diyabet prevalansı engellenemeyen bir şekilde yıllar içerisinde artış göstermiştir. 2000 yılında 171 milyon olan diyabetli insan sayısı 2007 yılında 246 milyon olmuştur (2). 2013 yılına gelindiğinde ise bu sayı 382 milyon ulaşmış ve bu sayının 2035

yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (3). Türkiye' de ise diyabet prevalansı %13.7 olarak bulunmuştur (4).

Geçmişte 'insüline bağımlı olmayan diyabet', 'erişkin diyabet' veya 'tip II diyabet' olarak da isimlendirilen tip 2 diabetes mellitus tüm diyabet olgularının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır ve en yaygın görülen diyabet formudur (5). Tüm dünyada toplumun %5-10'u tip 2 diyabetlidir (3). Patogeneğinde insülin rezistansı ve insülin sekresyonunda bozulmanın birlikteliği rol oynar.

Sülfonilüreler pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonunu artırarak etki gösterirler ve 50 yıldan fazla süredir DM tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Esas etkileri açlık hiperglisemisini düşürmektir. Sülfonilüreler birinci ve ikinci jenerasyon sülfonilüreler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. İkinci jenerasyon sülfonilüreler (gliburid, glipizid, glimepid, gliklazid) 1.jenerasyon sülfonilürelere göre daha potent ve muhtemelen daha güvenlidir (6). Sülfonilürelerin; absorpsiyon, metabolizma ve eliminasyonları farklılık gösterir. Absorpsiyon oranı hem preparatlara göre, hem de hastadan hastaya farklılık gösterir. Genellikle karaciğerden metabolize edilirler. Birinci jenerasyon sülfonilüreler idrarla, ikinci jenerasyon sülfonilüreler hem idrar hem de fekal yolla atılırlar. Birinci jenerasyon sülfonilüreler plazma proteinlerine iyonik olarak bağlanırlar. Bu nedenle warfarin, sulfonamid ve salisilat gibi ilaçlarla etkileşimi söz konusudur (7). İkinci jenerasyon sülfonilüreler ise plazma proteinlerine noniyonik olarak bağlanırlar ve daha potenttirler, ilaç etkileşimleri ise minimaldir. Sülfonilüreler genel olarak yemekten yarım saat önce alınmalıdır.

Sulfonilüreler karaciğerden metabolize edildikleri için orta-ciddi karaciğer yetmezliğinde kontrendikedirler. Sülfonilürelerin en belirgin yan etkileri hipoglisemi ve kilo alımıdır (8). Şiddetli hipoglisemi gelişmeye meyilli hastalarda (65 yaş üzeri olanlar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları olanlar, kalp yetersizliği olanlar, sülfonilürenin etkisini artıran veya bizzat kendisi hipoglisemi yapan başka ilaçlar kullanan kişiler) dikkatli olunmalıdır. Yan etkileri arasında ayrıca; allerjik reaksiyonlar, hematolojik anormallikler ve gastrointestinal şikayetler görülebilir (9).

Bu çalışmada ikinci jenerasyon sülfonilüre grubundan olan gliklazid ve glimepid kullanan hastaların; metabolik kontrol sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal Metod

Bu çalışma 2007-2008 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tip 2 DM tanılı; gliklazid kullanan 160 hasta ve glimepid kullanan 24 hasta üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Hastaların ilk değerlendirilmesinde yaş, cinsiyetleri kaydedildi; insülin, ek oral antidiyabetik (OAD) kullanımı sorgulandı. Hastalar üç ay ara ile iki kez değerlendirildi. Her iki değerlendirmede de hastaların kilo, vücut kitle indeksi, açlık kan glukozu (AKG), HbA1c düzeyi, lipid profili, tansiyon takibi, 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri ve hipoglisemi öyküsü değerlendirildi.

Glukoz ve lipid profili ölçümü Roche Modüler marka cihazda, enzimatik kolorimetrik yöntemle; HbA1c değerine Primus marka cihazda HPLC (yüksek performanslı likit kromatografisi) yöntemi ile mikroalbümin değerine Dade Behring marka cihazda nefelometrik yöntemle bakıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama standart sapma) yanı sıra grupların ilk değerlendirme ve takip sonrası ölçümlerinde eşlendirilmiş t testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, grupların ilk değerlendirme-takip farklarını değerlendirmede Mann Whitney - U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma tip 2 DM tanılı toplam 184 hasta üzerinde yürütüldü. Bu hastaların 160'ını gliklazid kullanan hastalar (E: %41,9, K: %58,1), 24'ünü glimepid kullanan hastalar (E: %54,2, K: %45,8) oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması gliklazid grubunun

55,42±11,33 iken glimepid grubunda 54,13±8,77 idi. Gruplar arasında boy ve kilo ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:>0,05). Ek OAD ve insülin kullanımı açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (p: >0,05).

Gliklazid kullanan hastaların ilk ve takip değerlendirilmesi Tablo 1'de gösterildi.

Glimepid kullanan hastaların ilk ve takip değerlendirilmesi Tablo 2'de gösterildi.

Gliklazid ve glimepid grubunun ilk ve takip sonuçlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:>0,05).

Gliklazid-glimepid kullanan hastaların mikroalbuminüri değerleri açısından; ilk ve takip değerlerinin kendi içlerinde ve birbirleri arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:>0,05).

Gliklazid kullanan 160 hastadan takipte hipoglisemi gelişen hasta sayısı 11(%6,9) olup ilk değerlendirmedeki değerle karşılaştırıldığında (1(%0,6)) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,006). Glimepid kullanan hastaların ilk değerlendirme-takip hipoglisemi gelişimi sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,999). Gliklazid-glimepid kullanan hastaların hipoglisemi gelişimi açısından kendi aralarındaki karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,794).

Tartışma

Diabetes mellitus, hiperglisemi ve buna eşlik eden birçok metabolik bozukluklara ve çeşitli komplikasyonlara yol açar. Tedavide esas amaç tüm gün boyunca kan şekerlerinin mümkün olduğunca normale yakın tutulması ve komplikasyonların önlenmesidir (10). Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin (TEMĐ) 2014 yılında yayınlanan Diabetes Mellitus ve

Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuz'una göre glisemik hedefler; hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir.

En son yayınlanan rehberler ışığında glukoz regülasyonu için genel tedavi hedefi olarak HbA1c <%6.5-7.0 (Amerikan Diyabet Derneği (ADA) rehberinde %7.0, Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AAACE) rehberinde ise %6.5) olarak belirlenmiştir. Açlık kan glukozu düzeyi 70-120 mg/dL (AAACE rehberinde <110 mg/dl) olarak belirlenmiştir (11-13).

Bu çalışmada gliklazid kullanan grupta AKG düzeyinde en az 3 aylık izlem sonrası anlamlı düşme saptanmış olmasına rağmen AKG ortalaması 141,8 mg/dl olup belirlenen hedeflerin üstündedir. Yine aynı grupta 160 hastadan ilk değerlendirmede HbA1c düzeyi <%6,5 olan hasta yüzdesi % 21 iken takipte bu oran %50'e yükselmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,001). Glimepid kullanan grubun da takipteki AKG ortalaması 146 mg/dl olup belirlenen hedeflerin üstündedir. HbA1c <%6,5 hedefine glimepid grubunda takipte ulaşan hasta yüzdesi % 29' du ve ilk değerlendirmedeki %33 lük oranıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,093). Glimepid grubunun sayıca az olması da önemli bir etkidir.

Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engel, hipoglisemi riskidir. Glisemik kolunda gliklazid kullanılan ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicron MR controlled evaluation) çalışmasında yıllık hipoglisemik olay oranı %0,7 idi. Bu çalışmada ise gliklazid kullanan grupta takipteki hipoglisemi oranı %6,9 olarak bulundu (p:0,006). Glimepid grubunda ise 24 hastadan 2 hastada hipoglisemi görüldü (p:0,999). Bu duruma glimepid grubunun sayıca az olması da

önemli bir etkidir. Hipoglisemi gelişimi açısından grupların kendi aralarındaki karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,794).

Tip 2 DM genel olarak orta yaş grubu ve yaşlıların hastalığıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; diyabetin ilk gelişme ortalama yaşı $52,8 \pm 11$ yıl olarak bulunmuştur (14). Bu çalışmada ise benzer şekilde gliklazid grubunun yaş ortalaması 55,42 yıl olup benzer şekilde glimepid grubununki de 54,13 yıldır.

Tip 2 DM, yaygın olarak obezite ile çok yakın ilişkilidir. Çalışmadaki gliklazid grubunun BMI ortalaması 30,82, glimepid grubununki ise 30,73 idi.

Bilindiği gibi, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigara içimi modifiye edilebilen, ana kardiyovasküler risk faktörleridir. Son yıllarda yapılmış çalışmalarda, kardiyovasküler risk faktörleri olan veya koroner arter hastalığı olan her üç hastadan birinde diyabet olduğunu göstermektedir (15,16). Kan basıncı yükseklik oranı ile miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği gelişme riski doğru orantılıdır (17). Diyabetli hastalarda uygun kan basıncı hedefi $<140/80$ mmHg olmalıdır (12). Bu çalışmada da her iki grubun da takipteki arteriyal tansiyon ortalaması $130/80$ mmHg altındadır. Değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinden bir diğeri de dislipidemidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol değerinin 100 mg/dl altında olması hedeflenir (12,13). Bu çalışmada gliklazid grubunun LDL ortalaması değeri $109,91$ mg/dl, glimepid grubunun ise $107,79$ mg/dl olup her iki grubun da takipteki LDL kolesterol ortalaması değeri belirlenen hedeflerin üstündedir.

Diyabet, en önemli kronik böbrek yetersizliği nedenlerindedir. Diyaliz ünitelerinde tedavi

gören hastaların %50'si diyabetlidir. Diyabetli hastaların %10-20'si böbrek yetersizliği nedeniyle kaybedilmektedir (18,19). Bu çalışmada gliklazid-glimepid kullanan hastaların ilk ve takip mikroalbuminüri değerlerinin kendi içlerinde ve birbirleri arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:>0.05).

Sonuç olarak diyabet tedavisinde temel hedef hipergliseminin düzeltilmesidir. AKG ortalamasında açısından gliklazid kullanan grupta; glimepid kullananların aksine ilk değerlendirmeye göre istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmış olsa da bu duruma glimepid kullanan grubun sayıca az olması önemli etkidir. Ancak her iki grupta da AKG ortalaması açısından belirlenen hedeflere ulaşamamış gözükmektedir. Çalışmada her iki grup da ADA'nın belirlediği %7 lik HbA1c hedefine en az 3 aylık izlem sonrası ulaşmıştır. Tip 2 DM tedavisinde her iki ilacın hem hiperglisemi tedavisinde hem de komplikasyonların önlenmesinde birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı görüldü.

Tablo 1. Gliklazid kullanan hastaların ilk ve takip değerlendirilmesi

Gliklazid Grubu	İlk Değerlendirme	Takip (en az 3 ay sonra)	t	P
Kilo(kg)	80,04±15,02	79,01±14,3	3,55	0,001
BMI	30,82±5,78	30,43±5,48	3,48	0,001
HbA1c(%)	8,07±5,35	6,71±1,03	3,17	0,002
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	158,71±42,04	141,88±45,28	3,96	0,0001
Total Kolesterol(mg/dl)	194,56±43,83	188,23±41,52	1,98	0,049
HDL(mg/dl)	46,48±13,16	46,52±12,75	-0,06	0,951
LDL(mg/dl)	113,19±36,36	109,91±33,85	1,14	0,257
VLDL(mg/dl)	33,45±16,31	31,85±17,93	1,12	0,265
Trigliserid(mg/dl)	181,29±107,29	160,29±86,74	2,94	0,004
Sistolik Arterial Kan Basıncı (mm/Hg)	138,44±21,19	123,94±13,82	9,26	0,0001
Diastolik Arterial Kan Basıncı(mm/Hg)	87,22±13,43	79,13±7,06	7,80	0,0001
Mikroalbumin(mg/gün)	27,48±84,21	26,57±50,14	0,21	0,835

Araştırma Makalesi

Tablo 2. Glimepid kullanan hastaların ilk ve takip değerlendirilmesi

Glimepid Grubu	İlk Değerlendirme	Takip (en az 3 ay sonra)	t	P
Kilo(kg)	82,71±14,2	81,79±13,37	1,25	0,223
BMI	30,73±5,97	30,4±5,7	1,28	0,213
HbA1c(%)	7,48±1,61	7,06±1,05	1,75	0,093
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	154,08±40,99	146,17±38,15	0,78	0,441
Total Kolesterol(mg/dl)	208±28,74	185,5±39,62	2,55	0,018
HDL (mg/dl)	48,63±15,26	48,88±14,67	-0,19	0,851
LDL (mg/dl)	116,33±31,1	107,79±37,66	1,12	0,276
VLDL(mg/dl)	38,54±27,72	32,83±22,27	2,18	0,04
Trigliserid(mg/dl)	216,54±209,88	159,79±110,68	2,53	0,019
Sistolik Arterial Kan Basıncı (mm/Hg)	132,92±16,28	123,33±10,5	3,22	0,004
Diastolik Arterial Kan Basıncı (mm/Hg)	83,33±9,17	79,58±5,5	2,39	0,026
Mikroalbumin(mg/gün)	11,18±9,6	12,25±8,97	-0,52	0,607

Kaynaklar

1. Uncu Y, Ersun HG. Aile Hekimliğinde Diabetes Mellitus'a Yaklaşım. In: Bilgel N (ed). Aile Hekimliği, 1.Baskı, Ankara: Medikal Tıp Kitabevi, 2006:479-497
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010;87:4-14
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas4>. Satman İ. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH Kongresi, 13-17 Ekim 2010, Antalya. Kongre Kitabı, 2010:12
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
6. Inzucchi, S.E., 2002. Oral atihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA*. 287, 360-372
7. Levetan, C., 2007. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 23, 945-952
8. Koski RR. Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ.* 2006;32(6):869-876.
9. Çorakçı A, Azal Ö, Beyhan Z, 2009. Diabetes Mellitus'ta Oral Ajan Tedavisi, in *Diabetes Mellitus* 2009 Mutidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem, Vol 9, İmamoğlu Ş, Ersoy Özyardımcı C eds, Deomed, İstanbul, 137-176
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association; Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach, *Diabet Care* 2012;35:1364-1379
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
12. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Tanıtım Ltd. Şti. Ankara, 2014
13. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez G, Davidson MH; American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract.* 2013;19(2):327-336.
14. Onat A. Türk erişkinlerinde diyabet ve prediyabet: patogeneze önemli katkı. *TEKHARF* 2009. 2. Baskı. Figür Grafik ve Matbaacılık Tic. Ltd. Şti., İstanbul. 2009, 140-146.
15. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143-52.
16. Tokgözoğlu L, Kaya, EB, Erol C, Ergene O; EUROASPIRE III Turkey Study Group. EUROASPIRE III: a comparison between Turkey and Europe. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2010;38:164-72.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572
18. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation, WHO Publ., Geneva, 1999
19. Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME. Complications of Diabetes Mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonosky KS, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008 p. 1478-83