

# Prediyabet

## Tanı ve Tedavi Rehberi

---

# 2017

# Prediyabet

## Tanı ve Tedavi Rehberi

---

2017

# KÜNYE

---

ISBN: 978-975-98038-5-8

## Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

AdrH Pozitif Reklam ve İletişim Hizmetleri

Tel: 0212 213 11 56

e-posta: info@adrhpozitif.com

## Görsel Yönetmen

Halis Çalışkan

## Baskı

1. Baskı Nisan 2017

## Telif Hakkı

TURKDİAB Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Türkiye Diyabet Vakfı'na aittir. Önceden Türkiye Diyabet Vakfı'nın yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.

## © Türkiye Diyabet Vakfı

Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66 Şişli / İstanbul

Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

**TÜRKİYE DİYABET VAKFI  
PREDİYABET TANI VE TEDAVİ REHBERİ  
EDİTÖR VE EDİTÖR YARDIMCILARI**

**Editörler**

Prof. Dr. Ahmet Kaya  
Prof. Dr. İbrahim Şahin  
Prof. Dr. M. Temel Yılmaz

**Editör Yardımcıları**

Prof. Dr. Ayşegül Atmaca  
Prof. Dr. Dilek Yavuz  
Prof. Dr. Habib Bilen  
Doç. Dr. Hasan Aydın  
Prof. Dr. Mustafa Araz  
Doç. Dr. Okan Bakıner

*İsimler alfabetik olarak sıralanmıştır.*

## BİLİMSEL KURUL ve YAZARLAR

Doç. Dr. Adnan Gökçel  
Prof. Dr. Ahmet Çorakçı  
Prof. Dr. Ayşegül Atmaca  
Yrd. Doç. Dr. Bahri Evren  
Prof. Dr. Dilek Yavuz  
Prof. Dr. Fırat Bayraktar  
Doç. Dr. Fulden Saraç  
Prof. Dr. Habib Bilen  
Doç. Dr. Hasan Aydın  
Prof. Dr. İbrahim Şahin (Koordinatör)  
Prof. Dr. İlhan Yetkin  
Prof. Dr. M. Temel Yılmaz  
Prof. Dr. Mehmet Sargın  
Prof. Dr. Melek Eda Ertörer  
Prof. Dr. Murat Yılmaz  
Prof. Dr. Mustafa Araz  
Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı  
Doç. Dr. Okan Bakıner  
Dr. Pelin Tütüncüoğlu  
Prof. Dr. Ramazan Sarı  
Prof. Dr. Tefik Demir  
Prof. Dr. Zeynep Cantürk

*İsimler alfabetik olarak sıralanmıştır.*

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de prediyabet önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Prediyabet önlem alınmazsa aşikar diyabete ilerlemekte ve kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır. Ancak günümüzde halen tanım ve tedavi aşamasında tam olarak bir uzlaşa sağlanamamıştır. Bu nedenle Türkiye Diyabet Vakfı olarak yönetim kurulu üyemiz sayın Prof. Dr. İbrahim Şahin'in önerisi ve Koordinatörlüğünde İzmir'de konusunda uzman meslektaşlarımızın da katılımı ile 2 gün süren Prediyabet Çalıştayı düzenlenmiş ve alınan kararlar Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017 olarak sizlere sunulmuştur. Bu rehber prediyabet hakkında tüm sorulara yanıt verecek şekilde hazırlanmıştır. Gerek çalıştayı düzenlenmesinde gerekse rehberin hazırlanışı aşamasında büyük özveri ile çalışan başta değerli çalışma arkadaşım Prof. Dr. İbrahim Şahin olmak üzere emeği geçen tüm meslektaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Eserin yararlı olması dileğiyle sağlıklı günler dilerim.

**Prof. Dr. Ahmet Kaya**

Editörler adına

# İÇİNDEKİLER

---

## PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

Prediyabetin Tanımı ve Prediyabet Kavramının Gelişimi	10
Prediyabet Epidemiyolojisi	11
Prediyabet Tanı Kriterleri ve Kategorileri	13
Tanıda Hangi Test Daha Değerli?	13
Prediyabet Taraması Nasıl Yapılmalı?	18
Prediyabet Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri	19
Prediyabetin Neden Olduğu Sağlık Riskleri	21
Prediyabet ve Tip 2 Diyabet Riski	22
Prediyabet ve Nefropati	25
Prediyabet ve Retinopati	26
Prediyabet ve Nöropati	28
Prediyabet ve Makrovasküler Komplikasyonlar	30
Prediyabet ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)	32
Prediyabet ve Polikistik Over Sendromu (PKOS)	34
Prediyabet ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)	35
Prediyabet ve Hiperürisemi	36
Metabolik Sendrom / İnsülin Direnci Sendromunun Bir Komponenti Olarak Prediyabet	37

## TEDAVİ

Prediyabette Nonfarmakolojik Tedavi	40
1. Medikal Beslenme Tedavisi	42
2. Egzersiz	44
3. Diğerleri	44
Prediyabette Farmakolojik Tedavi	45

## KAYNAKLAR

47





# Bölüm 1

## **PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ**

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

## Prediyaletin Tanı Prediyalet Kavramının Gelişimi

Plazma glukoz düzeyinin normalden yüksek olduğu, fakat diyabet tanı sınırlarına ulaşmadığı durumlar prediyalet olarak adlandırılmaktadır.

Prediyaletin artmış kardiyovasküler risk ve mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.<sup>(1,2)</sup> Prediyaletik hastalarda diyabet geliştirme oranının bazı yayınlarda %70 olduğu belirtilmektedir. Bundan dolayı erken tanı ile diyabet gelişiminin ve diyabete bağlı klinik komplikasyonların önlenmesi hastalığın klinik önemini artırmaktadır.<sup>(3)</sup>

İlk kez 1952’de British Medical Journal’da Jackson, gestasyonel diyabeti olan kadınlarda gebelik sonrası artmış riski vurgulamak için prediyalet terimini kullanmış ve aynı araştırmacı 1959’da bugün kullandığımız anlamda tanımını yapmıştır. 60’lı yıllarda ise prediyalet için riskli bireyler tariflenmiştir. İlk kez 1979’da Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) bozulmuş glukoz toleransını tanımlamıştır. 1997’de

**Tablo 1.** Diyabet Kılavuzlarına göre prediyalet kategorileri ve tarihsel tanımlama sürecindeki değişiklikler.

	ADA 1997	ADA 2003	WHO 2006	ADA 2014	TEMD 2015	TDV 2015
Bozulmuş açlık glukozu (mg/dl)	110-125	100-125	110-125	100-125	100-125	100-125
Bozulmuş glukoz toleransı 75 gr OGTT sonrası 2. saat (mg/dl)	140-199	140-199	140-199	140-199	140-199	140-199
A1C%*	—	—	—	5.7-6.4	5.7-6.4	5.7-6.4

\* Ulusal glukohemoglobin standardizasyon programı tarafından sertifikalanması ve DCCT (diabetes control and complications trial) de kullanılan ve altın standart kabul edilen HPLC (yüksek basınçlı likit kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi gereklidir. **OGTT:** oral glukoz tolerans testi, **ADA:** Amerikan Diyabet Cemiyeti, **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü, **TEMD:** Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, **TDV:** Türkiye Diyabet Vakfı

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanımını yapmıştır. ADA; 2005'ten itibaren BAG ve BGT için prediyabet deyimini kullanmaktadır.<sup>(4)</sup> Prediyabet sınıflamaları ve tarihsel gelişim süreci tablo 1'de özetlenmiştir.

Bu tanımlamalarda dikkati çeken farklılık; dünya sağlık örgütünün halen BAG için açlık plazma glukozu sınırını 110 mg/dl olarak kabul ederken ADA, TDV ve TEMD'nin kılavuzlarında bu değer 100 mg/dl sınırına indirilmesidir. Yine Dünya sağlık örgütüne göre A1C ölçümü halen tanı kriterleri arasında yerini almamışken ADA, TDV ve TEMD belirlenmiş sınırlar arasındaki A1C düzeylerini yüksek risk gurubu tanımlaması için kabul etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü ılımlı hiperglisemi, Uluslararası Uzman Komitesi ise diyabet gelişimi için yüksek risk durumu terimlerini prediyabet eşdeğeri olarak kullanmaktadır.<sup>(5,6)</sup>

## Prediyabet Epidemiyolojisi

Dünya Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2015 diyabet atlasında dünya genelinde bozulmuş glukoz tolerans sıklığı %6.7 olarak belirtilmekte, tahmini 318 milyon kişinin prediyabetik olduğu varsayılmakta ve bu sayının 2040 yılında 481 milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir. Prediyabet sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir.<sup>(7)</sup>

Diyabet İşbirliği Topluluğu'nun 2014 yılında yayınladığı Ulusal Diyabet İstatistik Raporu'na göre ABD'de nüfusun %37'si prediyabetiktir.<sup>(8)</sup> Kuzey Amerika Kohortunun (NHANES) 2005-2006 verilerine göre nüfusun %34.62'si prediyabetik olup, %19.4'ü bozulmuş açlık glukozu, %5.4'ü bozulmuş glukoz toleransı ve %9.8'i bu iki durumun kombinasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>(9)</sup>

Ülkemizde bu konuda yapılan en kapsamlı epidemiyolojik araştırmalardan biri olan ve 2002'de yayımlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolo-

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

lojisi Çalışması (TURDEP) verilerine göre Türkiye’de prediyabet prevalansı %6.7 iken, on yıl sonra tekrarlanan TURDEP 2 araştırmasında bu oranın %30.4’e yükseldiği saptanmıştır.<sup>(10, 11)</sup>

Dünyada ve ülkemizde prediyabet sıklığının artması hızlı kentleşme neticesinde atılmış yağ tüketimi ve yüksek glisemik yükü olan gıdalarla olan beslenme alışkanlığına yönelme, hareket azalması ve bu durumlara bağlı olarak gelişen artmış obezite ile ilişkilendirilmiştir. Yine stres kaynaklarının artması ve etnik grupsal etkilerinde rol oynaması muhtemeldir.<sup>(12)</sup>

BAG ve BGT’nin temel farklılıkları: BGT daha çok periferel (iskelet kası) insülin direnci ile ilişkili iken BAG artmış glukoneojenez ile ilişkilidir. Kombine durumda hepatik ve ekstrahepatik insülin direnci ve artmış glukoneojenez vardır. BAG’nda izole ilk faz insülin sekresyonu defekti (erken faz) mevcutken BGT hem ilk (geç faz) hem de ikinci faz salınım defekti ile ilişkilidir.<sup>(13)</sup> BGT gelecekteki diyabet progresyonu ile daha yakından ilişkilidir. BAG ve BGT birlikteliği riski iki katına çıkarır. BGT kardiyovasküler risk artışı ile daha fazla ilişkilidir. BGT, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla da daha yakından ilişkilidir.<sup>(14)</sup>

**Tablo 2.** Prediyabet Tanı Kriterleri (TDV Diyabet Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2015)

<b>Prediabet tanı kriterleri :</b>	
APG	100-125 mg/dl
OGTT 2. saat plazma glukozu	140-199 mg/dl
A1C	% 5.7- 6.4

## Prediabet Tanı Kriterleri Ve Kategorileri

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

Prediyabet tanısında en sık kullanılan glisemik hedefler açlık plazma glukozu (APG), postprandial plazma glukozu (PPKŞ) ve A1C değerleridir. Söz konusu tanı kriterlerinden en az birinin tanımlanan sınırlar içinde olması tanı için yeterlidir.(Tablo 2)

## Tanıda Hangi Test Daha Değerli?

Normal sınırlarda olsa bile açlık plazma glukoz düzeyleri ile diyabet gelişim riski arasında doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>(15)</sup> 2010'da yayınlanan 102 klinik çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, açlık plazma glukoz düzeyleri ile kardiyovasküler olaylar arasında açık bir ilişki ortaya konmuştur.<sup>(16)</sup> Ayrıca bozulmuş açlık glukoz düzeylerinin koroner kalp hastalarında artan mortalite ile olan ilişkisi de gösterilmiştir.<sup>(17)</sup> İlerde gelişebilecek diyabet riski ve artmış kardiyovasküler risk dışında, bozulmuş açlık glukozunun mikrovasküler olaylarla da bağlantısı muhtemeldir. Üç ayrı ırkta yapılan bir çalışmada benzer düzeylerdeki bozulmuş açlık glukozunun retinopati riski ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>(18)</sup> ADA 2003 yılında bozulmuş açlık glukozu tanımındaki, açlık plazma glukoz düzeylerini çalışmaların ROC eğrilerine göre gelişecek diyabet riskini bozulmuş glukoz toleransına yakın olarak gösterdiği için 110 mg/dl sınırından 100 mg/dl sınırına çekmiş, bu rakam bir çok organizasyon tarafından kabul görmüş ancak taranacak riskli popülasyon insidansında ciddi bir artış yaptığı ve düşük A1C ve normal postprandial glukoz düzeylerinde kardiyovasküler riski yansıtmadığı gerekçesiyle WHO tarafından kabul görmemiştir.<sup>(19)</sup>

A1C düzeylerinin prediyabet tanı kriterlerine sonradan katılmış olmasına rağmen; bireysel değişkenliğin çok az olması (<%2), aynı kişide farklı zamanlarda farklı sonuçlar anlamına gelen bu durumun açlık plazma glukozu ve OGTT değerlendirmelerinde %12-17 gibi daha yüksek farklılıklara ulaşmasından dolayı A1C 'nin tanıda değeri artmıştır.<sup>(20)</sup> Buna rağmen birçok klinik durumun A1C düzeylerini etkileyebilmesi ve prediyabeti belirlemede açlık plazma glukozu

## PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

ve OGTT ye göre daha düşük sensitiviteye sahip olması bu testin dezavantajlarıdır. 1988-2006 NHANES çalışmaları A1C kriterlerine uyarlandığında prediyabet tanısı alanların 1/3 ünün atlandığı ortaya çıkmıştır.<sup>(21)</sup> Yapılan çeşitli klinik çalışmalarda altın standart olarak kabul edilen OGTT ile kıyaslandığında A1C'nin prediyabet tanısındaki sensitivitesinin %16.7 ile %59 arasında çıktığı buna karşın %92'lere varan spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda sensitiviteyi arttırmak için A1C eşik değeri aşağıya çekildiğinde yanlış pozitiflik oranının da benzer şekilde arttığı gözlemlenmiştir.<sup>(22)</sup> Ülkemizde yapılan TURDEP 2 çalışmasında APG ve OGTT birlikte baz alındığında prediyabet prevalansının %30.4 iken A1C baz alındığında %26.4'e düşmesi düşük sensitivitenin bir başka kanıtıdır.<sup>(11)</sup>

Prediyabet tanısında A1C testinin dezavantajları: Standardize yöntem gerekliliği, yüksek maliyet, her merkezde yapılamaması, medikal etkileşimler, bazı durumlarda olduğundan düşük (hemoglobinopatiler, kısalmış eritrosit ömrü, akut kan kaybı/transfüzyon ve gebelik), bazı durumlarda ise olduğundan yüksek ölçülmesi (demir eksikliği anemisi, üremi, hipertrigliseridemi, alkol bağımlılığı gibi), etnisiteye göre farklılık gösterebilmesi ve tanıda açlık plazma glukozu ve OGTT ye göre daha düşük sensitiviteye sahip olmasıdır.

Yapılan çalışmalar postprandiyal glukoz düzeylerinin açlık plazma glukozu ve A1C düzeylerine göre kardiyovasküler olayları ve kardiyovasküler mortaliteyi daha iyi öngörebileceğini göstermiştir.<sup>(23,24)</sup>

OGTT sonrası 2. saat plazma glukoz ölçümlerinin prediyabette tanı değeri, açlık plazma glukozu ile birlikte yapılan ölçümlere göre daha düşüktür. Ülkemizde 2002'de yayınlanan TURDEP çalışmasında OGTT 2. saat plazma glukoz düzeyi baz alınarak yapılan taramada prediyabet prevalansı %7.2 iken aynı dönemde ülkemizde yapılan bir başka bölgesel tarama çalışmasında OGTT ve açlık plazma glukozu kombine kullanıldığında bu oranın %11.6'lara çıkmış olması indirekt bir kanıt olarak gösterilebilir.<sup>(10,11)</sup>

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

**Tablo 3.** Prediyabet Tanısında Kullanılan Testlerin Avantaj Ve Dezavantajlarının Karşılaştırılması

Açlık plazma glukozu	Düşük maliyet Diğer testlere eklendiğinde tanısallığı artırıyor	Tek başına tanısallık ve risk predikasyonu düşük
OGTT.2.st plazma glukozu	Risk predikasyonu yüksek	Zahmetli Tanıda sensitivitesi düşük
A1C	Açlık gerektirmez Bireysel değişkenliği düşük Spesivitesi yüksek	Pahalı Test etkilenebilirliği yüksek Standardize değil Tanısal sensitivitesi düşük

Tanıda kullanılan açlık plazma glukozu, 75 gr oral glukoz yüklemesi sonrası 2. saat venöz plazma glukoz düzeyleri ve A1C düzeylerinin avantaj ve dezavantajları özetle tablo 3’de verilmektedir.

Günümüzde halen tanısal test olarak 75 gr oral glukoz yüklemesi sonrası 2. saat venöz plazma glukoz düzeyleri baz alınırken son dönemlerde yapılan çalışmalar 1. saat plazma glukoz düzeylerinin gelecekteki diyabet düzeyini belirlemede açlık plazma glukozu ve OGTT 2. saat plazma glukozuna göre daha etkin olabileceğini göstermektedir.<sup>(14)</sup> 2009’da yayımlanan bir çalışmada 75 gr OGTT sonrası 1. saat plazma glukozu 155 mg/dl ve üzerinde olanların özellikle eşlik eden metabolik sendromu da varsa 8 yıllık takipte standart prediyabet tanı kriterlerine oranla daha fazla diyabet geliştirdikleri bildirilmiştir.<sup>(25)</sup> Ancak yine de OGTT sonrası 1. saat plazma glukozunun rutin taramalara girmesi için halen yeterli veri bulunmamaktadır ve maliyeti artıracağı unutulmamalıdır.

Çalışmalardan yola çıkarak prediyabetik bireylerde ilerde gelişebilecek diyabet riskini öngörebilecek farklı parametrelerin de bulunabileceği söylenebilir. Örneğin Stephan N ve arkadaşlarının yayınladığı bir derlemede kendi çalışmalarından yola çıkarak insülin sekresyon yetersizliğinin, insülin direncinin, visceral obezitenin ve nonalkolik

## PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

yağlı karaciğer hastalığının varlığının prediyabetik dönemde, diyabete gidiş sürecinde etkili faktörler olduğunu belirmişlerdir.<sup>(26)</sup> Bir başka araştırmacı bu faktörlere geçmişteki gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu öyküsü ve etnisitenin de dahil edilmesi gerektiğini bildirmiştir.<sup>(27)</sup> Bu çalışmalardan diyabet için riskli prediyabetik fenotiplerin olduğu ve diyabet gelişimini önleme yaklaşımlarının başarı şansını fenotip farklılıklarının belirlediği görüşü ortaya atılmıştır. Sayılan fenotiplere sahip olan bireylerde yaşam tarzı değişikliği ile kontrol grubu prediyabetiklerle benzer kilo kaybına rağmen diyabet gelişme riskinde azalmanın daha düşük oranda gerçekleştiği gözlemlenmiştir.

Neticede bugün için kullanılan tanısal yöntemlerin prediyabeti belirlemedeki kesin tanısal uyumluluğu %50 civarında tespit edilmiştir.<sup>(28)</sup> Bir çalışmada kullanılan testlerin tanısallığını artırabilmek için kombine testler denenmiş en düşükten en yüksek tanısallığa sırasıyla OGTT-APG, OGTT-A1C, APG-A1C ve APG-OGTT-A1C kombinasyonları sıralanmıştır.<sup>(29)</sup> Kullanılan test sayısı arttıkça maliyet ve zaman kaybının da artacağı aşikardır. Bu durumu önlemek için tarama yapılacak uygun bireyler risk durumuna göre belirlenmelidir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerikan Endokrinoloji Kolejinin 2015'te ortak yayınladığı kılavuzda A1C değerlendirmesinin sadece prediyabet taramasında kullanılabileceği, prediyabet sınırında olan olgulara tanı için mutlaka OGTT ve APG ölçümlerinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>(30)</sup> Yine TEMD izole bozulmuş açlık glukozu, izole bozulmuş glukoz toleransı ya da kombine durumun tanısı için açlık plazma glukozu ve OGTT 2. saat plazma glukozunun birlikte bakılması gerektiğini belirtmiş, prediyabet sınırındaki A1C düzeylerini ise diyabet riski yüksek hasta grubu tanımlaması için kullanmıştır.<sup>(31)</sup> Yine Türkiye Diyabet Vakfının 2015 yılında yayınladığı Ulusal Diyabet Konsensus Grubu tarafından oluşturulan Diyabet tanı ve tedavi rehberine göre prediyabet tanısında açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl arasında olduğu bozulmuş açlık glukozu, 75 gr OGTT sonrası 2. saat venöz plazma glukozunun 140-199 mg/dl arasında olduğu bozulmuş glukoz toleransı ve A1C düzeyinin



# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

%5.7-6.4 arasında olduğu riskli grup tanımlamaları yapılmıştır.<sup>(32)</sup>

Açlık plazma glukozu ölçümünün 8-12 saatlik açlığı takiben venöz kandan alınan örnekle çalışılması öngörülmektedir. Glukoz test stripleri ile yapılan kapiller glukoz ölçümünün tarama ve tanıda (venöz plazmaya göre farklı değerler çıkacağından) yeri yoktur. Yine OGTT 'nin, 8-12 saatlik açlık sonrası 75 gram glukozun 200 ml su içerisinde hazırlanan çözeltisi ile yapılması, test süresince mümkün olduğunca hareketsiz kalınması ve bir şey yenilip içilmesi, sigara içilmemesi, çözelti alındıktan sonraki 2. saatte venöz plazma örneğinden glukoz çalışılması ile tamamlanması gerektiği belirtilmiştir.

Prediyabet Çalıştayı Uzlaşısına göre A1C düzeyinin kullanılabilmesi için öncelikle standardize edilmiş yöntemle yapılması şartı aranmalıdır. Bunun için Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programı tarafından sertifikalanması ve DCCT'de kullanılan ve altın standart kabul edilen Yüksek Basıncılı Likit Kromotografi Yöntemine göre kalibre edilmesi gereklidir. Ayrıca A1C düzeylerinin etkilenebileceği durumların eşlik etmemesi gereklidir.

Ulusal kılavuzlarımızda da düşük riskli grupta yüksek değerler ya da yüksek riskli grupta normal değerler varsa confirmasyon için bakılması önerilmektedir. A1C'nin %5.7-6.4 arası değerlerin diyabet için yüksek riski temsil ettiği belirtilmiştir.<sup>(31, 32)</sup>

## Prediyabet Taraması Nasıl Yapılmalı?

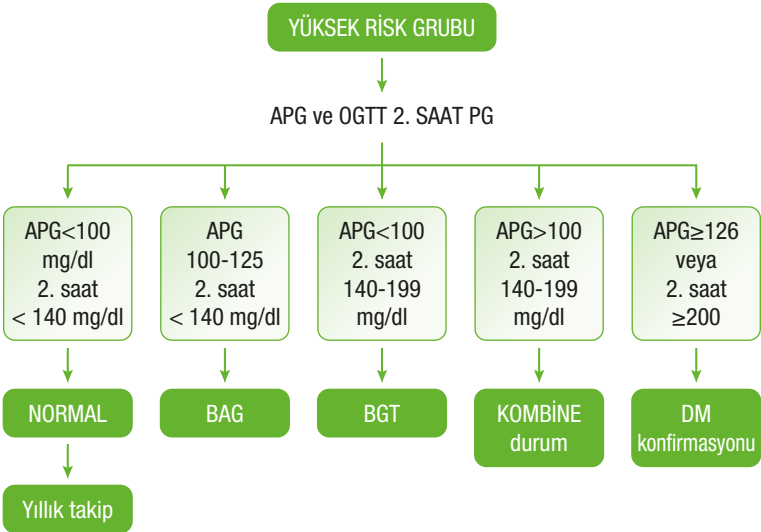
29-30 Ekim 2016 tarihlerinde Türkiye Diyabet Vakfı öncülüğünde yapılan Prediyabet Çalıştayı'nda prediyabet tanısı için uygulanacak

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

testler ve tanı kriterleri belirlenmiş, bu testlerin tanısallık ve maliyet kriterleri esas alınarak kimlere hangi durumlarda uygulanması gerektiği ortaya konulmuştur. Prediyabetin sinonimleri olarak ılımlı hiperglisemi, diyabet gelişimi için yüksek riskli durum, preklinik diyabet ve erken diyabet terimlerinin de kullanılabilirdiği belirtilmiştir. Çalıştayda prediyabet taramasında en düşük tarama maliyeti ile en çok hastayı yakalayabilme ve en iyi risk prediksyonu baz alınmıştır. Buna göre çalıştay raporunda prediyabet taraması için öncelikle olguların tabloda belirtilen esaslara göre yüksek risk grubuna girmediğinin belirlenmesi gerektiği, yüksek riskli bireyler ve yüksek riske sahip olmayan bireylerde (tablo 4) prediyabet taramasında ayrı ayrı yaklaşımın uygun olacağı vurgulanmıştır. Yüksek risk (şekil 1) ve düşük risk (şekil 2) durumuna göre aşağıdaki algoritmaların tarama ve tanıda kullanılması benimsenmiştir.

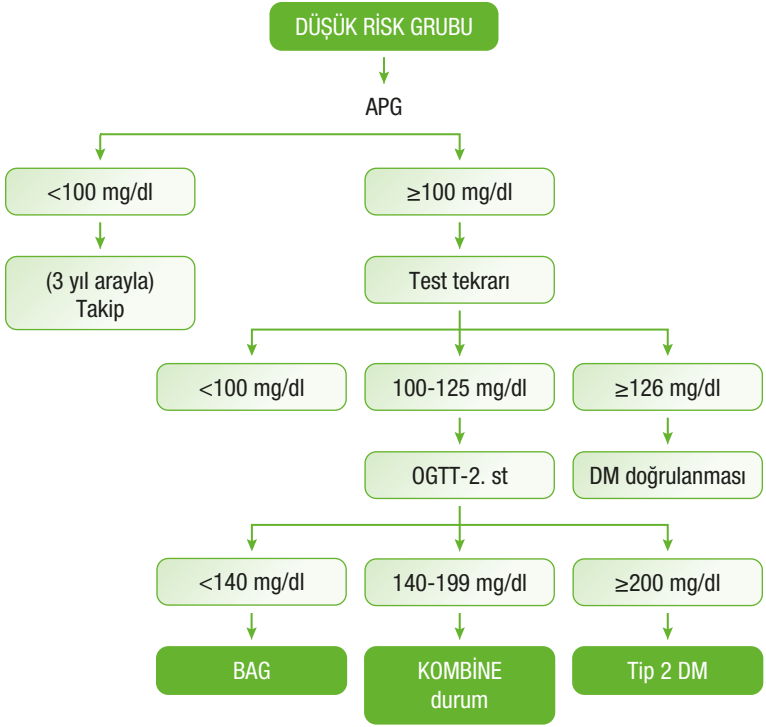
## Prediyabet Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

Prediyabet gelişiminde rol oynayan risk faktörleri tip 2 diyabetle aynıdır.<sup>(33)</sup> Hastalık patogenezinde rol oynayan faktörler de benzer-



Şekil 1. Yüksek riskli grupta prediyabet tanı kriterlerinin kullanımı

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ



**Şekil 2.** Düşük riskli grupta prediyabet tarama ve tanısına yaklaşım

dir. Bunların başında genetik, çevresel faktörler, insülin sekresyonunda defektler ve insülin direnci yer alır.<sup>(34)</sup> Her ne kadar insülin direnci bazen yanlış olarak prediyabeti ifade etmek için kullanılıyorsa da prediyabet farklı bir durumdur. Ayrıca insülin direncinin her zaman patolojik olmadığı unutulmamalıdır. İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT' si olan sağlıklı bireylerin ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların %25'inde saptanmıştır.<sup>(35)</sup> İnsülin direnci bir çok fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite) ve ilaç alımlarında da (kortikosteroidler, oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur.<sup>(36)</sup>

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

## Prediyabetin Neden Olduğu Sağlık Riskleri

Tip 2 diyabet tanısı konduğu anda hastaların %10-40'ında komplikasyonlar vardır. Bu durum bize prediyabetin sessiz bir

**Tablo 4. Prediyabet Risk Grupları**

45 yaşından itibaren

Obez/kilolu (BKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), özellikle santral obez kişiler  
-bel çevresi kadında  $\geq 80$  cm, erkekte  $\geq 94$  cm

Yaştan bağımsız olarak BKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan ve aşağıdaki risk gruplarından birine mensup kişiler

1. dereceden bir veya 2. dereceden iki veya daha fazla yakınında diyabet bulunan kişiler

İri bebek doğuran (>4000 gr) veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar

Hipertansif bireyler (KB >140/90 mmHg)

Dislipidemisi olan bireyler (HDL-kolesterol <35 mg/dL veya trigliserid >150 mg/dL)

Polikistik over sendromu olan kadınlar

İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları [akantozis nigrikans veya skin tags (et beni)] bulunan kişiler

Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunanlar

Düşük doğum ağırlığı ile doğan kişiler (2500 gram ve altı)

Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler

Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler

Majör depresyon tanısı almış kişiler

Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar

Nonalkolik steatohepatit

Ürik asit yüksekliği

Uyku apne sendromu

Diyabet gelişim riski taşıyan ilaç (kortikosteroidler, beta blokerler, antipsikotikler, tiyazid diüretikler, immunsupresifler) kullanan kişiler

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

evre olmadığını diyabetin taşıdığı sağlık risklerini barındırdığını düşündürmelidir. Bu dönem hem mikrovasküler ve makrovasküler hastalıkların gelişimi için hem de bunların dışında aşağıda belirtilecek başka sağlık risklerini de içeren bir dizi probleme yol açmaktadır.

## Prediyabet ve Tip 2 Diyabet Riski

Prediyabette esas amaç diyabet gelişimini önlemektir. Bu sonucu elde edebilmek için beta hücre fonksiyonu korunmalı,

**Tablo 5.** Prediyabetle İlişkili Klinik Durumlar

Diyabete progresyon

Kardiyovasküler hastalık risk artışı

Periodontal bozukluklar

Bilişsel disfonksiyon

Mikrovasküler hastalıklar

Hipertansiyon

Tıkayıcı uyku apne sendromu

Eretil disfonksiyon

Metabolik sendrom

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve steatohepatit

Kanser

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

mikrovasküler komplikasyonlar önlenmeli veya geciktirilmeli, ilave olarakta kardiyovasküler komplikasyonlar önlenmeli veya geciktirilmelidir.

Beta hücre fonksiyonunu korumanın yanında insülin sensitivitesini değiştiren uygulamalar da tip 2 diyabet gelişim riskini belirler.

Prediyabetik hastalarda tip 2 diyabet gelişme riskini belirleyen en önemli klinik veriler prediyabet tanısında kullanılan parametrelere göre değişmektedir. Genel olarak bakıldığında BAG ve BGT'nin 3-5 yıl içinde diyabete ilerleme oranı %25'dir.<sup>(37)</sup> Bu hastaların %50'sinde glikoz toleransı aynı şekilde kalır, %25'i normale döner. İlave diyabet klinik risk faktörü olanlarda (obezite, aile hikayesi) diyabet gelişme riski daha fazladır. Yine genel olarak bozulmuş glikoz toleransının yıllık diyabete dönüş riski %3-11 arasında değişirken yaşam boyu tip 2 diyabet riski %50'dir.<sup>(38,39,40)</sup> Farklı genetik özelliklerde de prediyabetiklerin diyabete dönüş oranı 114.4'e karşı 2.3/1000 kişi başınadır.<sup>(40)</sup>

1) Bozulmuş açlık glukozunda tip 2 diyabet riski;  
İzole bozulmuş açlık glukozu (APG; 100-126 mg/dl arasında),  
(OGTT 2.st Glu <140 mg/dl);

İlk yapılan değerlendirmelerde oran 3-5 yılda %12-28 dir.<sup>(41)</sup>  
Hiçbir müdahale yapılmaz ise tip 2 diyabet gelişme riski izole IFG olanlarda 51.3'e karşı 12.3/1000 kişi yılı başınadır (HR; 3.61).<sup>(41)</sup>

2) Bozulmuş glukoz toleransında (BGT) tip 2 diyabet riski;  
(APG<100, OGTT 2.st Glu<200 mg/dl)

Fazla kilolu BGT olanlarda 4 yılda diyabet gelişme riski %23 (%17-29)'tür.<sup>(11)</sup> Kilodan bağımsız yapılan değerlendirmede IGT'de 3-5 yılda diyabet gelişme oranı %31'dir.<sup>(9)</sup> Kore'de yapılan çalışmada ise hiçbir müdahale yapılmaz ise tip 2

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

diyabet gelişme riski 53.1'e karşın 12.3/1000 kişi yılı başınadır (HR 4.06).<sup>(40)</sup>

3) Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransında tip 2 diyabet riski (APG 100-125 mg/dl arasında ve OGTT 2.st Glu140-199 mg/dl arasında)

Üç-beş yıl takip edilen kişilerde %33-36'ya çıkan oranlar mevcuttur.<sup>(41)</sup> Hiçbir müdahale yapılmaz ise tip 2 diyabet gelişme riski 114.4'e karşın 12.3 1000 kişi yılı başınadır (HR 8.21).<sup>(42)</sup>

4) A1C %5.7-6.4 arasında olanlarda tip 2 diyabet riski

Hiçbir müdahale yapılmaz ise tip 2 diyabet gelişme riski konusunda bir veri yoktur. Gruplandırılmalar IFG, IGT ve birliktelikle-rine göre genel olarak yapıldığı için tedavi verilmeyenlerde takip verisi yoktur.

## Prediyabet ve Nefropati

Diyabetik nefropati diyabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedenleri arasında diyabetik nefropati ilk sırada yer almaktadır. ABD'de düzenli diyaliz tedavisine giren hastaların yaklaşık %40'ını diyabete bağlı son dönem böbrek yetmezliği hastaları oluşturmaktadır. Ülkemizde de Türk Nefroloji Derneğinin 2009 yılı verilerine göre diyaliz hastaları arasında diabetes mellitus %35 ile birinci sırada yer almaktadır.<sup>(43)</sup>

Prediyabet, diyabetik KBY için major bir risk faktörüdür.Yeni tanı konmuş diyabetik hastaların büyük çoğunluğunda optimal tedaviye rağmen KBY gelişecektir. Prediyabet, diyabetin yaklaşık iki katı kadar sıklıkta görülmekte, erişkinlerin %20-35'ini etkilemekte

## PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

ve 10 yıl sonra bireylerin yaklaşık %45-50'sinde diyabete ilerlemektedir. Kesitsel çalışmalar prediyabetin KBY ile ilişkili olduğunu göstermektedir fakat diyabete ilerlemeyen kişilerde KBY' yi predikte edip etmeyeceği bilinmemektedir. Prospektif çalışmalarda prediyabetin albuminuri veya KBY sıklığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir. Prediyabetin KBY gelişimi için nedensel bir faktör olabileceği düşünülmektedir.<sup>(44)</sup>

Birkaç çalışmada, böbrek hasarının çok erken evrelerde başladığına işaret eden bir kanıt olarak, yeni tanı konulmuş diyabetiklerin yaklaşık 1/3'ünde zaten böbrek hasarı olduğu bildirilmiştir. Echouffo-Tcheugui ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde toplam 185452 hastayı değerlendiren 9 kohort çalışma incelenmiş, prediyabetiklerde KBY gelişmesi için rölatif risk 1.11 (CI%95 1.02-1.21) olarak bulunmuştur.<sup>(45)</sup>

20 yıl önce Brenner ve arkadaşları, diyabet dahil çeşitli patolojilerde glomerular hiperfiltrasyonun, böbrekte progresif hasarın ana mediatorü olduğunu belirlemişler, ratlarda tek nefron glomerüler filtrasyon hızının artmasının glomerüler basınç ve plazma akımı artışına bağlı olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca glomerular hiperfiltrasyonla karakterize tüm progresif böbrek hasarı modellerinde albüminüri de bulunmaktadır. Ayrıca renin anjiyotensin sistemi inhibisyonunun glomerular hipertansiyon ile hiperfiltrasyonu önlemede, albüminüri ve böbrek hasarını azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Bu böbrek koruyucu etkiler başlıca efferent glomerül arteriyollerinde görülen vazodilatör etki ve sonucunda glomerüler basınçta azalmaya bağlanmaktadır.<sup>(46,47)</sup> Daha sonraki dekatlarda Brenner hipotezi diyabetik hastalarda pek çok klinik çalışma ile konfirme edilmiştir.

Melsom ve arkadaşları, diyabeti olmayan 1261 olguyu 5,6 yıl izledikleri çalışmalarında prediyabetin de diyabetin erken dönemlerinde olduğu gibi, glomerüler hiperfiltrasyon ve albüminüri gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>(44)</sup>



# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

Teorik olarak erken dönem diyabette hem glomerülotübüler denge hem de tubüloglomerüler feedback etkilenmekle birlikte, muhtemelen majör rol tubüloglomerüler feedback e aittir. Çünkü deneysel ve klinik çalışmalar primer problemin tubüler olduğunu, glomerüler adaptasyonun bunu izlediğini düşündürmektedir.<sup>(48)</sup>

Diyabetin diğer komplikasyonlarına oranla son iki dekatta kronik böbrek yetmezliği insidansında bir azalma olmamıştır ve KBY, diyabetik olgularda kardiyovasküler riski önemli ölçüde etkilemektedir. Geleneksel tedavilerin diyabetik kronik böbrek yetmezliği ve ilişkili kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada yetersiz kaldığı dikkate alınırsa hastalığı tedavi etmekte ise prediyabet evresinde önlemeye yönelik girişimlere ve erken böbrek anormalliklerinin (hiperfiltrasyon ve albüminüri) acil tedavisine önem verilmesi daha uygun görünmektedir. Diyet ve egzersiz diyabetin erken evrelerinde hastalığın progresyonunu önlemede çok önemli bir role sahiptir. Bazı yazarlar bunun yanında RAS blokörlerinin ve SGLT2 inhibitörü ajanların hiperfiltrasyon ve albüminüriyi önlemek için ideal farmakolojik kombinasyon tedavileri olabileceğini ileri sürmektedirler.<sup>(46-50)</sup>

Sonuç olarak prediyabet, diyabetik KBY için majör bir risk faktörüdür. Hastaların uygun şekilde tedavi edilip diyabet gelişiminin önlenmesiyle, tedavisi daha zor olan daha ciddi diyabetik böbrek hastalıklarının gelişmesi önlenabilir gibi görünmektedir. Bu hipotezleri kanıtlamak üzere erken faz diyabetiklerde ve prediyabetik olgularda, uzun süreli randomize klinik çalışmalara gereksinim vardır. Henüz kılavuzlarda yer almamakla birlikte olguların prediyabetik evrelerden itibaren böbrek hasarı açısından değerlendirilmesi ve gerekli tedavinin yapılması akla yatkın görünmektedir.

## Prediyabet ve Retinopati

Diyabetik hastaların yaklaşık %25'inde herhangi bir derecede diyabetik retinopati (DR) görülebilmektedir.<sup>(51)</sup> Taş ve arkadaşları

## PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

Türk popülasyonunda 2362 hastada yaptıkları çalışmada bu oranı %30.5 olarak saptamışlardır.<sup>(52)</sup>

Diyabetik retinopati diyabetin en sık görülen önlenebilir ya da tedavi edilebilir mikrovasküler kronik komplikasyonudur. Çin'de 2016 yılında 2216 T2DM'li hasta ile yapılan çalışmada diyabetik retinopatiye bağlı körlük oranı %9.8 olarak saptanmıştır.<sup>(53)</sup> DR'nin görülme sıklığı başlıca diyabetin insüline bağlı olup olmaması, diyabetin başlama yaşı ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Tüm diyabetiklerin %80'inden fazlasında yaşamlarının herhangi bir döneminde retinopati gelişebilmektedir. Diyabetiklerin nondiyabetiklere oranla 25 kat daha fazla körlük riskine sahip oldukları saptanmıştır.<sup>(54)</sup>

Prediyabetik hastalarda retinopati prevalansı konusunda çok çalışma olmamakla birlikte 68 bozulmuş glukoz toleransı olan pima yerlisinde yapılan çalışmada %12 oranında non-proliferatif düzeyde retinopati saptanmıştır.<sup>(55)</sup> Çin'de 2012 yılında 110 prediyabetik hastada yapılan çalışmada %20.91 oranında non-proliferatif diyabetik retinopati gözleendiği bildirilmiştir.<sup>(56)</sup> ABD'de yapılan bir çalışmada yeni tanı alan 70 prediyabetik hastanın 24'ünde diyabetik retinopatinin tipik bulgularının izlendiği belirtilmiştir.<sup>(57)</sup> Türkiye'de bu konuda fikir verebilecek kapsamlı bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır.

Knowler ve ark. yaptıkları çalışmada prediyabetik hastalarda oluşan retinopati ile kan şekeri düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Ek olarak diyabetik hastalarda retinopati diyabet süresi ile yakından ilişkilirken prediyabetik hastalarda hastalığın süresiyle retinopati gelişimi arasında bir korelasyon izlenmediğini bildirmişlerdir.<sup>(57)</sup> Nagi ve ark. Arizona eyaletindeki Pima yerlilerinde diyabetik retinopati oranlarını araştıran çalışmasında bozulmuş glukoz toleransı (IGT) bulunan hasta grubunda önceki birkaç çalışmaya benzer oranda diyabetik retinopati saptandığı belirtilmekle beraber bunun klinik önemi hakkında bir fikir yürütmemiş-

## PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

lerdir.<sup>(55,57,58,59)</sup>

Chen ve arkadaşlarının 2012 yılında Çin'de yaptıkları çalışmada, 750 hastaya OGTT yapıldıktan sonra yeni tanı alan 110 prediyabetik hastada flörosan fundus anjiyografi (FFA) yöntemiyle diyabetik retinopati taranmış ve %20.91 oranında hafif non-proliferatif diyabetik retinopati saptanmıştır.<sup>(56)</sup> Bu hastalarda kanda bakılan ve ağır retinopatiyle ilişkilendirilmiş olan<sup>(60)</sup> RANKES (regulated upon activation normal T-expressed and secreted) kemokini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır. Önceki çalışmalardan daha yüksek oranda retinopati saptanmasını diğer çalışmalardan farklı olarak daha sensitif bir yöntem olan FFA ile tarama yapılmasını ve hasta sayısının daha fazla olması nedenlerine bağlamışlardır. Bu çalışmada diyabetik hastalarda diyabetik retinopati ile ilişkilendirilen beden kitle indeksi (BKİ), yüksek kolesterol seviyeleri, yaş ve cinsiyet gibi parametrelerin prediyabetik hastalarda retinopati açısından bir fark yaratmadığı saptanmıştır. Bunun diyabetin daha başlangıç aşamasında olmasından kaynaklanabileceğini belirten araştırmacılar retinopati oluşumunun hiperglisemi tarafından tetiklenen inflamatuvar yanıtla bağlı olabileceğini ve RANKES seviyesinin anlamlı farklı çıkmasının bunun bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>(56)</sup>

Prediyabetik hastalarda saptanan diyabetik retinopatinin tamamına yakını hafif non-proliferatif diyabetik retinopati olarak bildirilmiştir. Bunu destekleyen bir diğer çalışmada ARIC çalışmasıdır.<sup>(61)</sup> Bu çalışmada ve aynı ekibin bir diğer çalışmasında da mikroanevrizmalara ek olarak retinal venül çapının da erken bir belirti olabileceği bildirilmiştir.<sup>(61,62)</sup> Bu çalışmalarda aynı zamanda bu belirtilerin diyabetin diğer komplikasyonlarının (özellikle kardiyovasküler) görülebileceğine dair erken bir belirteç olup olamayacağına dair değerlendirmeler de yapılmıştır ancak belirli ve az sayıdaki alt grup analizleri dışında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Yapılan çalışmalar prediyabetik hastalarda da belirli oranda ve

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

başlangıç aşamasında hafif non-proliferatif diyabetik retinopati görülebildiğini göstermektedir. Ancak bunun klinik önemi net olarak henüz ortaya konamamış olmakla birlikte bu konuda yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

## Prediyabet ve Nöropati

Diyabetik nöropatiler (DN), diyabetin en sık görülen komplikasyonları arasındadır. Tanı; klinik ve laboratuvar bulgularına bağlı olduğundan, görülme sıklığı kullanılan metoda göre değişmektedir. Sadece klinik bulguları ön planda tutan çalışmalar olduğu gibi, ileri teknoloji ile ENMG cihazları ile ayrıntılı inceleme yapan çalışmalarda bulunmaktadır. Nöropatiler arasında en sık görülenler, kronik sensorimotor distal simetrik polinöropati (DPN) ve otonom nöropatilerdir. Klinik uygulamada uluslararası kabul gören DPN'nin basit tanımı; diyabetik kişilerde, diğer tüm nedenler dışlandıktan sonra, periferik sinir disfonksiyonunun belirti ve/veya bulgularının bulunmasıdır. Yeni tanı tip 2 diyabetlilerde %7-20 oranında nöropati saptanmaktadır.<sup>(63)</sup> Bunun başlıca nedeni, diyabet tanısının geç konulması ile birlikte nöropati komplikasyonunun prediyabet evresinden itibaren görülmesidir. Son yıllarda nöropatinin, prediyabet özellikle de bozulmuş glukoz toleransı ile ilgili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Prediyabetlilerde, periferik nöropati oranı %11-25 olarak bildirilmiştir. Farklı bir bakış açısıyla, idyopatik periferik nöropatili hastalarda da %25-%62 oranında prediyabet saptanmıştır.<sup>(64)</sup> Bu çalışmalarda, sonuç olarak aynı yaş genel popülasyonla karşılaştırıldığında, idyopatik nöropati saptanan kişilerde BGT sıklığının 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür.<sup>(65)</sup> Sinir ileti çalışmaları normal olan BGT'lilerin deri biyopsilerinde, intradermal miyelinsiz liflerde akson kaybı olduğu gösterilmiştir.<sup>(66)</sup> Ayrıca BGT'li hastalarda miyelinli sinir lif dansitesinin arttığı gösterilmiştir. Miyelinli sinir lif dansitesinin artmasının, bozulmuş sinir ileti hızının bulgusu olduğu bilinmektedir. Miyelinli sinir lif dansitesinin artışı ile sural sinir aksiyon potansiyel amplitü-

## PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

dünün düşüşü arasında korelasyon saptanmıştır.<sup>(67)</sup> Sural sinir aksiyon potansiyel amplitüdünün düşüşü klinik periferal nöropati göstergesidir. Bu bulgular, BGT'nin periferal nöropatiye yol açtığını desteklemektedir.

Nöropatik ağrı, bozulmuş glukoz regülasyonunun en sık görülen semptomlarından biridir. Farklı çalışmalarda da ağrılı nöropatili hastalarda BGT'nin yüksek oranda izlendiği ve BGT'li olgularda %13-21 oranında nöropatik ağrı olduğu bildirilmiştir.<sup>(68)</sup> Novella ve ark. nın yaptığı çalışmada ağrılı nöropatili hastalarda BGT kontrolere göre daha fazla izlenmiş, semptomu olmayan hastalarda farklılık gözlenmemiştir.<sup>(69)</sup>

Diyabetik otonom nöropati (DİON) diyabetik hastalarda belirgin morbidite hatta bazı hastalarda mortalite nedeni olabildiğinden önemlidir. Özellikle, bu belirtilerin birçoğu potansiyel olarak tedavi edilebilir olduğundan, otonomik disfonksiyon belirtileri öykü alınırken dikkatle açığa çıkarılmalıdır. DİON'un majör klinik belirtileri arasında istirahat taşikardisi, efora dayanıksızlık, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, gastroparezi, erektil disfonksiyon, bozulmuş nörovasküler fonksiyon ve hipoglisemik otonomik yetersizlik bulunmaktadır. Otonomik fonksiyonların BGT olan bireylerde ve kontrol grubunda karşılaştırıldığı çalışmalarda, BGT'li bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek otonom fonksiyon bozukluğu izlenmiştir.<sup>(70, 71)</sup>

Sonuç olarak, epidemiyolojik verilerde prediyabet özellikle BGT ile nöropati arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir.

### Prediyabet ve Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemiye maruziyet sonucunda makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmekte ancak prediyabetik düzeydeki hiperglisemi ve makrovasküler hastalık gelişme riski ile ilgili veriler sınırlıdır. Yüksek kan şekeri doğrudan veya dolaylı

## PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

olarak ateroskleroz ya da klinik kardiyovasküler hastalık nedeni olarak tanımlandığına göre prediyabet de makrovasküler hastalık için bir risk faktörü olabilir.

Kesitsel çalışmalarda diyabetik sınırdan daha düşük aralıkta, hafif ve orta düzeyde hipergliseminin koroner hastalık sıklığını arttırdığı gösterilmiştir.<sup>(72)</sup> Ford ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir değerlendirmede prediyabet ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.<sup>(73)</sup> Bu meta-analizde bozulmuş açlık glukozu temelinde incelenmiş 18 çalışmada (AKŞ>110 mg/dl olarak alınmış) kardiyovasküler hastalık için risk değerinin 0.65-2.5 arasında değiştiği, ortalama risk artışının ise 1.2 olduğu görülmüştür. AKŞ sınırı olarak 100 mg/dl alınan 8 çalışmada ise kardiyovasküler hastalık için risk artışı 0.87-1.40 arasında olup ortalama risk artışı 1.18 bulunmuştur. Bozulmuş açlık glukozu kriteri olarak 110 mg/dl alındığında görülen risk artışı, bozulmuş açlık glukozu kriteri olarak 100 mg/dl alındığında saptanan risk artışından daha yüksek bulunmuştur. Bozulmuş glukoz toleransı açısından değerlendirme yapılan 8 çalışmanın sonucunda kardiyovasküler hastalık risk artışı 0.83-1.34 arasında olup ortalama risk artışı 1.2 olarak bulunmuştur. Hem Bozulmuş Açlık Glukozu hem de Bozulmuş Glukoz Toleransı olan hastaların araştırıldığı 5 çalışmada kardiyovasküler hastalık risk artışı 1.1 olarak bulunmuştur. Jing Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Bozulmuş Açlık Glukozu olanlarda (100-125 mg/dl) normal açlık glukozu olanlara göre kardiyovasküler hastalık riski 1.29, koroner kalp hastalığı riski 1.42, iskemik inme riski ise 1.39 kat yüksek bulunmuştur.<sup>(74)</sup> Öte yandan bazı çalışmalarda Bozulmuş Glukoz Toleransı olan hastalarda makrovasküler hastalık riskinin yaklaşık 2 kat artmış olduğunu göstermektedir. Mevcut verilerle prediyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık risk artışının kadın ve erkeklerde farklı olmadığı ileri sürülmektedir.

Prediyabetik hastalarda gözlenen bu orta derecede kardiyovasküler hastalık risk artışının (yaklaşık %20) sadece prediyabetik

## PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

aralıktaki kan şekeri yüksekliğinin direkt etkisiyle açıklanamayacağı, kan şekeri yüksekliğinin yanında sıklıkla prediyabetle birlikte görülen obezite, dislipidemi, hipertansiyon, proinflatuar ve protrombotik durum gibi metabolik sendrom bileşenlerinin de kardiyovasküler hastalık risk artışına katkısı olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>(75)</sup> Bu nedenle kan glukozu ile makrovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştırırken bu risk faktörlerinin de etkisini hesaba katmak gerekir. Ancak bazı prospektif çalışmalarda obezite, kan basıncı, trigliserit, lipoprotein gibi bağımsız risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra bile açlık hiperglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve A1C vasküler mortalitenin oldukça kuvvetli prediktörleri olarak bulunmuştur.<sup>(75)</sup> Ayrıca prediyabetik hastaların çoğunda hem insülin direnci hem de hiperinsülinemi vardır. Bunlardan herhangi birisinin varlığı da ateroskleroz açısından risk oluşturmaktadır. Bu açıdan bakıldığında prediyabetlilerde ateroskleroz riskinin artmış olması şaşırtıcı olmamalıdır.

Hiperglisemi iyi tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörlerinden birisidir. Bazı kanıtlar olmasına rağmen hiperglisemi, prediyabet ve vasküler hasar arasındaki ilişki çok karmaşık bir ilişkidir. Prediyabetik aralıkta olsa bile hiperglisemi vasküler adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin ekspresyonunu uyararak inflamasyon artışı, ekstraselüler matriks kalınlaşması, endotelial nitrik oksit aktivitesinin bozulması, endotel hasarı, aterosklerozu, perisit kaybı, kapiller mikroanevrizmalar, vasküler proliferasyonu ve vasküler komplikasyonları artırabilir.<sup>(76)</sup>

Vasküler mortalite ile tokluk kan glukoz yüksekliği arasındaki kuvvetli ilişki vasküler mortalite ile açlık kan şekeri arasında daha zayıf olarak bulunmuştur. DECODE çalışması verilerinde açlık kan şekeri değerinden bağımsız olacak şekilde bozulmuş glukoz toleransı ile koroner ölüm riski ve total kardiyovasküler ölüm risk artışı ilişkili bulunmuştur.<sup>(77)</sup>

Prediyabetik hastalarda flow-mediated dilatasyon bozukluğu ve

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

karotis intima media kalınlığının da arttığı saptanmıştır.<sup>(78)</sup>

Çalışmaların tamamında olmasa da çoğunluğunda Bozulmuş Glukoz Toleransı makrovasküler komplikasyonlar için Bozulmuş Açlık Glukozuna göre daha kuvvetli bir prediktördür.<sup>(79)</sup>

## Prediyabet ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Nonalkolik karaciğer hastalığı genel popülasyonda sık görülmesi ve siroza, karaciğer yetmezliğine ilerleme ihtimali olması nedeniyle önemlidir. Steatohepatit (nonalkolik steatohepatit), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı içinde sadece bir evredir.<sup>(80)</sup> Nonalkolik steatohepatit (NASH); alkol almayan kişilerin karaciğerinde alkole bağlı yağlanmaya benzer histolojik bulguların varlığıyla tanımlanan ve sıklıkla asemptomatik seyreden klinikopatolojik bir tablodur<sup>(81)</sup>. Dünyada görülen en sık karaciğer hastalığı olarak kabul edilir.<sup>(82,83)</sup> Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansı; ultrasonografi ile yapılan bir çalışmada %13-30 arasında bulunmuştur.<sup>(84)</sup> Kaza sonucu ölenlerin postmortem karaciğer biyopsilerinde steatoza rastlama sıklığı %20 saptanırken, NASH sıklığı %32'dir.<sup>(85)</sup> Prevalansı; genel popülasyonda %46 oranlarına ulaşırken, diyabetiklerde %74 civarında görülür.<sup>(86)</sup> Obezite, diyabet, hiperlipidemi, 45 yaş üzerinde olmak ve ALT/AST oranının 1'in üzerinde olması hastalığın progresyonu için risk faktörleri olarak kabul edilir.<sup>(87)</sup>

Nonalkolik steatohepatitli hastaların % 40-100'nün obez ve % 21-55'inde aşikar diyabet veya hipertrigliseridemik olduğu belirtilmiştir.<sup>(88)</sup> Obezitenin katkıda bulunduğu inflamatuvar durumun, NASH patogenezindeki önemini de unutmamak gerekir.<sup>(89)</sup> Obez ve obez olmayanlarda; NASH'in şiddetiyle, visseral yağ birikimi ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon vardır.<sup>(90)</sup> Ortalama (BKİ) 42 kg/m<sup>2</sup> olan hasta grubunda yapılan bir çalışmada<sup>(91)</sup>; karaciğer biyopsilerininin %74'ünde yağ birikimi görülmüştür.



# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

Nonalkolik steatohepatit insülin direnciyle sıkı ilişkilidir. Hastaların büyük çoğunluğunda; postprandiyal hiperinsülinemi ve bozulmuş glukoz toleransı vardır.<sup>(92)</sup> Standart 75 g OGTT ile 60. dakika hiperglisemisi olan hastalarda; diyabet, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tanısı konulmadan da, insülin direnciyle ilişkili olarak A1C ve HOMA değerleri, ultrasonografik olarak derecelendirilen hepatosteatoz ile ilişkili görülmüştür.<sup>(93)</sup>

Steatoz; azalmış hepatik insülin sensitivitesine ve artmış glukoneogeneze neden olur.<sup>(89)</sup> Ayrıca; NASH, sadece kronik karaciğer hastalığının bir nedeni olmayıp; diyabet gelişimine yatkinlaştırıcı olup metabolik sendromun da bir komponenti olarak kabul edilir.<sup>(93-98)</sup> Metabolik sendromun birçok komponenti; NASH'li hastalarda sıkça görülür. NASH'li vakaların; %67-71'i obez, %12-37'i bozulmuş açlık glukozuna, % 57-68'i bozulmuş lipid profiline sahip ve %36-70'i hipertansiftir.<sup>(99)</sup> Ayrıca, visseral yağ birikimi ve insülin direnci; NASH'in şiddetiyle doğru orantılıdır.<sup>(100)</sup> İnsülin direnci, lipolizin artışına yol açarak, karaciğere serbest yağ asidi girişini arttırır. Ayrıca, toklukta, yağ dokusuna ve iskelet kasına glukozun alımının azalması hiperglisemiyle sonuçlanır.<sup>(101)</sup> Yağdan zengin diyet; mitokondrial  $\beta$  oksidasyonu ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) klirensi azalarak karaciğerde yağ birikimine katkıda bulunur. Yüksek glukoz ve sukroz tüketimi de; de nova lipogenezi arttırır.<sup>(102)</sup>

## Prediyabet ve Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu (PKOS) çok sık görülen ve doğurganlık çağındaki kadınlardaki en yaygın endokrin bozukluktur. Kadınların yaklaşık %6-10 kadarını etkileyen bir sendromdur.<sup>(103)</sup> Klinik özellikler olarak; menstrüel bozukluklar, hiperandrojenizm, infertilite, obezite, glukoz metabolizma bozukluğu,<sup>(104)</sup> uyku apnesi,<sup>(105)</sup>

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

akantozis nigrikans ve metabolik sendrom görülebilir.<sup>(106)</sup>

PKOS'lu kadınlarda; beden kitle indeksi artışıyla birlikte, glukoz metabolizma bozukluğu normal popülasyona göre 2 kat daha yüksek ve daha erken yaşlarda görülür.<sup>(107)</sup> Glukoz metabolizma bozukluğuna, en büyük katkısı yapan insülin direnci olmasına rağmen insülin salgı defektide görülebilir.<sup>(108)</sup>

PKOS'de insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini ve ayrıca seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmayla serbest testosteron düzeyini arttırmaktadır. İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normal iken, insülin-aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilazasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır.<sup>(109)</sup> Özellikle obez PKOS'lu kadınların %30-40'ı bozulmuş glukoz toleransına sahip olup bunların yaklaşık %10'unda 40'lı yaşlarda diyabet geliştiği gösterilmiştir.<sup>(110)</sup> PKOS'lu hastalarda %25 oranında metabolik sendrom izlenmektedir.<sup>(111)</sup>

Hastalarda; düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserid düzeylerinin varlığı tanımlanmıştır.<sup>(112)</sup> Aterojenik lipid profili olarak tanımlanan, yüksek trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile beraber düşük HDL düzeyleri görülür. İnsülin, arteriyel doku ve yağ dokusunda asetil-CoA yapımını ve glukoz ile trigliserid girişini artırarak lipogenezi uyarır.<sup>(113)</sup> Ayrıca, dislipidemi, zayıf PKOS'lu kadınlarda da görülebilir.<sup>(114)</sup>

## Prediyabet ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Osas)

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS); uyku sırasında görülen, üst solunum yolu obstrüksiyonuyla karakterizedir.<sup>(115)</sup> Prediyabet prevalansı, (BAG ve/veya BGT); OSAS'lı hastalarda %20-67 oranlarında değişebilmektedir.<sup>(116)</sup> Uyku kalp sağlık çalışmasında,<sup>(117)</sup> yaş, cinsiyet, ırk, BKİ ve bel çevresi için kontroller yapıldıktan

## PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

sonra; OSAS varlığının, BAG ve BGT için yüksek ilişki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca bu ilişki; hem kilolularda hem de normal kişilerde benzerdir.<sup>(116)</sup> OGTT süresince; OSAS şiddetiyle, açlık ve 2 saat tokluk glukozları birbirinden bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.<sup>(116)</sup> Toplum temelli bir çalışmada (400 kadını kapsayan);<sup>(118)</sup> şiddetli OSAS'lılar olmayanlara göre düşük insülin duyarlılığıyla ilişkilidir. Ayrıca, OSAS şiddeti, yaş, bel kalça oranı gibi faktörler düzeltildikten sonra, OGTT'de açlık ve 2 saat insülin düzeylerinde artışla bağlantılıdır. Normal kişilerle karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, ırk ve vücut yağ oranı düzeltildikten sonra; hafif, orta ve şiddetli OSAS'lılarda sırasıyla; %26.7, %36.5 ve %43.7 oranlarında insülin duyarlılığında azalma saptanmıştır.<sup>(119)</sup> İnsülin duyarlılığında progresif azalmaya rağmen; glukozu akut insülin cevabı değişmemiş olup insülin sekresyonunu arttırmada yetersizlik vardır. Kendilerinin diyabetik olmadıklarını bildiren ve A1C %6.5'a sahip kişilerin alındığı bir çalışmada;<sup>(120)</sup> OSAS şiddetiyle prediyabetik durumun derecesi arasında pozitif korelasyon vardır.

OSAS'lı kişilerde; metabolik sendrom görülme riskinin 5 kat arttığı bilinmektedir. Bununla birlikte, OSAS şiddetinin, metabolik sendrom bileşenlerinin sayısı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>(121)</sup> Obezite, özellikle visseral tip; uyku apne sendromu gelişimiyle sıkı ilişkilidir. Kiloda %10 artış, uyku apnesini 6 kat arttırabilir.<sup>(122)</sup>

İntermittant hipoksi; OSAS'ın önemli bir komponentidir. Sağlıklı gönüllülerde, en az 5 saat süreyle intermittant hipoksi oluşturulursa; insülin sekresyonunda kompensatuar artış olmamasına rağmen insülin duyarlılığında azalma olabilir. Ayrıca, tekrarlayan hipoksi atakları, iskemi-reperfüzyon hasarı ve reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olur. Hücresel ve DNA hasarıyla birlikte, okside lipid artışı görülür.<sup>(123)</sup> Tekrarlayan hipoksi atakları insülin direncini oluştururken, "hypoxia-inducible factor-1" (HIF-1) sekresyonunu ve oksidatif stresi artırır. Ayrıca, HIF-1; lipid biyosenteziyle ilişkili olan 'sterol regulatory element-binding protein' (SREBP)-1 sekresyonunu artırır. İnflamasyon HIF-1 ile

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

artar.<sup>(124)</sup> Ancak, parsiyel HIF-1 yetmezliği olan farelerde; intermit-tant hipoksi insülin direnci oluşturmamıştır.<sup>(125)</sup>

Kronik uyku bozukluğunda; parasempatik sistemde azalma görü-lürken; proinflamatuvar sitokinlerde (interlokin-6 ve tumor nekrozis faktor- $\alpha$  gibi), sempatik tonusda, kan basıncında, kortizol, insülin ve kan glukozunda artış saptanmıştır.<sup>(126)</sup> Katekolaminler<sup>(127)</sup> ve ghrelin<sup>(128)</sup> artışları belirgindir. Düşük adiponektin<sup>(129)</sup> ve yüksek leptin<sup>(130)</sup> düzeyleri vardır.

## Prediyabet ve Hiperürisemi

Ürik asid, pürin metabolizmasının son oksidasyon ürünü<sup>(131)</sup> olup tip 2 DM gelişimi açısından risk faktörü olarak kabul edilir. Glukoz metabolizmasıyla ilişkisi araştırıldığında; bazı çalışmalarda<sup>(132,133)</sup> ürik asit düzeyleriyle tip 2 diyabet riski arasında bağlantı olmadığını veya olduğunu<sup>(134,135)</sup> gösteren sonuçlar vardır. Bozulmuş açlık glukozunun gelişmesi ile ürik asit düzeyleri arasındaki bağlantıyı açıklayan çeşitli mekanizmalar tanımlanabilir. Deneysel çalışmalarda; ürik asit düzeylerinin, nitrik oksidin biyoaktivitesini inhibe ederek, insülin direncini uyardığı, inflamatuvar faktörler ve adiposito-kinlerin sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. İnsülin direnci; hiperinsülinemiye neden olarak, renal ürik asit sekresyonunu azaltıp ürik asit konsantrasyonunu arttırdığına dair veriler vardır.<sup>(136)</sup>

## Metabolik Sendrom / İnsülin Direnci Sendromunun Bir Komponenti Olarak Prediyabet

Prediyabet, metabolik sendrom ve insülin direnci sendromu tanımlamaları yakın ilişki içerisinde olsalar dahi birbirinin üzerine binmiş ayrı antiteler oldukları kabul edilmektedir. Farklı gurupların geliştirdiği farklı metabolik sendrom kriterleri halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunların arasında NCEP-ATP III kriterleri en

# PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ

yaygın kullanılanlardan biridir.<sup>(137)</sup>

Dünya sağlık örgütü metabolik sendromun olmazsa olmazı olarak insülin direnci varlığının kanıtlanması gerektiğini savunmaktadır. Buna karşın IDF metabolik sendrom tanısı için mutlaka santral obezite varlığını şart koşmaktadır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ise metabolik sendrom terimi yerine insülin direnci sendromunu tercih etmekte ve biraz daha ayrıntılı ve tanımlayıcı bir tarifleme ile hastalığı belirtmektedirler. Bazı kaynaklar insülin

**Tablo 6.** NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

NCEP ATP III metabolik sendrom tanımlaması (5 kriterin en az 3'ünün varlığı tanı koydurur)

Risk Faktörü	Sınır değeri
Erkeklerde bel çevresi	> 102 cm
Kadınlarda bel çevresi	>88 cm
Plazma Trigliseridi	>150 mg/dl
Erkeklerde HDL kolesterol	<40 mg/dl
Kadınlarda HDL kolesterol	<50 mg/dl
Kan Basıncı	>130/85 mmHg
Açlık plazma glukozu	>110 mg/dl

direnci sendromu ve metabolik sendrom tanımlamalarını eşdeğer tanımlar olarak kullanmaktadır.

Her farklı gurubun yapmış oldukları farklı tanımlar, yorumlamalar ve getirmiş oldukları farklı tanı kriterleri klinisyenlerin kafalarını karıştırmakla kalmayıp kardiyovasküler riski belirlemeleri açısından da benzerlik taşımamaktadırlar. Örneğin yapılan bir sağkalım analizinde NCEP tanı kriterlerinin IDF tanı kriterlerine göre koroner kalp hastalığı riskiyle daha fazla paralellik taşıdığı saptanmıştır.<sup>(137)</sup>

## **PREDİYABET: TANIM, TANI KRİTERLERİ, EPİDEMİYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ ve TEDAVİSİ**

---

Yine bir başka çalışmada gelecekteki diyabet gelişimini öngörmede IDF tanı kriterlerinin sırasıyla ATP III, WHO tanı kriterleri, bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozuna göre daha fazla sensitif olduğu ancak artan sensitivite ile birlikte yanlış pozitiflik oranının da benzer şekilde artış yaptığı gösterilmiştir<sup>(138)</sup>. Yine Diyabet önleme programında metabolik sendrom tanılı hastalara metformin tedavisinin, yaşam tarzı değişikliklerine kıyasla metabolik sendromun düzeltilmesinde çok az etkisinin olduğunun gösterilmiş olması da prediyabet ile metabolik sendromun farklı antiteler olduğunu gösteren bir başka dolaylı kanıttır. Sonuç olarak insülin direncinin hem prediyabet hem de metabolik sendromun varlığı için bir başlangıç noktası olduğu, prediyabetiklerin yaklaşık %75'inin metabolik sendromla birliktelik gösterebildiği, hem insülin direncinin, hem prediyabetin ve hem de metabolik sendromun ayrı ayrı artan kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu, prediyabetin gelecekte diyabet gelişimini belirlediği söylenebilir<sup>(138)</sup>. Buna göre prediyabet ve metabolik sendrom iç içe geçmiş fakat ayrı ayrı kavramlardır.

# Bölüm 2

## **PREDİYABET TEDAVİSİ**

## Prediyabette Nonfarmakolojik Tedavi

Prediyabette nonfarmakolojik tedavi genel olarak medikal beslenme tedavisi, egzersiz ve diğer yaşam tarzı değişikliklerini (YTD) içermektedir. Tedavinin ana hedefleri prediyabetten diyabete ilerleyiş sürecini yavaşlatmak ve/veya mümkünse tamamen durdurmak, olası mikro ve makrovasküler komplikasyonları önlemek veya geciktirmek ve elde edilecek faydaların etkin maliyet çerçevesinde sürekliliğini sağlayabilmektir.

Nonfarmakolojik tedavinin etkinliği konusunda yürütülmüş olan Finnish Diabetes Prevention Study, Da Qing Study ve Diabetes Prevention Program (DPP) gibi klasik çalışmaların sonuçları oldukça ümit vericidir.<sup>(139-141)</sup> Bu çalışmalarda nonfarmakolojik tedavi alan grupta prediyabetten diyabete gidiş %58 ile %69 arasında bildirilmiştir. Yine DPP çalışmasında nonfarmakolojik tedavi alan grupta %58 risk azalması saptanırken metformin alan grupta risk azalması %31'de kalmıştır.<sup>(141)</sup> DPP, DREAM, STOP-NIDDM ve ACT NOW gibi metformin, akarboz, roziglitazon ve pioglitazon gibi ilaçların kullanıldığı diğer çalışmalarda da diyabetin önlenmesi ile ilgili ciddi olumlu sonuçlar elde edilmiştir.<sup>(57,141-146)</sup> Ancak bu çalışmaların nerede ise tümünde farmakolojik ajanın kesilmesi ile birlikte elde edilen faydalar da kaybolmaktadır veya azalmaktadır. Nonfarmakolojik tedavinin sürekliliği farmakolojik tedaviye göre daha fazla görülmektedir.<sup>(142-144)</sup> Henüz prediyabet aşamasında farmakolojik tedavi başlanması; maliyet etkinlik sorunu, etkinliğin sürekliliğinin sağlanamaması ve tedavinin ne kadar zaman verileceği gibi konular nedeni ile prediyabet aşamasında nonfarmakolojik tedavi daha öne çıkmaktadır.

Ancak nonfarmakolojik tedavinin başarılı olması ve sürekliliğinin sağlanması için mutlaka farkındalık ve motivasyonu sağlayacak iyi planlanmış eğitim programları ve izlem gereklidir. Prediyabetin risklerinin anlatıldığı yalnızca bir saatlik bir eğitim programının bile uzun dönemde anlamlı faydalar sağlayabileceğine ilişkin çalışmalar



## TEDAVİ

---

bulunmaktadır. Nonfarmakolojik tedavi bir yaşam tarzı olarak benimsenip ömür boyu sürdürülmelidir.

Nonfarmakolojik tedavide önerilerimiz alt başlıklar halinde şu şekildedir:

1-Medikal Beslenme Tedavisi

2-Egzersiz

3-Diğerleri

### 1. Medikal Beslenme Tedavisi

Amaç ideal kiloya ulaşmak ve/veya devam ettirmektir. Kilo kaybı amaçlanıyorsa günlük kalori alımında 500 kcal/gün kısıtlamaya gidilmelidir.

#### Korbohidrat (KH) Tüketimi

- Günlük enerji ihtiyacının %50-60 kadarı, tercihen işlenmemiş kompleks KH'lardan (kepekli, tam tahıllar, baklagiller, esmer pirinç, bulgur ve karabuğday) karşılanmalıdır.
- Meyve yenilmek istendiğinde bir defada 100 gram/porsiyonu aşmayacak şekilde ve yavaş tüketilmelidir. Meyve tüketimi günde en fazla 200 gram olmalıdır. Ayrıca sulu, kana hızlı karışan meyveler tercih edilmemelidir. Meyve sularının hiçbir türünün tüketimi önerilmemektedir.
- Çorba olarak sebze çorbaları tercih edilmeli, unlu, kremalı ve yağlı çorbalardan kaçınılmalıdır.

#### Yağ Tüketimi

Yağ tüketimi günlük kaloringin en fazla %30-35'ni içermelidir. Tercihen zeytinyağı tüketimi önerilmektedir. Yağ tüketiminde 100 gram yağın 880 kcal enerji verdiği unutulmamalıdır. Doymuş yağ alımı sınırlandırılmalıdır (total yağ alımının %7'sinden daha az olmalıdır).

## TEDAVİ

---

Oda sıcaklığında katı formda bulunan yağların tüketiminden kaçınılmalıdır. Hayvansal gıdalar (peynir, et, yoğurt, süt, vs.) içinde bulunan yağlar günlük yağ alımı miktarı belirlenirken gözden kaçırılmamalıdır.

### Protein Tüketimi

Günlük kalori gereksiniminin %15-20'si protein kaynaklı olmalıdır. Alınan proteinin %30-40'ı hayvansal, %60-70'i bitkisel kaynaklı olmalıdır.

### Lif Alımı

Günlük 30 gram veya 1000 kcal başına 15 gram lif alınması önerilmektedir. Salataların, ana öğünlerin ilk seçeneği olarak tüketilmesi önerilmektedir.

### Sıvı Tüketimi

İhtiyaç ölçüsünde alınmalıdır. Alınan günlük sıvının 1-1.5 litresi direk su kaynaklı olmalıdır.

### Tuz Tüketimi

Tuz tüketimi 6 gram/gün'den az olmalıdır.

### Tatlandırıcı Kullanımı

Mümkünse kullanılmamaları önerilmektedir. Oluşturabilecekleri zararlar açısından fikir birliği yoktur. Günde 8-10 adetten fazla kullanılmamalıdır. Hamilelerde önerilmemektedir. Kalori vermediği bildirilmekteyse de insülin salınımını ve insülin direncini artırdığı gözlemlenmiştir. Tatlandırıcı içeren gıda ve içeceklerden kaçınılmalıdır.

### Alkol Tüketimi

Prediabetik bireylerde alkol tüketimi önerilmez. Ancak tüketileceği durumlarda en fazla kadınlarda günde 1, erkeklerde günde 2 birim tüketilmelidir.

# TEDAVİ

---

## 2. Egzersiz

Egzersiz planlanmadan önce ayrıntılı fiziksel muayene yapılmalıdır (özellikle solunum ve kardiyovasküler sistem, egzersize engel olabilecek durumlar). Egzersiz, mümkünse her gün, düzenli ve sürdürülebilir olmalıdır. Egzersiz türü için (aerobik veya direnç egzersizleri) özel bir öneri bulunmamaktadır. İdeal olarak ana öğünlerden 1 saat sonra yapılmalıdır. Genel pratikte 24 saat içerisinde 8000-10000 adım aktivite önerilmektedir. Kilo kaybı isteniyorsa adım sayısı daha da artırılabilir.

## 3. Diğerleri

- Uyku: 6-8 saat kadar uyku önerilmektedir. Bunun altı veya üstünde sürelerdeki uykunun sağlıklı yaşamı olumsuz etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur. Ayrıca muhtemel uyku apne durumları sorgulanmalıdır.
- Mikronutrient ilaveleri önerilmemektedir.
- Hazır gıdalardan kaçınılmalıdır.
- Diyabetik ve/veya diyet ürünü olarak sunulan gıdaların tüketiminden kaçınılmalıdır.
- Kişinin yemek motivasyonunu artıran koşullar saptanarak bunlardan uzak durması sağlanmalıdır.
- Ara öğün: Süt ve süt ürünleri ve/veya tahıllar ara öğün olarak önerilir. Total kaloriyi değiştirmeden uzun öğün aralarında KH içeren ara öğünler önerilir.
- Sigara içilmemelidir.

# TEDAVİ

## Prediyabette Farmakolojik Tedavi

YTD uygulayamayan veya YTD ile 3-6 ay içinde sonuç alınamayan prediyabetli hastalarda farmakolojik tedavi başlanabilir. Tedavi başarısızlığı prediyabet tanısı koyduran parametrelerin devam etmesi veya ilerlemesi olarak (örneğin YTD'ne rağmen A1C yükselişi) tanımlanır.

Genel prensip olarak prediyabetli hastalarda başlangıçta sadece YTD önerilmekle birlikte diyabet gelişme riski yüksek olan hastalarda;

- BAG+BGT birlikteliği,
- Gestasyonel diyabet mellitus (GDM) öyküsü,
- BKİ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>,
- A1C  $\geq 6$

başlangıçtan itibaren YTD ile birlikte farmakolojik tedavi düşünülebilir.

Prediyabetli hasta gruplarında metformin, tiyazolidindionlar, akarboz, orlistat ve GLP-1 reseptör agonistlerinin farklı oranlarda diyabet gelişme riskini veya prediyabet prevalansını azalttığı gösterilmiştir.<sup>(57,143,145-149)</sup>

Ucuz, etkili, uzun dönemde güvenli ve güçlü kanıtlara sahip olması nedeniyle prediyabetli hastalarda ilk basamak tedavi olarak metformin tercih edilmelidir. Metformin DPP çalışmasında prediyabetli hastalarda diyabetin önlenmesinde YTD'ne göre daha az etkili bulunmasına rağmen, DPP ve DPPOS 10 yıllık takip periyodunda maliyet etkin olabileceği bildirilmiştir.<sup>(150)</sup> DPP çalışmasında, metformin BKİ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> ve yaşı <60 olan prediyabetli hastalarda YTD kadar etkili bulunmuştur.<sup>(57)</sup> DPP'de, GDM öyküsü olan kadınlarda diyabet riskinde metformin YTD ile eşdeğer düşüş sağlamıştır ve 10 yıllık takip boyunca etki kalıcı olmuştur.<sup>(151,152)</sup> Hint DPP çalışmasında (IDPP) ise tek başına YTD, metformin monoterapisi ve YTD+ metformin tedavisi arasında diyabet gelişme riski açısından

## TEDAVİ

fark bulunmamıştır.<sup>(153)</sup> BKI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> olup yaşı <60 olanlarda ucuz, etkili ve uzun dönemde güvenli olması nedeniyle ilk basamak tedavi olarak metformin tercih edilmelidir. Metformin 60 yaş üzeri hastalarda etkili bulunmamıştır.<sup>(57)</sup> Prediyabette metforminin günlük dozu 1000-1700 mg olup, etkin doz 1700 mg/gün'dür. Metformin tedavisine 2x500 mg olarak başlanması ve tolerans durumuna göre 2x850 mg'a artırılması önerilir.

Tiyazolindionların diyabet önlenmesinde oldukça etkili oldukları birçok çalışmada gösterilmiştir. Diyabet gelişiminde troglitazon TRIPOD çalışmasında<sup>(146)</sup> %50, roziglitazon DREAM çalışmasında<sup>(147)</sup> %60, pioglitazon ACT-NOW çalışmasında<sup>(145)</sup> %72 risk azalması sağlamıştır. Bir başka çalışmada pioglitazon ile diyabeti olmaya, insülin direnci olan iskemik inme veya geçici iskemik atak geçirmiş hastalarda diyabet gelişme riski %52 azalmıştır (IRIS)<sup>(154)</sup> Buna karşılık IDPP-2 çalışmasında pioglitazon ve YTD arasında anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>(155)</sup> ADA 2016 kılavuzunda primer fizyolojik etkisi insülin duyarlılığını artıran ajan olarak sadece tiyazolindionlar belirtilmektedir.<sup>(156)</sup> Ancak yan etkiler, uzun dönemde güvenlilik ve maliyet nedeniyle birinci basamak tedavide genel olarak metformin tercih edilmelidir. Buna karşılık NASH veya kombine prediyabeti (BAG+BGT) olup, güçlü Tip 2 DM aile öyküsü, dislipidemi (TG yüksekliği, HDL düşüklüğü), hipertansiyon, PKOS ve akantozis nigrikans gibi insülin direnci ile ilişkili klinik durum gibi diyabet risk faktörleri olanlarda pioglitazon başlangıç tedavisinde tercih edilebilir. Başlangıçta metformin tedavisinin etkili olmadığı prediyabetik olgularda bir engel yoksa tercihen tiyazolindion tedavisi önerilebilir (Not: Ülkemizde sadece pioglitazon mevcuttur). Pioglitazon tercihen düşük doz olmak üzere 15-30 mg/gün kullanılabilir.

Bir diğer yaklaşım da metformin tedavisinin başarısız olduğu durumlarda düşük doz metformin + pioglitazon kombinasyon tedavisidir (örneğin 500 mg metformin+15 mg pioglitazon). CANOE çalışmasında düşük doz metformin + roziglitazon kombinasyonu ile diyabet

## TEDAVİ

---

insidansı %66 azalmıştır.<sup>(157)</sup>

BKİ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> olup metformin tedavisinden fayda görmeyen prediyabetli hastalarda GLP-1 agonistleri veya bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan orlistat düşünülebilir. Prediyabetli hastaların olduğu 20 haftalık bir çalışmada liraglutidin 1.8, 2.4 ve 3.0 mg dozları ile prediyabet prevalansı %84-96 azalmıştır.<sup>(149)</sup> Aynı çalışmada orlistat ile prediyabet prevalansında azalma gözlenmemiştir. Buna karşılık orlistat XENDOS çalışmasında diyabet riskini %37 azaltmıştır.<sup>(148)</sup>

Bir alfa-glukozidaz inhibitörü olan akarbozun prediyabetli hastalarda diyabeti önlemede ve kardiyovasküler sonuçlar üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Akarboz STOP-NIDDM çalışmasında diyabet riskini %25 azaltmıştır. Bu çalışmada alt analizler yapıldığında, akarbozun özellikle 55 yaş üzerindeki ve BKİ  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda daha etkili olduğu görülmüştür.<sup>(5)</sup> DPP çalışmasında metforminin özellikle BKİ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> ve 60 yaş altı olgularda faydalı olduğu göz önüne alındığında; BKİ düşük veya yaşı ileri hastalarda farmakolojik tedavi başlanacaksa birinci basamakta akarboz tercih edilebilir.

Farmakolojik tedavide ilaçların önleyici etkinliği kullanıldığı süre ile sınırlıdır. Farmakolojik tedavi kullanıldığı süre içinde olası yan etkiler göz önünde tutulmalıdır, hastalar özellikle hipoglisemi gelişimi açısından yakın olarak takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

---

1. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al: For the Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364 (9), 829-841
2. Balkau B. The DECODE study. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Diabetes Metab.* 2000 Sep; 26 (4): 282-6.
3. American Diabetes Association Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: 11-14.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005 Jan; 28 (suppl 1): s4-s36
5. World Health Organization, International DF. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
6. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1327-34
7. [www.idf.org/idf-diabetes-atlas-seventh-edition-2015](http://www.idf.org/idf-diabetes-atlas-seventh-edition-2015)
8. CDC national diabetes statistics report 2014 available in [http:// www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/ national-diabetes-report-web.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf)
9. Karve A, Hayvard RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults *Diabetes Care* 2010; 33; 2355-2359
10. Satman I, Yilmaz T, Sengül A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6
11. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013 Feb; 28 (2): 169-80

## KAYNAKLAR

---

12. Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 93-6.
13. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2009 Sep; 52 (9): 1714-23
14. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016, 19: 394-399.
15. Nichols G, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *The American Journal of Medicine*. 2008; 121: 519-524
16. The Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-2222
17. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, et al. Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: a marker for a worse prognosis. *Am Heart J* 2001; 141: 485-490
18. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000; 405: 421-424
19. Faerch K, Witte DR, Tabák AG et al. Trajectories of cardiometabolic risk factors before diagnosis of three subtypes of type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the longitudinal Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 43-51
20. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB. et al. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2447-2453
21. Cowe CC, Rust KF, Byrd-Holt DD et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33: 562-568



## KAYNAKLAR

---

22. van't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen JM et al. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 33: 61-66, 2010
23. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study *Diabetologia*. 1999; 42: 926-931
24. M Tominaga, Eguchi H, Manaka H et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999 Jun; 22 (6): 920-924
25. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA, Groop L. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 281-286
26. Stephan N et al. [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology) Vol 4 September 2016
27. Catherine M, Kenneth C. Prediabetes : A Worldwide Epidemic. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2016; Volume 45, Issue 4, 751-764
28. Balion CM, Raina PS, Gerstein HC et al. Reproducibility of impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) classification: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1180-5
29. Okosun IS, Seale JP, Lyn R, Davis-Smith YM. Improving Detection of Prediabetes in Children and Adults: Using Combinations of Blood Glucose Tests. *Front. Public Health*, 2015; Nov 20; 3: 260
30. Handelsman Y, loomgarden ZT, Grunberger Get al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract*. 2015 April ; 21 (Suppl 1): 1-87
31. TEMD Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2016

## KAYNAKLAR

---

32. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. Diyabet tanı ve tedavi rehberi. Türk Diyabet Vakfı yayınları, 2016
33. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015; 6 (2): 296-303.
34. Kanat M, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes*. 2015; 6 (12): 1207-22.
35. Lind, L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertension* 1995; 13: 1457-62
36. Kashyap SR, DeFronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 13-19
37. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B, American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diab Care*. 2007; 30 (3): 753.
38. MaglianoDJ, ShawJE, ShortreedSM, NusselderWJ, LiewD, Barr EL, Zimmet PZ, Peeters A. Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51: 2179-2186.
39. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N Engl J Med*. 1988; 319: 1500-1506.
40. Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, Lee KW, Cho NH. Diabetes Res Clin Pract. Incidence and predictors of type 2 diabetes among Koreans: A 12-year follow up of the Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Oct 19; 123: 173-180
41. Weber MB, Ranjani H, Staimez LR, Anjana RM, Ali MK, Narayan KM, Mohan V. The Stepwise Approach to Diabetes Prevention: Results From the D-CLIP Randomized Controlled Trial. *Diab Care*. 2016; 39 (10): 1760-7.
42. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2

- diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344 (18): 1343.
43. Süleymanlar G, Seyahi N, Altıparmak MR, Serdengeçti K. Current status of renal replacement therapy in Turkey: A summary of Turkish society of Nephrology 2009 Annual registry report. *Turk Neph Dial Transpl* 2011; 20 (1): 1-6.
  44. Melsom T, Schei J, Stefansson VTN, Solbu MD, Jenssen TG, Mathisen UD et al. Prediabetes and risk of glomerular hyperfiltration and albuminuria in the general nondiabetic population: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.*2016; 67 (6): 841-850.
  45. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Systematic review or meta-analysis association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016 Dec; 33 (12): 1615-1624.
  46. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS: The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996; 49 (6): 1774-1777.
  47. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest.* 2016; 116 (2): 288-96.
  48. De Nicola L, Gabbai F, Liberti ME, Saggiocca A, Conte G, Minutolo R. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64 (1): 16-24.
  49. De Nicola L, Conte G, Minutolo R. Prediabetes as a precursor to diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.*2016; 67 (6): 817-19.
  50. Lightart S, van Herpt TT, Leening MJ et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(1): 44-51.

## KAYNAKLAR

---

51. Zhang X et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. JAMA, 2010. 304 (6): p. 649-56.
52. Taş A, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. Gülhane Tıp Dergisi, 2005. 47: p. 164-174.
53. Bai XL et al. [A cross-sectional study of moderate or severe visual impairment and blindness in residents with type 2 diabetes living in Xinjing Town, Shanghai]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2016. 52 (11): p. 825-830.
54. Kahn, H.A. and R. Hiller, Blindness caused by diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol, 1974. 78 (1): p. 58-67.
55. Nagi, D.K., et al., Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima Indians with impaired glucose tolerance and NIDDM. Diabet Med, 1997. 14 (6): p. 449-56.
56. Chen X et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in Chongqing pre-diabetes patients. Eye (Lond), 2012. 26 (6): p. 816-20.
57. Knowler WC et al., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med, 2002. 346 (6): p. 393-403.
58. Pan XR et al. Impaired glucose tolerance and its relationship to ECG-indicated coronary heart disease and risk factors among Chinese. Da Qing IGT and diabetes study. Diabetes Care, 1993. 16 (1): p. 150-6.
59. Klein R et al. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. Arch Ophthalmol, 1994. 112 (1): p. 92-8.
60. Meleth AD et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. 46 (11): p. 4295-301.
61. Wong TY et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. 45 (9): p. 2949-54.

62. Wong TY et al. Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. 47 (6): p. 2341-50.
63. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diab Care* 2008; 31: 464-9 21.
64. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP: Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006; 63: 1075-9.
65. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/ KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009; 10: 393-400.
66. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB: Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diab Care* 2001; 24: 1448-53.
67. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 682-90.
68. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Fieldman EL, Freeman R et al. Diabetic neuropathies. *Diab Care* 2005; 28 (4): 956-62.
69. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve*. 2001; 24 (9): 1229-31.
70. Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, Yitmen I, Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 563-9.

## KAYNAKLAR

---

71. Hsu WC, Yen AM, Liou HH, Wang HC, Chen TH. Prevalence and risk factors of somatic and autonomic neuropathy in prediabetic and diabetic patients. *Neuroepidemiology* 2009; 33: 344-9.
72. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59 (7): 635-43.
73. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (13): 1310-7.
74. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J*. 2007; 153 (4): 552-8.
75. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011; 95 (2): 327-39.
76. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012; 379 (9833): 2279-90.
77. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001; 161 (3): 397-405.
78. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, Shaw JE. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*. 2007; 116 (2): 151-7.
79. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2011; 108 (3 Suppl): 3B-24B.
80. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Nonalcoholic steatohepatitis in children and

- adolescents. *Med J Aust* 2000; 173: 476-479.
81. Ludwig J, Viggiono T, R, Mc Gill D.B, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc.* 1980; 55: 434-8.
  82. Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012; 61: 409-15.
  83. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-7.
  84. Kojima S, Watanabe N, Numata M, et al. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 2003; 38: 954-61.
  85. Younossi ZM, Matteoni CA, Gramlich T, et al. Patient characteristics cirrhosis and death in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 28: 303A.
  86. Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1139-44.
  87. Şentürk Ö. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH). *Folia* 2004;1: 12-17.
  88. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-2009
  89. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: White adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc.* 2001; 60: 329-39.
  90. Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T, Ide Y, Yasutake T, Iwakiri R, et al. Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 462-9.

## KAYNAKLAR

---

91. Luyckx FH, Scheen AJ, Desai C, Dewe W, Gielen JE, Lefebvre PJ. Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diabetes Metab* 1998; 24: 355-61.
92. Manchanayake J, Chitturi S, Nolan C, Farrell GC. Postprandial hyperinsulinemia is universal in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 510-6.
93. Ertek S, Cicero A, Erdoğan G. Factors Related with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Normolipidemic Patients with 1-Hour Hyperglycemia *Türk Jem* 2012; 16: 85-8.
94. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev* 2008; 29: 939-60.
95. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, et al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1889-95.
96. Fraser A, Harris R, Sattar N, et al. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 741-50.
97. Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2004; 53: 2623-32.
98. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome, and the risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2005; 28: 2913-18.
99. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 129: 113-21.
100. Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T, Ide Y, Yasutake T, Iwakiri R, et al. Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2006; 41: 462-9.



## KAYNAKLAR

---

101. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 201-29.
102. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: Lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 829-38.
103. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2745-9.
104. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaway A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 165-9.
105. Cristiano R.G. Barcellos; Michelle P. Rocha; Sylvia A.Y. Hayashida; Márcia Nery; José A.M. Marcondes. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51/4: 601-605
106. Anttila L, Karjala K, Penttilä TA, Ruutiainen K, Ekblad U. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 92 (1): 13-6.
107. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
108. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (3): 942-7.
109. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-6.
110. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in

- women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 946-51.
111. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intraabdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79 (6): 1358- 64.
112. Pekala P, Kawakami M, Vine W, Lane MD, Cerami A. Studies of insulin resistance in adipocytes induced by macrophage mediator. *J Exp Med* 1983; 157: 1360-5.
113. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 492-7.
114. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, Racineux J.L. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir .J* 2003; 22: 156-160.
115. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, Coleman JA Jr, Fayle RW, Troell RJ, et al. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep* 2001; 24: 469-70.
116. Seicean S, Kirchner H. L, Gottlieb D. J, Punjabi N. M, Resnick H, Sanders M, Budhiraja R, Singer M, Redline S. Sleep disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1001-1006.
117. Punjabi N.M, Shahar E, Redline S, Gottlieb D.J, Givelber R, Resnick H.E. Sleep- disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am.J Epidemiol* 2004; 160. 521-530.
118. Theorell-Haglow J, Berne C, Janson C, Svensson M, Lindberg E. Is obstruction sleep apnea associated with the metabolic syndrome and impaired glucose metabolism. *SleepMed* 2006; 7 (Suppl.2), S5.

119. Punjabi N.M, Beamer B.A. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am .J.Respir.Crit.Care Med* 2009; 179: 235-240.
120. Priou P, LeVaillant M, Meslier N, Chollet S, Masson P, Humeau M. P, Pigeanne T, Bizieux-Thaminy A, Goupi F, Gagnadoux F. Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycated hemoglobin in adults without diabetes. *Diabetes Care* 2012; PMID: 22688546.
121. Redline S, Storer-Isser A, Rosen CL, et al. Association between metabolic syndrome and sleep disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 31
122. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015-3021.
123. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 434-41.
124. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al, HIF-1a is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell* 2003; 112: 645-7.
125. Li J, Bosch-Marce M, Nanayakkara A, et al. Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1a. *Physiol Genomics* 2006; 25: 450-7.
126. Lamond N, Tiggemann M, Dawson D. Factors predicting sleep disruption in Type II diabetes. *Sleep* 2000; 23: 415-416.
127. Kahal H, Tahrani AA, George JT, et al. Obstructive sleep apnoea; a rare cause of pseudophaeochromocytoma, *QJM* 2013; 106: 1133-6.
128. Takahashi K, Chin K, Akamizu T, et al, Acylated ghrelin level in patients with OSA before and after nasal CPAP treatment. *Respirology* 2008; 13: 810-6.

## KAYNAKLAR

---

129. Kohler M, Ayers L, Pepperell JC, et al, Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 67-73.
130. Ip MSM, Lam KS, Ho C, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-6.
131. Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA, Liang KY, Seidler AJ, et al. Incidence and risk factors for gout in white men. *J Am Med Assoc* 1991; 266: 3004-3007.
132. Taniguchi Y, Hayashi T, Tamura K, Endo G, Fujii S. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001; 19: 1209-1215.
133. Oda E, Kawai R, Sukumaran V, Watanabe K. Uric acid is positively associated with metabolic syndrome but negatively associated with diabetes in Japanese men. *Intern Med* 2011; 48: 1785-1791.
134. Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Wada T, Joh T. Elevated serum uric acid predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes only among Japanese women undergoing health checkups. *Diabetes Metab* 2011; 37: 252-258.
135. Roy D, Perreault M, Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol* 1998, 274: 692-699.
136. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009; 30: 96-116.
137. Tong PC, Kong AP, So WY et al. The usefulness of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 May; 30 (5): 1206-1211

## KAYNAKLAR

---

138. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007 Jan; 30 (1): 8-13
139. The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016 Jan; 39 (1): 24-30.
140. Koivusalo SB et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008 May 24; 371 (9626): 1783-9.
141. Li G et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2012 Jun 16; 379 (9833): 2243-51.
142. Davidson MB. Clinical implications of the DREAM Study. *Diabetes Care*. 2007 Feb; 30 (2): 418-20.
143. Chiasson JL et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15; 359 (9323): 2072-7.
144. DeFronzo RA et al., Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocr Disord*. 2009 Jul 29;9:17. doi: 10.1186/1472-6823-9-17.
145. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364: 1104-15.
146. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic b-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796-803.

## KAYNAKLAR

---

147. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368: 1096-105.
148. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27: 155-61.
149. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009 Nov 7; 374 (9701): 1606
150. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012; 35: 723-30.
151. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4774-79.
152. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1646-53.
153. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006 Feb; 49 (2): 289-97.
154. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*

## KAYNAKLAR

---

2016; 374:1321-31.

155. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia*. 2009 Jun; 52 (6): 1019-26.
156. Standarts of medical care in diabetes 2016. Approaches to glycemic targets. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S52-S59.
157. Zinman B, Harris SB, Neuman J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet*. 2010; 376 (9735): 103-11.

## KAYNAKLAR

---