



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ADA PREDİYABET RİSK ANKETİNİN TÜRK
PREDİYABET HASTALARINDA NEFROPATİNİN VE
DİYABETİN ÖNGÖRÜLMESİ KONUSUNDAKİ
ETKİNLİĞİ VE PREDİYABET HASTALARINDA
TİROİD OTOİMMUNİTESİ, NEFROPATİ SIKLIĞI VE
METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. İdris BAYDAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM/2018



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ERZURUM BÖLGE
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI
KLİNİğİ**

**ADA PREDİYABET RİSK ANKETİNİN TÜRK
PREDİYABET HASTALARINDA NEFROPATİNİN VE
DİYABETİN ÖNGÖRÜLMESİ KONUSUNDAKİ
ETKİNLİğİ VE PREDİYABET HASTALARINDA
TİROİD OTOİMMUNİTESİ, NEFROPATİ SIKLIğI VE
METABOLİK SENDROM İLİşKİSİNİN
ARAşTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İdris BAYDAR

**TEZ DANIşMANI
Doç.Dr. Doğan Nasır BİNİCİ**

ERZURUM- 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diabetes Mellitus.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Sınıflandırma	5
2.1.4. Etiyoloji ve patogeneze	7
2.1.5. Tanı	9
2.1.6. Tedavi	11
2.1.7. Kronik komplikasyonlar	15
2.1.8. Prediyabet	20
2.2. Metabolik Sendrom	27
2.2.1. Tanım	27
2.2.2. Tanı kriterleri	27
2.2.3. Epidemiyoloji	28
2.2.4. Tedavi	28
2.3. Tiroid Otoimmunitesi	31
2.3.1. Tanım	31
2.3.2. Epidemiyoloji	31
2.3.3. Tanı	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ.....	60

KAYNAKLAR	62
EKLER.....	68
EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU	68



ÖNSÖZ

İç hastalıkları eğitimim boyunca bilgi, görgü ve klinik deneyimlerinden her zaman faydalandığım uzmanlık tezimin hazırlanmasında her konuda yardımını esirgemeyen değerli tez hocam sayın Doç. Dr. Doğan Nasır BİNİCİ'ye ve klinik eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Ayşe Çarlıoğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince sunmuş olduğu bilimsel, verimli ve destekleyici ortam ile gelişimimde çok önemli rolü olan ve değerli katkılarını benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren çok değerli Doç. Dr. Doğan Nasır Binici hocam başta olmak üzere Uzm. Dr. Doğan Gezdirici hocama, tüm yandal uzmanlarına, dahiliye uzmanlarına teşekkür ederim. Tezimin hazırlanması sürecinde yardımlarını esirgemeyen değerli meslektaşım Uzm. Dr. Özge TİMUR'a sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve hep yanımda olan; asistan doktor arkadaşlarıma, diğer sağlık çalışanlarına, iç hastalıkları poliklinik-klinik sekreterlerine ve personeline teşekkür ederim.

Her zaman manevi desteğiyle en büyük motivasyon kaynağım, destekçim olan kıymetli eşim Merve Asma BAYDAR'a, varlığıyla mutluluk ve güç kaynağım olan biricik oğlum Muhammed Enes'ime ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. İdris BAYDAR

Erzurum-2018

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan diabetes association
AKŞ	: açlık kan şekeri
APG	: açlık plazma glukozu
BAG	: bozulmuş açlık glukozu
BGT	: bozulmuş glukoz toleransı
DM	: diyabetes mellitus
DKA	: diyabetik ketoasidoz
GAD	: glutamik asit dekarboksilaz
GFR	: glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: high dansite lipid
HHH	: hiperosmolar hiperglisemik durum
İDF	: İnternational Diyabet Federasyon
KBY	: kronik böbrek yetmezliği
KVH	: kardiyovasküler hastalık
LA	: laktik asidoz
LDL	: low dansite lipid
MS	: metabolik sendrom
NDS	: Amerikan ulusal diyabet istatistikleri
OGTT	: oral glukoz tolerans testi
PG	: plazma glukozu
TEMED	: Türkiye endokrin ve metabolizma derneği
TG	: trigliserid
TKŞ	: tokluk kan şekeri
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Prevalansı

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. DM sınıflandırması	6
Tablo 2. DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (TEMĐ DM klavuzu, 2017)	10
Tablo 3. Gestasyonel DM tanı kriterleri (TEMĐ DM klavuzu, 2017).....	11
Tablo 4. Glisemik Kontrol Hedefleri (TEMĐ DM klavuzu, 2017)	12
Tablo 5. Türkiye Diyabet Vakfı'na göre prediyabet tanı kriterleri, kriterlerden en az birinin varlığı tanı için yeterlidir (36).....	21
Tablo 6. Cinsiyete göre hastaların değişken ortalamaları ve analiz sonuçları	36
Tablo 7. Prediyabet tanısı konulan ve konulmayan hastaların karşılaştırılması	37
Tablo 8. Tip 2 DM riski olan ve olmayan grupların değişken ortalamaları ve analiz sonuçları	39
Tablo 9. OGTT sonuçlarına göre hastaların karşılaştırmalı analizi	41
Tablo 10. Prediyabet risk anketindeki puanı 4 ve altında olan hastaların OGTT sonuçları	42
Tablo 11. Prediyabet risk anketinde puanı 5 ve üzeri olan hastaların OGTT sonuçları	43
Tablo 12. Prediyabet risk anketinden alınan puanlara göre HbA1C ortalamaları.....	44
Tablo 13. Nefropati saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırmalı analizi.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tip 2 Diyabette Tedavi Algoritması	14
Şekil 2. Erişkin diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığının değerlendirmesi.....	17
Şekil 3. ADA prediyabet risk anketi	24
Şekil 4. FINDRISK Tip 2 DM risk anketi	25
Şekil 5. Prediyabet risk anketi skorunun OGTT sonucu normal ve normal olmayan hastaları tahmin etme durumu	49
Şekil 6. Prediyabet risk anketi skorunun tip 2 DM tanısı alan hastaları tahmin etme durumu	50
Şekil 7. HbA1C değerinin nefropati varlığını tahmin etme durumunun ROC eğrisi ile analizi	50

ÖZET

ADA Prediyabet Risk Anketinin Türk Prediyabet Hastalarında Nefropatinin ve Diyabetin Öngörülmesi Konusundaki Etkinliği ve Prediyabet Hastalarında Tiroid Otoimmunitesi, Nefropati Sıklığı ve Metabolik Sendrom İlişkisinin Araştırılması

Son yıllarda dünyada ve ülkemizde sıklığı hızla artan bir hastalık olması ve komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi ve ciddi maliyet ortaya çıkarmasından dolayı diabetes mellitus (DM) önemli bir sağlık sorunu olmuştur. Bundan dolayı tüm dünyada erken tanı, tedavi ve komplikasyonların önlenmesi için geniş çaplı araştırmalar yapılmakta, farklı kriterler ve tedavi yöntemleri ortaya çıkmaktadır. DM’de en maliyet etkin yol ise tabiki erken tanı konulması, hatta tanı öncesi hastaların yakalanması ve koruyucu önlemlerle hastalığın ortaya çıkmasını engellemektir.

Prediyabet bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) için kullanılan bir terim olup iki durum da DM ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü kabul edilmektedir. Tip 2 diyabet tanısı konduğu anda hastaların %10-40’ında komplikasyonlar vardır. Bu durum bize prediyabetin sessiz bir evre olmadığını diyabetin taşıdığı sağlık risklerini barındırdığını düşündürmelidir.

Diyabetik nefropati diyabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Yapılan çalışmalarda prediabetin de diyabetin erken dönemlerinde olduğu gibi, glomerüler hiperfiltrasyon ve albüminüri gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca normoglisemiden BAG, tanı konmamış diyabet ve tanı konmuş diyabete doğru gidildikçe hem mikroalbuminüri hem de makroalbuminüri sıklığında artış olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar prediyabetin masum bir tablo olmadığını, prediyabetik hastalarında erken tanı ve tedavisinin önem arz ettiğini ortaya koymaktadır.

Prediyabet döneminde alınacak önlemler aşikar DM gelişimine ve komplikasyonların ortaya çıkmasına engel olunması açısından büyük önem arz etmektedir. Aşikar DM ortaya çıkmadan önce hastaların tespit edilmesi de erken tanı ve tedavi için önemlidir. Bu amaçla bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan biri risk anketleridir (FINDRISK anketi, ADA prediyabet risk anketi). Bu anketlerdeki

parametrelere göre hastaların DM gelişimi açısından riskleri belirlenmektedir. Bizim çalışmamızda da ADA prediyabet risk anketi kullanıldı.

Çalışmamızın amacı ADA prediyabet risk anketinin Türk prediyabet hastalarında nefropatiyi ve yeni tanı tip 2 DM hastalarını tahmin etmedeki yeterliliğini ölçmektir. Ayrıca prediyabet hastalarında nefropatinin metabolik sendrom ve tiroid otoimmunitesi ile ilişkisinin araştırılması da amaçlanmıştır.

Çalışmaya Haziran 2016 – Aralık 2017 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastahanesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği ve İç Hastalıkları Polikliniği'ne ayaktan başvuran, açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arasında saptanan ve 75 gr OGTT testi yapılan 342 hasta dahil edilmiştir. Hastaların sabah ilk idrarda proteinüri durumu kontrol edilmiş ve 150 mg/dl proteinürisi olan hastaların GFR değerleri de göz önünde bulundurularak nefropatisinin olduğunda karar verilmiştir. Hastalara bilgi verilip onamları alındı. Hastalara ADA prediyabet risk anketi yapıldı ve veriler bilgisayar ortamında istatistiksel olarak analiz edildi.

Çalışmamıza toplamda 342 hasta dahil edildi. Bunların %34,2'sini erkek (n=117), %65,8'ini (n=225) kadın hastalar oluşturdu. Hastaların %95,2'sine (Tablo 5'teki tanı kriterlerine göre) prediyabet tanısı konuldu, %4,8'inde ise hem OGTT sonuçları hem HbA1C sonuçları normal saptandı, yani prediyabetleri yoktu. Hastaların 82'sinde (%27,7) nefropati, %40,1'inde MS olduğu saptandı. OGTT sonucu ile nefropati varlığı arasındaki ilişki analiz edildi. Yapılan analizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,001$). Nefropatinin özellikle BGT, BGT + BAG, yeni tanı tip 2 DM grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu izlendi. Nefropatisi olan grupta ortalama HbA1C değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,004$).

Prediyabet risk anketi skorunun OGTT sonucunu tahmin etmedeki duyarlılığı ROC analizi ile test edildi. ROC analizinde AUC:0,593 olarak saptandı. En iyi spesifite ve sensitivite %54 sensitivite ve %63 spesifite olarak bulundu. Bu sonuca göre testin sonucu anlamlı çıkmış olsa bile anlamlılık düzeyinin OGTT sonucunu tahmin etmede kullanmaya uygun olmadığı söylenebilir ($p=0,006$). Yine prediyabet risk anketi skoru tip 2 DM tanısı alanları predikte edebilir mi diye ROC analiz ile

incelendi. ROC analizinde AUC:0,576 olarak saptandı. En iyi spesifite ve sensitivite %58 sensitivite ve %54 spesifite olarak bulundu. Nefropati varlığının MS ve tiroid otoantikor pozitifliği ile olan ilişkisi analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı görüldü ($p=0,099$).

ADA prediyabet risk anketinin yeni tanı tip 2 DM hastalarını tahmin etmedeki sensitivite ve spesifitesi çok düşük saptanmıştır. Düşük puan alanlarda tip 2 DM tanısı konulabileceği gibi, yüksek puan alanlarında da OGTT sonuçları normal olarak sonuçlanabilmektedir. Bu durum ADA prediyabet risk anketinin Türk toplumunda yeni tanı tip 2 DM hastalarını tahmin etmede kullanmaya uygun bir anket olmadığı söylenebilir. ADA prediyabet risk anketinin OGTT sonucu normal hastaları tahmin etmedeki sensitivite ve spesifitesi de çok düşük saptanmıştır. Bundan dolayı bu anketle OGTT sonucunu tahmin etmenin Türk toplumunda mümkün olmadığı görülmüştür.

Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da glisemik durum ile nefropatinin anlamlı bir ilişkisinin olduğu görülmüştür. OGTT sonuçları ve HbA1C değerinin nefropati varlığıyla anlamlı bir ilişki ortaya çıkardığı görülmüştür. Nefropatinin özellikle BGT, BAG + BGT ve yeni tanı tip 2 DM hastalarında daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu sonuçlara göre nefropatinin prediyabet döneminde de gelişebileceği görülmektedir. Bundan dolayı prediyabet erken tanı ve tedavisinin nefropati ve KBY açısından önem arzettiği, bundan dolayı sadece DM tanısı olanların değil prediyabet döneminde olanlarında nefropati açısından tetkik ve tedavisi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: prediyabet, ADA prediyabet risk anketi, nefropati

ABSTRACT

The Efficacy of the ADA Prediabetes Risk Questionnaire on the Prediction of Nephropathy and Diabetes in Turkish Prediabetes Patients and The Investigation of Thyroid Autoimmunity, Nephropathy Frequency and Metabolic Syndrome in Prediabetes Patients

Diabetes mellitus (DM) has been an important health problem in recent years due to its high frequency in the world and in our country, its negative effects on quality of life due to its complications and its high cost. Therefore, wide-ranging research is carried out in all over the world and many different criteria and treatment methods emerge in order to prevent complications, early diagnosis and treatment. The most cost effective way in DM is early diagnosis and even to prevent the emergence of the disease with preventive measures.

Prediabetes is a term used for impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (BAG), and both conditions are considered to be a risk factor for DM and cardiovascular disease. Complications are present in 10-40% of patients at the time of diagnosis of type 2 diabetes. This situation shows us that prediabetes is not a silent stage and that it carries the health risks of diabetes.

Diabetic nephropathy is one of the major microvascular complications of diabetes. Studies have shown that prediabetes is associated with the development of glomerular hyperfiltration and albuminuria as well as in the early stages of diabetes. In addition, it has been reported that both microalbuminuria and macroalbuminuria increase in frequency from normoglycemia to IFG, undiagnosed diabetes and diagnosed diabetes. These results suggest that prediabetes is not an innocent condition and early diagnosis and treatment of prediabetic patients are important.

Protective measures to be taken during prediabetes period are of great importance in terms of preventing the development of obvious DM and the occurrence of complications. Detection of patients prior to the occurrence of overt diabetes is also important for early diagnosis and treatment. Some methods have been developed for this purpose. One of them is risk surveys (FINDRISK questionnaire, ADA prediabetes risk questionnaire). According to the parameters in

these questionnaires, the risks of the patients for DM development are determined. In our study, the ADA prediabetes risk questionnaire was used.

The aim of our study was to measure the qualification of ADA prediabetes risk questionnaire in predicting nephropathy and new diagnosis type 2 DM patients in Turkish prediabetes patients. In addition, we aimed to investigate the relationship between nephropathy with metabolic syndrome and thyroid autoimmunity in prediabetes patients.

The study included a total of 342 patients who were admitted to the outpatient clinics of Endocrinology and Metabolism Diseases and Internal Diseases Outpatient Clinic at Erzurum Regional Training and Research Hospital between June 2016 and December 2017 and their fasting plasma glucose detected between 100-125 mg/dl and were evaluated with 75 g OGTT test. The patients were checked for proteinuria in the first urine in the morning and the patients with 150 mg/dl proteinuria were diagnosed with nephropathy considering the GFR values. Patients were informed and their informed consent was obtained. ADA prediabetes risk questionnaire was performed to the patients and the data were analyzed statistically in SPSS program.

A total of 342 patients were included in our study. Of these, 34.2% were female (n = 117) and 65.8% (n = 225) were male patients. 95.2% of the patients (according to the diagnostic criteria in Table 5) were diagnosed as prediabetes, and in 4.8% of the patients, both OGTT results and HbA1C results were normal, so there was no prediabetes in that patients. Nephropathy was found in 82 patients (27.7%) and MS in 40.1%. The relationship between OGTT and the presence of nephropathy was analyzed. There was a statistically significant relationship between the groups ($p = 0.001$). Nephropathy was significantly higher in IGT, IGT + IFG and new diagnosis type 2 DM groups. Mean HbA1C values were significantly higher in nephropathy group ($p = 0.004$).

The sensitivity of the prediabetes risk questionnaire to predict the outcome of OGTT was tested by ROC analysis. In ROC analysis, AUC was found to be 0.593. Best specificity and sensitivity were found to be 54% sensitivity and 63% specificity. According to this result, although the result of the test is meaningful, we can say that the level of significance is not suitable for estimating the outcome of OGTT ($p =$

0.006). The prediabetes risk questionnaire was evaluated by ROC analysis to determine whether the type 2 DM diagnosis could predict by that questionnaire. In ROC analysis, AUC was found to be 0.576. The best specificity and sensitivity were found to be 58% sensitivity and 54% specificity. There was no statistically significant relationship between the presence of nephropathy with MS and thyroid autoantibody positivity ($p = 0.099$).

The sensitivity and specificity of the ADA prediabetes risk questionnaire were found to be very low in predicting new diagnosis type 2 DM patients. Type 2 DM may be diagnosed in those with low scores, and OGTT results may be normal in high scores. This suggests that the ADA prediabetes risk questionnaire is not a suitable questionnaire to use in predicting new type 2 DM patients in the Turkish patients. The sensitivity and specificity of the ADA prediabetes risk survey in predicting normal patients were also very low. Therefore, it is seen that it is not possible to predict OGTT results with this survey in Turkish patients.

In accordance with the literature, in our study, it was found that glycemic status and nephropathy had a significant relationship. OGTT results and HbA1C revealed a significant relationship with nephropathy. Nephropathy was found to be higher especially in IGT, IFG + IGT and new diagnosis type 2 DM patients. According to these results, it can be seen that nephropathy may also develop during prediabetes period. Therefore, early diagnosis and treatment of prediabetes are important in terms of nephropathy and CRF, therefore it is important to examine and treat nephropathy in those who are not only diagnosed with DM but also in prediabetes.

Keywords:prediabetes, ADA prediabetes risc questionnaire, nephropathy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMĐ) tanımlamasına göre diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). Son yıllarda dünyada ve ülkemizde sıklığı hızla artan bir hastalık olması ve komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi ve ciddi maliyet ortaya çıkarmasından dolayı diabetes mellitus (DM) önemli bir sağlık sorunu olmuştur. Bundan dolayı tüm dünyada erken tanı, tedavi ve komplikasyonların önlenmesi için geniş çaplı araştırmalar yapılmakta, farklı kriterler ve tedavi yöntemleri ortaya çıkmaktadır. DM'de en maliyet etkin yol ise tabiki erken tanı konulması, hatta tanı öncesi hastaların yakalanması ve koruyucu önlemlerle hastalığın ortaya çıkmasını engellemektir.

Diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biri diyabetik nefropatidir ve son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir (2, 3). Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. TEMĐ hastaları erken yakalamak ve nefropatinin böbrek yetmezliğine ilerleyişini engellemek DM hastalarında mikroalbuminüri taramasını önermektedir (1). Sabah ilk idrarda bakılan albumin/kreatinin oranına göre diyabetik nefropati tanısı konulmaktadır (1). Diyabetik nefropati tanısı konulanlara nefropatinin ilerleyişini önlemek için yakın takip, nefropatiyi azaltıcı önlemler ve sıkı kan şekeri regülasyonu gerekmektedir. Tip 2 DM'de süreç daha sinsi geliştiği için tanı anında tarama önerilmekte, hatta prediyabet döneminde nefropatinin yakalanması durumunda nefropatiyi engelleme şansı daha yüksek olacaktır (1).

Prediyabet bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) için kullanılan bir terim olup iki durum da DM ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü kabul edilmektedir (1). Hastalar genelde asemptomatik olduğu için prediyabet döneminde hastalığı yakalamak zor olmaktadır. Bunun geliştirilmiş risk anketleri mevcuttur (FINDRISK anketi, ADA risk anketi). Bunlardan bizim de çalışmamızda kullanmış olduğumuz ADA risk anketi yaş, cinsiyet, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) öyküsü, ailede DM öyküsü, hipertansiyon (HT) öyküsü,

egzersiz yapma durumu, kilo ve boy ölçülerine göre hastaya bir skor vermektedir. Bu skorun 5 ve üzerinde olması durumunda hasta DM için riskli kabul edilmektedir (4).

DM, BAG ve BGT kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ve metabolik sendromun (MS) tanı kriterlerinden birini oluşturmaktadır. Metabolik sendrom tanısı BAG veya DM, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, bel çevresi ile ölçülen abdominal obezite kriterlerinden herhangi üçünün varlığı ile konulmaktadır (5). Ülkemizde 2000 yılında yapılan Türkiye’de Erişkinlerde Kalp hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının sonucuna göre; 30 yaş ve üzerinde toplam 9.2 milyon kişide MS saptanmıştır ve koroner arter hastalığı olan bireylerin %53’ünde MS bulunmaktadır.

Etyolojileri, klinik ve histolojik bulgularına göre sınıflandırılan tiroiditler inflamasyon, fibrozis veya lenfositik infiltrasyonun ön planda olduğu tiroid hastalıklarını kapsamaktadır (6). Otoimmün tiroid hastalıkları, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluşan en sık görülen otoimmün hastalıklardır. Hashimoto tiroiditi(HT) en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Tiroid bezinin lenfosit infiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterizedir. Hastalığın tanısında tiroglobulin ve tiroid peroksidaz’a karşı gelişmiş antikorlar kullanılan belirteçlerdir. Tiroid hormon bozukluğunun metabolik sendrom ile ilişkisi birçok çalışmada çalışılmış aradaki ilişki ortaya konulmuş ama doğrudan tiroid hastalığına bağlı olup olmadığı kesinleşmemiştir. Çünkü otoimmün tiroid hastalıklarında insülin direnci olabileceği de ortaya konulmuştur. Bu durumda tiroid hastalıklarının doğrudan metabolik sendroma yol açtığı yoksa insülin direncine sekonder mi ortaya çıktığı konusu net değildir (7, 8). Bu konuda yapılacak geniş çaplı çalışmalar ilişkiyi net bir şekilde ortaya koyacaktır.

Bu çalışmamızda ciddi kardiyovasküler hastalık riski taşıyan prediyabetin ADA diyabet risk anketi ile öngörülmesi, metabolik sendrom ve nefropati ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Tip 2 DM’de tanı anında nefropati taramasının önerilmekte ve hastalık başlangıcında nefropati saptanabilmektedir (1). Bu durumda prediyabet safhasında hastaların yakalanması ile daha erken önlem alınabilecektir. ADA diyabet risk anketinin bu durumu öngörmesi durumunda daha düşük maliyetle hastalar yakalanıp önlem alınabilecektir. Ayrıca diyabetik

nefropatinin MS ile ilişkisinin ortaya konması durumunda MS'te nefropatinin taramasının gerekliliğini ortaya koyacaktır. Çalışmamızda prediyabet risk anketinin diyabeti ve nefropatiyi saptama durumu, metabolik sendrom ve nefropati arasında ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır. Tiroid otoimmunitésinin metabolik sendrom, insülin direnci ve prediyabet ile ilişkisi, üzerinde çalışılan konulardan biridir. Bu konuda da hastalarımızın tiroid otoimmunitesi sonuçları taranıp bu ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

DM, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tedavi ve takip gerektirdiği için ciddi bir hastalık yükü ve maliyet ortaya çıkaran, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). DM; toplum sağlığını ciddi bir şekilde etkilemekte ve olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (9). DM antik çağlardan beri kliniği ve özellikleriyle bilinen, o zamandan beri de üzerinde daha çok durulmaya başlayan, toplumun çoğunu etkileyen global bir hastalıktır. DM'den kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabilmekte, uzun dönemde de gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozmaktadır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

DM tüm dünyadaki en yaygın ve en önemli hastalıklardan biridir. Ölüm nedenleri arasında çoğu ülkede ilk beş nedenden birini oluşturmaktadır (10). Amerika verilerine göre en son 2011'de alınan raporlarda yaklaşık 26 milyon Amerikalı'da DM tanısı ve ayrıca 79 milyon Amerikalı da ise prediyabet tanısı tespit edilmiştir. Ayrıca bunların yaklaşık 1 milyonunda Tip 1 DM tanısı mevcuttur (11). Bunların dışında DM hastalığı olanların yaklaşık %27'si, yani yaklaşık 7 milyon Amerikalı ise hastalıklarının farkında değildir (11).

2012 yılında sadece ABD içerisinde 86 milyon prediyabetik hasta tespit edilmiştir (12). 2010 yılında dünya genelinde yapılan bir araştırmada 343 milyon kişi (%7.8) prediyabet tanısı almıştır. Güney Doğu Asya'da bu oran %11.4'e kadar yükselmektedir. International Diyabet Federasyon (İDF) tarafından 2035 yılında ön görülen prediyabetik kişi sayısı 473 milyon olarak belirlenmiştir (13). Yine IDF verilerine göre 2030 yılında diyabetik hasta sayısının 438 milyon olacağı öngörülmektedir.

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Prevalans-II (TURDEP-II) çalışmasında 2010 yılında Türk erişkin toplumunda DM sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür. TURDEP-I'de saptanan %7'lik oran göz önüne alındığında bu sonuca göre 12 yıllık

artış hızı %90 gibi ciddi bir rakam olmuştur. Çalışmaya göre Türkiye'deki en yüksek prevalans %18.2 ile Doğu Anadolu'da bulunmuştur. Kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir (14).

DM'nin bu hızlı artışı birçok faktörün biraraya gelmesinden kaynaklanmıştır. Başlıcaları yaşam süresinin uzaması, fiziksel inaktivite, genetik faktörler, obezite ve beslenme alışkanlıklarının değişmiş olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü DM'yi günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul etmiştir.

2.1.3. Sınıflandırma

DM'nin temelde Tip 1 DM ve Tip 2 DM olmak üzere iki ana formu vardır. İlk başlarda Tip 1 DM için 'insüline bağımlı', Tip 2 DM için de 'insüline bağımlı olmayan DM' terimleri kullanılmış olsa da sonradan terkedilmiştir. Tip 1 DM'de mutlak bir insülin eksikliği mevcutken, Tip 2 DM'de insülin sekresyonundaki azalmanın yanı sıra insülinin etkisine karşı bir direnç gelişimi ve insülin salınımında bir bozukluk söz konusudur. Tip 2 DM hastalarında ilerleyen dönemlerde pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonu iyice azalır ve bu hastalarda tıpkı Tip 1 DM'deki gibi insüline bağımlı hale gelmektedir (1).

Genel manada Tip 1 DM genç yaşlarda, Tip 2 DM ise ilerleyen yaşlarda görülmesine rağmen 30 yaşından sonra Tip 1 DM ve adolesanlarda Tip 2 DM görülebilmektedir (1). Bundan dolayı sınıflandırma artık hasta yaşından ziyade patogeneze göre yapılmaktadır. Tablo 1'de DM sınıflandırması geniş çaplı olarak verilmiştir.

Tablo 1. DM Sınıflandırması (TEMĐ diyabet klavuzu, 2017)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır) A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler, SSRI'lar • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksit • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • "Stiff-man" sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. İnfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

Bu sınıflandırmaların dışında DM tanısı konulmamış ama plazma glukoz değerleri normal değerlerin üzerinde olanlar için de iki farklı tanımlama yapılmıştır. Prediyabet kabul edilen ve hastalığın doğal seyri sırasında gelişen bu durum bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bazı hastalarda hem BAG hem de BGT görülmekte ve ikisinin beraber görülmesi ileride DM gelişme ihtimali açısından yüksek risk oluşturmaktadır (1, 15).

2.1.4. Etiyoloji ve patogenezi

TİP 1 DM

Tip 1 DM pankreas beta hücrelerinin otoimmün harabiyetine bağlı insülin sekresyonundaki yetersizliğe bağlı gelişmektedir. Mutlak bir insülin eksikliği vardır. Hiperglisemi oluşması için beta hücrelerindeki harabiyetin %80-90'a ulaşması gerekmektedir. İlginç olarak diğer adacık hücre tipleri beta hücreleri ile benzer özellikte olmalarına rağmen otoimmün süreçten korunmuşlardır. Otoimmün harabiyet sürecinde patolojik olarak pankreas adacıklarının lenfositlerle infiltrate olduğu izlenmiştir. Bütün beta hücreleri harabolduktan sonra inflamatuvar süreç durmakta, adacıklar atrofiye olmakta ve immünolojik göstergeler kaybolmaktadır (16). Bu seviyeden sonra insülin yetersizliği ortaya çıkmakta, hiperglisemi gelişmekte, hastalar katabolik bir sürece girmekte ve insüline bağımlı hale gelmektedirler (17).

Tip 1 DM'nin etiolojisindeki en önemli faktör otoimmünitedir. Net olarak bilinmeyen bazı faktörlere bağlı olarak otoimmün reaksiyon gelişmekte ve oluşan antikorlar beta hücrelerinde harabiyet meydana getirmektedir. Bu antikorlar %85 adacık hücre antikoruna karşı olmak üzere daha az olarak glutamik asit dekarboksilaz (GAD), tirozin fosfataz ve insüline karşı da gelişebilmektedir. En çok suçlanan viral nedenler olsa da genelde hastalarda altta yatan bir otoimmün yatkınlık mevcuttur. Bundan dolayı hastalık Graves, Hashimoto, Addison gibi otoimmün endokrinolojik hastalığı olanlarda daha sık izlenmiştir (18). Hastaların %65-85'ininde tanı konulduğu sırada ICA (islet cell antibody), IAA (insulin autoantibody) ve anti-GAD yüksek oranlarda saptanmaktadır ancak bu antikorlar beta hücreleri tamamen yok olduğunda negatifleşmektedir (1).

Nadir görülen İdiyopatik Tip 1 DM olarak tanımlanan formda hiçbir otoimmünite kanıtı yoktur. Otoantikorlar negatif saptanır. Etiyolojisi bilinmemektedir ve HLA ilişkisi yoktur. Hastalığın genetik bir bozukluk sonucu geliştiği düşünülse de tanımlanabilmiş bir genetik anomali yoktur (19).

Tip 1 DM'nin genetik tanımlanmasında en çok kullanılan genler Class 2 HLA genleridir. Tip 1 DM için en spesifik olan genetik pozitiflik HLA DQs'tir. En sık olarak ise HLA DR3 ve HLA DR4 pozitifliği saptanmaktadır. Tip 1 DM'de yaklaşık

%95 oranında HLA DR3 ve HLA DR4 pozitifliği görülmektedir. HLA DR2'nin ise Tip 1 DM'ye karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir (20).

Tip 1 DM'de en çok suçlanan çevresel faktörler virüsler (coxsackie, rubella, retrovirüs, reovirüs, sitomegalovirüs), inek sütüne erken maruz kalma ve nitrozürelere. Ancak bu konuda kesin bir kanıt ulaşılmış değildir (21, 22).

Tip 1 DM'nin görülme yaşı genel olarak 30 yaş altıdır. Okul öncesi, puberte ve geç adolesan dönemlerinde hastalığın görülme sıklığı pik yapmaktadır. Otoimmün DM ileri yaşlarda da görülebilmekte ve latent otoimmün diyabet (LADA) olarak adlandırılmaktadır (1).

Erken klinik dönemde hiperglisemiye ilişkin noktüri, poliüri, polidipsi, yorgunluk, ağız kuruluğu gibi semptomlar görülür. Tanı ve tedavisi gecikmiş hastalarda ketoasidoz bulguları ortaya çıkabilir. Bu dönemde beta hücre rezervi azalmıştır. Açlık C-peptid düzeyleri 0.5 ng/mL'nin üzerindedir. Klinik semptomların tam olarak yerleştiği dönemde beta hücre rezervleri çok düşüktür (C-peptid < 0.1 ng/mL). Bu dönemde otoantikor titreleri azalır hatta tamamen negatifleşebilir. Hastalar mutlak ekzojen insüline bağımlıdır ve glisemi ayarı güçtür. Ketoasidoz, hipoglisemi gibi akut komplikasyonlar daha sık izlenmektedir. İleri evrede mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişir. Hastaların yaklaşık %50'sinde ölüm nedeni diyabetik nefropatidir (19).

TİP 2 DM

Tip 2 DM'de durum insülin eksikliğinden önce insülin direnci ile başlamaktadır. İnsülin direncinin yanında hepatik glukoz üretiminde artış, glukagon salınımında artış, insülin salınımında azalma ve ilerleyen dönemlerde beta hücrelerinde insülin rezerv yokluğu ortaya çıkmaktadır. Tüm bu faktörlerin sonucu olarak da plazmada dolaşan serbest yağ asitleri artar, proinflamatuvar sitokinler artar, kas hücrelerine glukoz geçişi azalır, hepatik glukoz üretiminde artış olur ve hiperglisemi gelişir (23).

Hastalığın başlangıcında yeterli rezerve sahip olan pankreas insülin salınımını arttırarak hipergliseminin önüne geçmektedir. Ancak aşırı insülin salınımı bir müddet

sonra pankreas beta hücrelerinde atrofiye neden olmakta ve insülin salınımı azaldığı için tabloya insülin yetersizliği de eklenmektedir (23). Tip 2 DM tanısı konulduğunda pankreas beta hücre fonksiyonunun %50'si kaybolmaktadır (24).

Tip 2 DM'de güçlü bir genetik komponent vardır ve aile öyküsü diyabet gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Ancak bu durum henüz net, tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Genetik faktörler daha çok (SNPr) ile tarif edilmektedir. Bazı single nükleotit polimorfizm(SNPr)'lerin Tip2 DM riskini arttırdığı gösterilmiştir. Tip 2 DM için bilinen 40'tan fazla genetik geçiş mevcuttur (25, 26).

Tip 2 DM'deki en önemli faktör insülin direncidir ve İnsülin direncinde en önemli rolü kas, karaciğer ve yağ dokusu oynar. Hedef dokulardaki reseptörlerine bağlanan insülin tirozin kinazı aktive eder. Tirozin kinazın aktifleşmesi ile ikincil haberciler defosforilasyon ve fosforilasyon ile glukoz metabolizmasında rol oynayan bir dizi reaksiyonu aktifleştirmiş olur. İnsülin direncinde bu reaksiyonların aktifleştirilmesinde aksama meydana gelmektedir. İnsülin direnci oluşumu dokular düzeyinde olduğu gibi hücresel düzeyde de olmaktadır. Hücresel düzeyde ise pre-reseptör, reseptör veya post-reseptör düzeyde insülin direnci meydana gelir. Örneğin kas dokudaki insülin direnci postreseptör düzeyde meydana gelmektedir (27).

Karaciğerde İnsülin glukozun hepatik glukojen olarak depolanmasını sağlar ve glukoneogenezi suprese etmektedir. Tip 2 diyabetlilerde, karaciğerin insüline duyarlılığı azalmakta, buna bağlı olarak da glukoz salınımı artmaktadır. Böylece açlık ve postprandial kan şekeri yükselmektedir (16).

Hormon duyarlı lipaz yağ dokusunda, trigliseritleri (TG) esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalayan bir enzimdir. Bu enzim insülin tarafından inhibe edilmektedir. Böylece plazmada yağ asitlerinin artışı engellenmiş olur ve yağ dokusunda depo edilmesi sağlanır. İnsülin direnci varlığında ise bu enzim inhibe edilmez, plazma yağ asitlerinde artış olur ve bu da hipergliseminin daha da derinleşmesine neden olur (27).

2.1.5. Tanı

DM tanısı aşağıdaki 4 kriterden birinin varlığında konulabilir;

1. Açlık plazma glukozunun (en az 8 saatlik açlık) iki kez ≥ 126 mg/dl olması

2. Herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl saptanması ve beraberinde DM semptomlarının (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) bulunması
3. 75 gr OGTT testinde 2.saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl saptanması
4. HbA1C'nin $\geq 6,5$ olması

Bunun yanında DM tanısı konulamayan ama plazma glukoz değerleri normalin üstünde olanlar için de aşağıdaki kriterler geçerlidir;

1. Açlık plazma glukozu 100-126 mg/dl aralığında ve 75 gr OGTT testinde 2.saat plazma glukozu < 140 mg/dl ise hasta izole BAG grubuna girer.
2. Açlık plazma glukozu < 100 mg/dl ve 75 gr OGTT testinde 2.saat plazma glukozu 140-200 mg/dl aralığında ise hasta izole BGT grubuna girer.
3. Açlık plazma glukozu 100-126 mg/dl aralığında ve 75 gr OGTT testinde 2.saat plazma glukozu 140-200 mg/dl aralığında ise hasta BAG + BGT grubuna girer ve bu durum DM gelişimi için yüksek risk olarak kabul edilir.

Tablo 2’de tanı kriterleri özet halinde verilmiştir.

Tablo 2. DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (TEMĐ DM klavuzu, 2017)

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

Gestasyonel DM için geçerli tanı kriterleri yapılan OGTT testi açısından farklılık göstermektedir;

- Tek aşamalı tanı yaklaşımında gebeliğin 24.-28.haftalarında yapılan 75 gr OGTT testinde aşağıdaki kriterlerden birinin olması tanıyı koydurmaktadır;
 1. Açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dl olması
 2. 1.saat plazma glukozunun ≥ 180 mg/dl olması
 3. 2.saat plazma glukozunun ≥ 153 mg/dl olması
- İki aşamalı tanı yaklaşımında ise öncelikle gebeliğin 24.-28.haftalarında 50 gr OGTT testi yapılır. 50 gr OGTT testinde 1.saat plazma glukozu ≥ 140 mg/dl saptanması durumunda ikinci teste, yani 100 gr OGTT testine geçilir. 100 gr OGTT testinde aşağıdakilerden ikisini varlığı gestasyonel DM tanısı koydurmaktadır;
 1. Açlık plazma glukozu ≥ 95 mg/dl olması
 2. 1.saat plazma glukozunun ≥ 180 mg/dl olması
 3. 2.saat plazma glukozunun ≥ 155 mg/dl olması
 4. 3.saat plazma glukozunun ≥ 140 mg/dl olması

Bu yaklaşımların ikisi de kabul görmüş ve kullanılmaktadır. Ancak hangi yaklaşımın öncelikli yapılması konusunda net bir görüş birliğine varılmamıştır. Tablo 3'te gestasyonel DM tanı kriterleri özet halinde verilmiştir.

Tablo 3. Gestasyonel DM tanı kriterleri (TEMD DM klavuzu, 2017)

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 gr OGTT		≥ 140		
İkinci aşama	100 gr OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur.)	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
Tek aşamalı test					
75 gr OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)		≥ 92	≥ 180	≥ 153	

2.1.6. Tedavi

DM tedavisinde amaç plazma glukozunu optimal düzeyde tutmak ve hastaya olabilecek akut ve kronik komplikasyonlardan korumaktır. Her zaman için ilk

aşamayı yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktadır. Diyet ve egzersiz ile çoğu zaman yeterli metabolik kontrol sağlanabilmektedir. Yeterli kontrol sağlanamayanlarda da ilaç ihtiyacını ciddi düzeyde azaltmaktadır. Bu yüzden yeni tanı DM veya prediyabet hastalarında medikal tedaviden önce muhakkak yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi denenmelidir. Bunun için hasta eğitilmiş bir hemşire ve diyetisyen tarafından eğitilmelidir.

Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıkları var ise ya da diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir (1). Tablo 4'te kabul görmüş glisemik kontrol hedefleri verilmiştir.

Tablo 4. Glisemik Kontrol Hedefleri (TEMD DM klavuzu, 2017)

	Hedef	Gebelikte
A1C	$\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol)	$6 - 6.5\%$ ($42 - 48$ mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	70-100 mg/dl
Öğün sonrası 1.st PPG	-	< 140 mg/dl (tercihen < 120 mg/dl)
Öğün sonrası 2.st PPG	< 160 mg/dl	< 120 mg/dl

(A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz.)

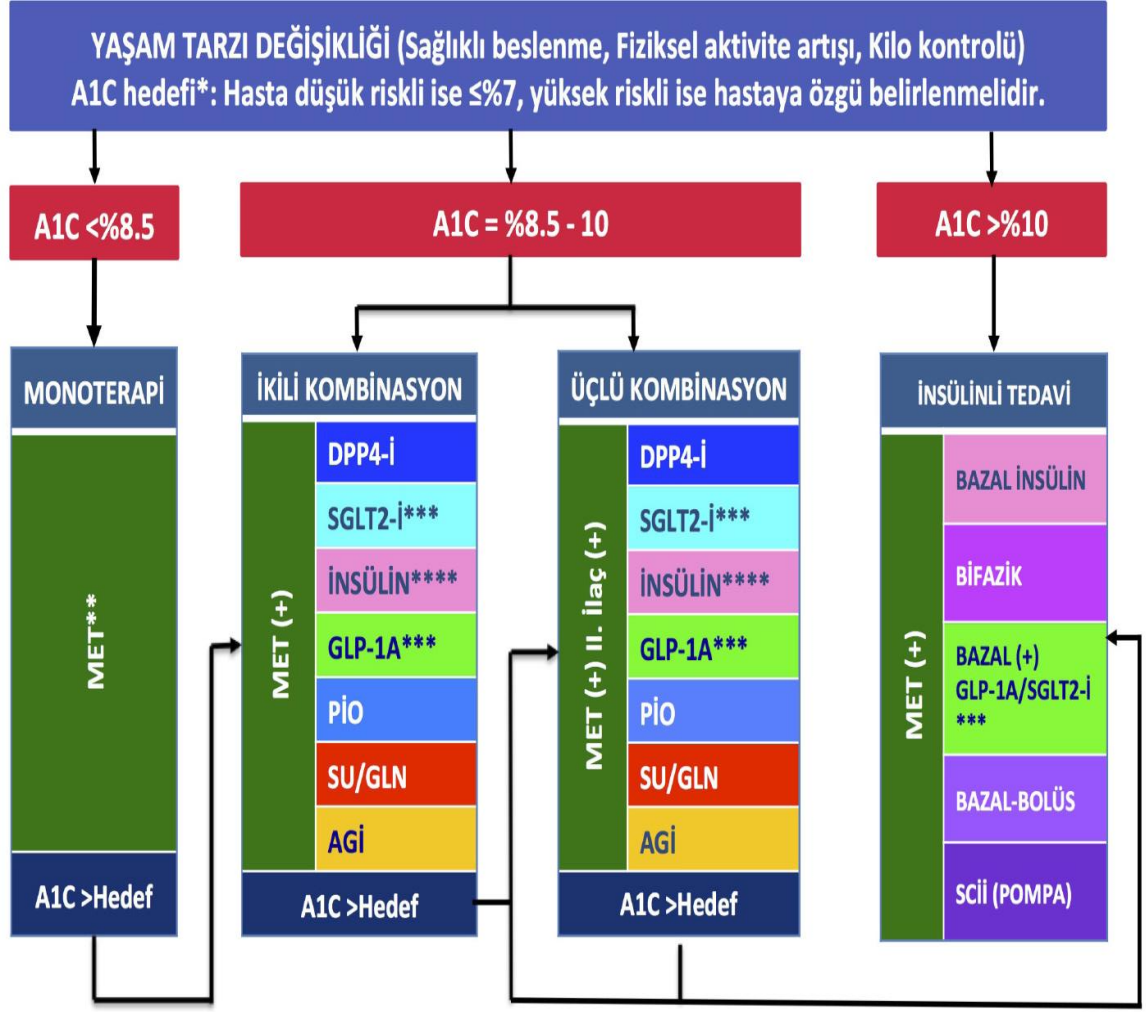
İleri yaştaki kişilerde, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, hipoglisemi riski yüksek, uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan, diyabete bağlı ilerlemiş komplikasyonları olan ve eşlik eden hastalıkları bulunan diyabetlilerde sıkı metabolik kontrol önerilmemektedir (1). Örneğin A1c hedefi hastanın yaşı, yaşam beklentisi ve komorbid hastalıkları göz önüne alınarak $7.1-8.5$ aralığında hedeflenebilir (1).

DM veya prediyabet olan bir hastada tedavi yaklaşımı aşağıdaki sırayla olmalıdır;

1. Hasta eğitimi: Hastanın DM hakkında ayrıntılı bilgilendirilmesi tedavi şansını arttıracaktır. Kısa ve uzun dönem komplikasyonları bilmesi, tedavi yöntemlerini, hipoglisemi-hiperglisemi durumlarını bilmesi hastalarda

tedaviye olan ilgi, uyum ve güveni arttıracaktır. Bu eğitimin yeterli vakit ayrılarak bu konuda uzman biri tarafından verilmesi gerekmektedir. Tedavinin ilk ayağını oluşturacağı için üzerinde iyice durulmalıdır.

2. Diyet: Diyet DM tedavisinde mutlak gerekli bir faktördür. Glisemik durum tamamen beslenme ile ilgili olduğu için diyet glisemik dengede çok büyük önem arz etmektedir. Özellikle yeni tanı ve prediyabet hastalarında diyet ile yeterli glisemik kontrol sağlanabilmekte ve hasta ilaç bağımlılığından kurtulmuş olacaktır. Hastalar ilk tanı anında ve takiplerde aralıklı olarak bir diyetisyen tarafından eğitilmelidir.
3. Egzersiz: Egzersiz hem glisemik kontrolün sağlanmasına yardımcı olmakta hem de kronik komplikasyonlara karşı koruyucu bir özelliğe sahiptir. Uygun olan her hastaya mutlaka önerilmelidir. Günde en az 30 dk, haftanın en az 5 günü hafif tempolu yürüyüş önerilebilir. Ancak özellikle Tip 1 DM ve insülin tedavisi alan Tip 2 DM hastalarına hipoglisemi konusunda önceden bilgi verilmelidir. Egzersiz sırasında yanlarında acil durumlarda kullanılacak glukoz içeriği yüksek (meyve suyu, çikolata, şeker vs) besinler bulundurmaları önerilmelidir.
4. Medikal tedavi: Yaşam tarzı değişikliğine rağmen yeterli kontrol sağlanamayanlarda medikal tedaviye geçilmelidir. Öncelikle oral antidiyabetikler, sonrasında gereklilik halinde insülin tedavileri düşünülmelidir. Aşağıda TEMD tedavi algoritmaları verilmiştir. Bu algoritmalara göre uygun tedavi hastaya göre kişiselleştirilmelidir.



Şekil 1. Tip 2 Diyabette Tedavi Algoritması (TEMD DM klavuzu, 2018)

*Tedavi değişikliği için A1C > 7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. **Monoterapide MET tercih edilir, MET kontrendike/ intolerans varsa diğer bir OAD başlanabilir. ***Bazal insülin tercih edilmeli, SU/GLN ile verilmemek koşulu ile, bifazik insüline de başlanabilir. ****Bazal insülin tercih edilmeli, SU/GLN ile verilmemek koşulu ile, bifazik insüline de başlanabilir. (MET: Metformin, OAD: Oral antidiyabetik, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü, SGLT2-İ: Sodyum glukoz kotransportu 2 inhibitörü).

Tip 1 DM tedavisinde ise TEMD'in önerileri şu şekildedir (1);

- Tip 1 diyabetli tüm hastalarda bazal-bolus insulın tedavisi uygulanmalıdır.
- Analog insulınler, insan insulınlerine gore, daha az hipoglisemiye sebep oldukları icin tercih edilmelidir.
- Tip 1 diyabetli tüm hastalara KH sayımı eğitimi verilmelidir.
- Deneyimli merkezler tarafından takip edilmesi koşulu ile, tip 1 diyabetli secilmiş hastalarda sensor destekli SCİİ tedavisi, daha az hipoglisemi ve gunluk yaşamda esneklik sağlar.

2.1.7. Kronik komplikasyonlar

Kronik hipergliseminin komplikasyonlara giden yolda ilk basamak olarak glikozillenmiş son ürünlerin (advanced glycation end products-AGEs) artışı rol oynamaktadır. Glukoz alımı lens, nöron ve endotelde insülin bağımlı olarak gerçekleşir. Buralarda glukoz sorbitole dönüştürülerek enerji için kullanılır. Kronik hiperglisemide ise; bu dokularda polyol yolunun aktivitesi artar. Protein kinaz C, glukoz fosforilasyonunun anahtar enzimidir ve yüksek glukoz konsantrasyonunda; retina endotel hücrelerinde ve renal glomerüllerde artmış, nöronda azalmış olarak bulunur. Protein kinaz C aktivitesi doku proliferasyonu ve anjiyogenezin oluşumunu sağlar. Kronik hiperglisemi sonucu oluşan AGEs proteinleri (glikozillenmiş son ürün) arter duvarındaki kalınlaşmadan sorumludur. Bu AGEs'ler ve lipoproteinler arteriyel duvardan immobilize olur ve köpük hücrelere taşınır. Interlökin-1, tümör nekroz faktör, insülin benzeri büyüme faktör-1, ile birlikte intimal kalınlaşma, kollagen sentezinde artma gibi aterosklerozun erken değişikliklerini başlatırlar (28).

Makrovasküler komplikasyonlar:

DM'de ateroskleroz gelişim riski normal insanlara göre artmıştır. Bunun sonucu olarak da kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklar için risk artmıştır. Diyabetli hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Tip 2 DM hastalarında koroner arter hastalığı riski 2-4 kat, ayak bacak amputasyonları 5 kat daha sık görülmektedir.

Artmış ateroskleroz riskinin hiperinsülinemi, hiperglisemi, artmış serbest yağ asitleri, hipertrigliseridemi, LDL artışı, HDL düşüklüğü, LDL reseptör aktivitesinin azalması, LDL'nin glikasyonu ve oksidasyonu, artmış trombosit agregasyonu ve adezyonu, endotele bağımlı vazodilatasyonun azalması, plazminojen aktivatör inhibitör 1 düzeylerinin yüksekliği gibi durumlara bağlanmaktadır (29).

Mikrovasküler komplikasyonlar:

Diyabetik nefropati:

Diyabetle ilişkili morbiditenin en önemli sebeplerinden biri nefropatidir. Türkiye'de ve ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli ve sık sebeplerinden biri diyabetik nefropatidir (10). Diyabetin böbrekler üzerindeki

olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine 'diyabetik böbrek hastalığı' terimi kullanılması önerilmektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre diyaliz tedavisi alan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında en sık neden %35 ile DM bulunmuştur (30). Son dönem böbrek yetmezliğinden önce artan mikroalbuminüri de kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (10).

Tüm kronik komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetik nefropatinin patogeneğinde kronik hiperglisemi vardır. Bundan dolayı kronik hipergliseminin tetiklediği bazı metabolik, hemodinamik, genetik faktörler, çeşitli intrasellüler yollar, büyüme faktörleri ve sitokinler nefropatinin gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Ancak net bir mekanizma açıklanabilmiş değildir (28).

Nefropati gelişiminin önüne geçmek ise tamamen glisemik kontrol ile ilişkilidir. Hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM'de glisemik kontrolün ve HbA1c'deki iyileşmenin diyabetik nefropati gelişim riski ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (31, 32). Bundan dolayı DM hastalarında diyabetik nefropati taramalarıyla erken tanı ve tedavi son dönem böbrek yetmezliğinin önüne geçilmesi için önem arz etmektedir. TEMD Tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM'de tanı anında diyabetik nefropati taramasının yapılmasını önermektedir (1). Tip 2 DM'de daha sessiz ve sinsi bir gelişim olduğu için tanı anında diyabetik nefropati saptanabilmektedir.

TEMD klavuzuna göre diyabetik bir hastada nefropatiyi değerlendirmek için temel prensipler şu şekilde özetlenmiştir:

- Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir.
- Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır.
- Sürekli bir işlevi yansıttığı için, artık albuminürinin, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri şeklinde kategorize edilmesine gereksinim yoktur.
- Ayrıca, serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD, CKD-EPI veya Cockcroft-Gault formüllerinden eGFR hesaplanmalıdır
- Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontROLSÜZ HT, üriner infeksiyon, hipovolemi vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır (1).

Nefropatinin tanısında proteinüri olmasına rağmen renal hasarı en iyi gösterecek olan GFR ile nefropati evrelemesi yapılmaktadır (1). Buna göre:

Evre 1: eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m²

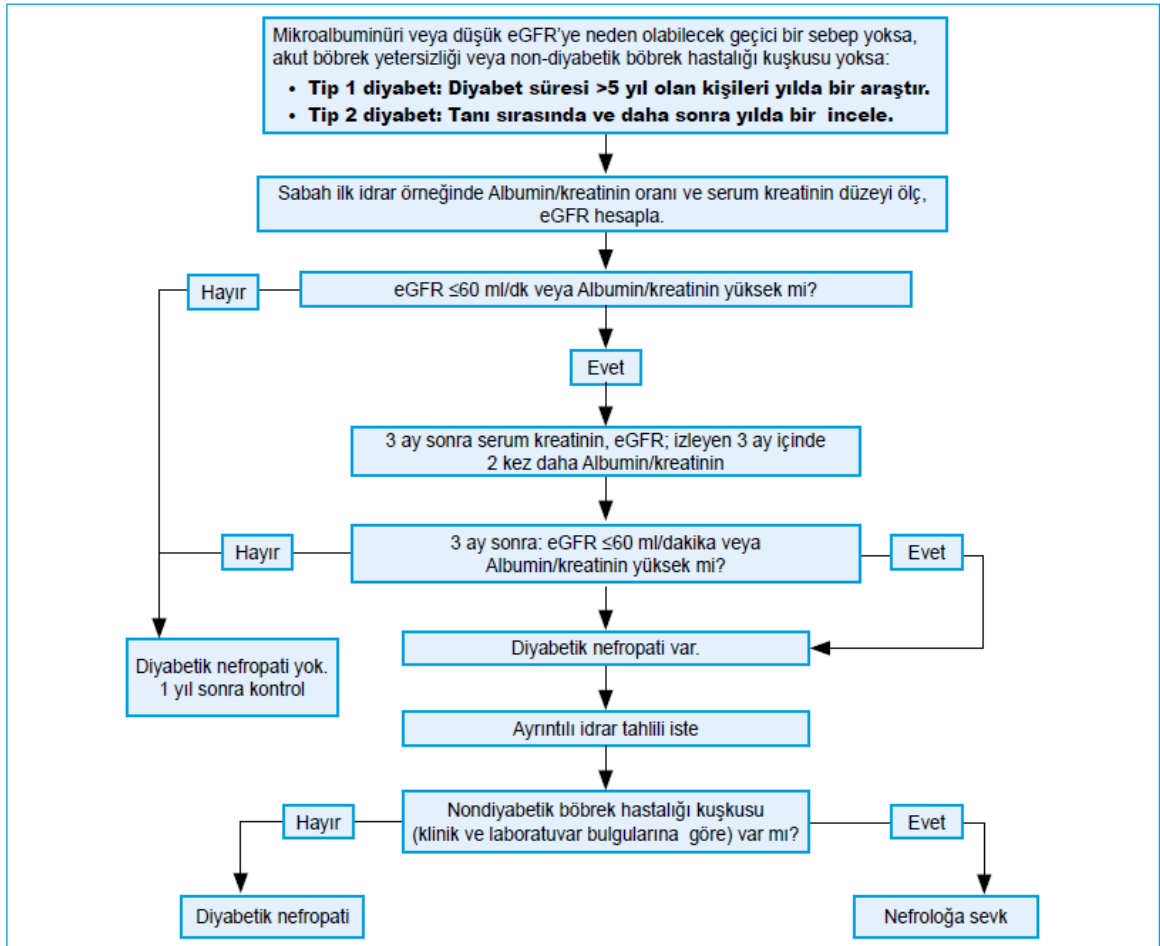
Evre 2: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m²

Evre 3: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m²

Evre 4: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m²

Evre 5: eGFR <15 ml/dk/1.73 m² olarak kabul edilmektedir (1).

Şekil 2 TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda yer alan diyabetik hastalarda tarama ve takip şeması verilmiştir (1).



Şekil 2. Erişkin diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığının değerlendirilmesi

Nefropati hastalarda HT, ödem ve böbrek yetersizliği şeklinde karşımıza çıkabilir. DM hastalarında proteinüriyi hemen diyabete bağlamak da yanlış bir tutumdur.

Hastalarda retinopati yoksa, GFR diyabet süresi ile uyumsuz ise, nefropati hızla ilerlemişse, refrakter bir HT varsa veya sistemik başka bir hastalığı düşündüren bir durum varsa hastaların mutlaka diyabet dışı nefropati sebepleri açısından değerlendirilmeli ve araştırılmalıdır (1).

Nefropatinin önlenmesinde en önemli konu hastalara erken tanı konulması ve erken dönemde koruyucu önlemlerin alınmasıdır. Bunun dışında;

- İyi bir glisemik kontrol (diyet, egzersiz, gerekli ise ilaç tedavisi ile), diyabetin her komplikasyonunda olduğu gibi bu konuda da en önemli basamağı diyabetin kendisinin tedavisi, yani yeterli bir kan şekeri regülasyonunun yapılmasıdır.
- Optimal bir kan basıncı kontrolü, HT nefropatinin en sık sebeplerinden biridir ve diyabetle beraber ciddi risk artışı yapmaktadır. Bundan dolayı optimal kan basıncı kontrolü önem arz etmektedir.
- Uygun hastalarda ACE-İ veya ARB kullanımı, diyabet hastalarının HT tedavisinde ACE-İ ve ARB tedavisi KE yoksa mutlaka öncelikli olarak düşünülmelidir. HT olmayan ancak nefropatisi olan hastalara da ACE-İ veya ARB tedavisi önerilmektedir. Ancak tansiyonu normal ve proteinürisi olmayan diyabet hastalarında nefropatiden primer korunma amacıyla ACE-İ ARB tedavisi önerilmemektedir. ACE-İ veya ARB tedavisi için kurallar:
 - Albumin/kreatinin oranı persistan olarak yüksek (30-299 mg/g) ise, HT olmasa bile, kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilmesi düşünülebilir.
 - Albumin/kreatinin oranı ≥ 300 mg/g ise ACE-İ veya ARB verilmelidir.
 - İlave klinik yarar sağlayamayacağı için ACE-İ ve ARB'nin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
 - ACE-İ/ARB veya diüretik kullanan hastalarda, tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra veya doz titrasyonu yapıldığında, ayrıca akut hastalık durumlarında serum kreatinin ve potasyum düzeyine bakılmalıdır.
 - Gebe kalması muhtemel kadınlara, fetusta malformasyona sebep olabilecekleri için ACE-İ veya ARB verilmemeli, bu grup ilaçları kullanan kadınlarda gebelik planlanıyorsa, ilaçlar konsepsiyondan 2 ay önce kesilmelidir.

- Ateşli hastalıklar veya diyare gibi akut hastalık durumlarında, özellikle intravasküler volüm azalmasından kuşku duyulduğunda, ACE-İ/ARB ve diüretik tedavileri kesilebilir.
- Tuz kısıtlaması ve uygun hastalarda protein kısıtlaması verilebilecek tedaviler ve alınabilecek koruyucu önlemlerdendir (1).

ADA TEMD ile aynı şekilde Tip 1 DM hastalarında tanıdan 5 yıl sonra diyabetik nefropati taraması yapılmasını önermektedir. Ancak bu hastaların %18'inde 5 yıldan daha kısa sürede nefropati gelişebileceğinin de altı çizilmiştir. Tip 2 DM hastaları için de tanı anında başlanıp yılda bir nefropati taramasının yapılması önerilmektedir (33).

ADA nefropatinin tarama ve tanısında ilk basamak olarak sabah ilk idrarda albumin bakılmasını önermekle beraber bu taramanın günün herhangi bir saatinde de yapılabileceği ifade edilmiştir. Albuminürinin en az 3 ölçümün 2'sinde pozitif saptanmasından sonra nefropatinin olduğu kabul edilmesi gerektiği üzerinde durulmuştur. Albuminüri saptanan hastaların 3-6 ay aralıklarla tekrardan bu açıdan değerlendirilmesi gerektiği de ifade edilmiştir (33).

Diyabetik nefropatinin tanısında temel taşı idrarda albumin ölçümü oluştursa da albuminüri saptanan hastanın nefropati durumunun kesinleştirilmesi için GFR ölçümünün yapılması gerektiği de ADA tarafından ifade edilmiştir. Ayrıca nefropatinin evrelemesi de TEMD klavuzunda yer aldığı gibi GFR ölçümüne göre yapılmıştır (33).

Diyabetik nöropati:

DM hastalarının yaklaşık %50'sinde görülen sık bir komplikasyon olan diyabetik nöropatide patogenez nefropatideki gibi kronik hiperglisemi ile ilişkilidir (1). Metabolik bozukluklar (sinir hücresinde glukoz, fruktoz ve sorbitol artışı), sinir hücresinde bir hücre zarı bileşeni olan myoinositolün azalması, akson proteinlerinin sentezinde ve naklinde azalma, bozulmuş myelin sentezi, azalmış sinir Na-K-ATPaz aktivitesi, glikojen birikimi, sinirde lipid metabolizması bozukluğu, aminoasitlerin protein yapımına katılımında azalma) ve hipoksi ile iskemi (kapiller bozukluklar, kan akışında değişiklik, nöron oksijen içeriğinde azalma, nöron laktat içeriğinde artma) diyabetik nöropati için tanımlanan mekanizmaların başlıcalarıdır (34).

Temel tedavi glisemik kontroldür. Semptomatik tedavide trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin ve norepinefrin reuptake inhibitörleri, karbamazepin, gabapentin, pregabalin, zayıf opiyatlar, lokal kremler kullanılmaktadır. Patogeneze yönelik olarak, aldoz redüktaz inhibitörleri, alfa lipoik asit kullanılan diğer tedavilerdir (1).

Diyabetik retinopati:

Diyabetik retinopati Tip 1 DM’de tanıdan 10 yıl sonra %60, 20 yıl sonra %95 oranında görülmektedir. Tip 2 DM’de glisemik kontrol durumuna bağlı değişmekle beraber benzer oranlar vardır. Genç erişkinlerde körlüğün en sık sebebi diyabetik retinopatidir. Bundan dolayı nefropatide olduğu gibi Tip 1 DM’de tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM’de tanı anında diyabetik nefropati taraması yapılması önerilmektedir (1).

Non proliferatif diyabetik retinopati, proliferatif diyabetik retinopati ve maküler ödem şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Hiperglisemiye bağlı gelişen mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler, sinir tabakası enfarktları, yeni kan damarı ve fibröz doku oluşumu, vasküler sızıntılar retinopatide görülen değişikliklerdir (35).

Tedavide öncelikli olarak sıkı glisemik kontrol gerekmektedir. Gerekli durumlarda fotokoagülasyon, kriyoterapi, vitrektomi yapılabilir (1).

2.1.8. Prediyabet

Plazma glukoz düzeyinin normalden yüksek olduğu, fakat diyabet tanı sınırlarına ulaşmadığı durumlar prediyabet olarak adlandırılmaktadır (36). Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) 2005’ten itibaren BAG ve BGT için prediyabet terimini kullanmaya başlamıştır (37).

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. Ayrıca prediyabet sıklığının yaşla birlikte artış gösterdiği belirtilmektedir (38).

Ülkemizde bu konuda yapılan en kapsamlı epidemiyolojik araştırmalardan biri olan ve 2002’de yayımlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi 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 (39, 40).

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 (41). 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 (42).

Tablo 5. Türkiye Diyabet Vakfı’na göre prediyabet tanı kriterleri, kriterlerden en az birinin varlığı tanı için yeterlidir (36).

Açlık plazma glukozu	100-125 mg/dl
OGTT 2. Saat plazma glukozu	140-199 mg/dl
HbA1C	%5.7-6.4

Prediyabet gelişiminde rol oynayan risk faktörleri tip 2 diyabetle aynıdır (43). Hastalık patogenezinde rol oynayan faktörler de benzerdir. Bunların başında genetik, çevresel faktörler, insülin sekresyonundaki defektler ve insülin direnci yer alır (44). 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 (45). İnsülin direnci bir çok fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite) ve ilaç alımlarında da (kortikosteroidler, oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (46).

Tip 2 diyabet tanısı konduğu anda hastaların %10-40’ında komplikasyonlar vardır (36). Bu durum bize prediyabetin sessiz bir evre olmadığını diyabetin taşıdığı sağlık risklerini barındırdığını düşündürmelidir. 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 (47).

Prediyabet, diyabetin yaklaşık iki katı kadar sıklıkta görülmekte, erişkinlerin %20-35’ini etkilemekte 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 albuminüri veya KBY sıklığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir. Prediyabetin KBY gelişimi için nedensel bir faktör olabileceği düşünülmektedir (48).

Yapılan bir çalışmada diyabeti olmayan 1261 olgu 5,6 yıl izlenmiş ve prediabetin de diyabetin erken dönemlerinde olduğu gibi, glomerüler hiperfiltrasyon ve albüminüri gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

Geleneksel tedavilerin diyabetik kronik böbrek yetmezliği ve ilişkili kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada yetersiz kaldığı dikkate alınırsa hastalığı tedavi etmektense 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 (49-51).

Genel olarak bakıldığında BAG ve BGT’nın 3-5 yıl içinde diyabete ilerleme oranı %25’dir (46). 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.

Daha önce ‘Sınırdaki Diyabet’ ya da ‘Latent Diyabet’ diye anılan BGT ve BAG, artık ‘Prediyabet’ olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve

kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir (1). Bu durum aşikar DM öncesi durum olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalara göre prediyabet olan bir hastanın gelecekte Tip 2 DM hastası olma olasılığı %70 olarak gösterilmiştir. Bundan dolayı erken tanı ile diyabet gelişiminin ve diyabete bağlı klinik komplikasyonların önlenmesi hastalığın klinik önemini artırmaktadır (36). Bu aşamada alınacak önlemler aşikar DM gelişimine engel olunması açısından büyük önem arz etmektedir. Aşikar DM ortaya çıkmadan önce hastaların tespit edilmesi de erken tanı ve tedavi için önemlidir. Bu amaçla bazı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan biri risk anketleridir (FINDRISK anketi, ADA prediyabet risk anketi). Bu anketlerdeki parametrelere göre hastaların DM gelişimi açısından riskleri belirlenmektedir.

ADA prediyabet risk anketinde hastaların bazı özelliklerine göre puan verilmekte ve bir toplam skor oluşturulmaktadır. Toplam skor 5 ve üzerinde ise Tip 2 DM gelişimi açısından kişinin yüksek riskli olduğu kabul edilmektedir (52).

- Yaş: 40 yaş altı 0 puan, 40-59 yaş 1 puan, 50-59 yaş 2 puan, 60 yaş ve üstü 3 puan
- Cinsiyet: erkek 1 puan, kadın 0 puan
- GDM öyküsü var ise 1 puan, yoksa 0 puan
- Ailede DM öyküsü var ise 1 puan, yoksa 0 puan
- Daha öncesine ait hipertansiyon teşhisi varsa 1 yoksa 0 puan
- Fiziksel aktivite yapıyorsa 1 yeterli düzeyde yapmıyorsa 0 puan
- Son olarak da kilo ve boy bilgilerine göre oluşturulmuş grafik üzerinde 0-3 puan arası bir puan verilmekte ve toplam puan hesaplanmaktadır.

ARE YOU AT RISK FOR

TYPE 2 DIABETES?



Diabetes Risk Test

1 How old are you?

- Less than 40 years (0 points)
- 40—49 years (1 point)
- 50—59 years (2 points)
- 60 years or older (3 points)

Write your score
in the box.

2 Are you a man or a woman?

- Man (1 point) Woman (0 points)

3 If you are a woman, have you ever been diagnosed with gestational diabetes?

- Yes (1 point) No (0 points)

4 Do you have a mother, father, sister, or brother with diabetes?

- Yes (1 point) No (0 points)

5 Have you ever been diagnosed with high blood pressure?

- Yes (1 point) No (0 points)

6 Are you physically active?

- Yes (0 points) No (1 point)

7 What is your weight status? (see chart at right)

Height	Weight (lbs.)		
4' 10"	119-142	143-190	191+
4' 11"	124-147	148-197	198+
5' 0"	128-152	153-203	204+
5' 1"	132-157	158-210	211+
5' 2"	136-163	164-217	218+
5' 3"	141-168	169-224	225+
5' 4"	145-173	174-231	232+
5' 5"	150-179	180-239	240+
5' 6"	155-185	186-246	247+
5' 7"	159-190	191-254	255+
5' 8"	164-196	197-261	262+
5' 9"	169-202	203-269	270+
5' 10"	174-208	209-277	278+
5' 11"	179-214	215-285	286+
6' 0"	184-220	221-293	294+
6' 1"	189-226	227-301	302+
6' 2"	194-232	233-310	311+
6' 3"	200-239	240-318	319+
6' 4"	205-245	246-327	328+
	(1 Point)	(2 Points)	(3 Points)

You weigh less than the amount
in the left column
(0 points)

If you scored 5 or higher:

You are at increased risk for having type 2 diabetes. However, only your doctor can tell for sure if you do have type 2 diabetes or prediabetes (a condition that precedes type 2 diabetes in which blood glucose levels are higher than normal). Talk to your doctor to see if additional testing is needed.

Add up
your score.

Type 2 diabetes is more common in African Americans, Hispanics/Latinos, American Indians, and Asian Americans and Pacific Islanders.

Higher body weights increase diabetes risk for everyone. Asian Americans are at increased diabetes risk at lower body weights than the rest of the general public (about 15 pounds lower).

For more information, visit us at diabetes.org
or call 1-800-DIABETES (1-800-342-2383)

Adapted from Bang et al., Ann Intern Med
151:775-783, 2009.
Original algorithm was validated without
gestational diabetes as part of the model.

Lower Your Risk

The good news is that you can manage your risk for type 2 diabetes. Small steps make a big difference and can help you live a longer, healthier life.

If you are at high risk, your first step is to see your doctor to see if additional testing is needed.

Visit diabetes.org or call 1-800-DIABETES (1-800-342-2383) for information, tips on getting started, and ideas for simple, small steps you can take to help lower your risk.

Visit us on Facebook
[Facebook.com/AmericanDiabetesAssociation](https://www.facebook.com/AmericanDiabetesAssociation)

Şekil 3. ADA prediyabet risk anketi

Type 2 diabetes risk assessment form

Circle the right alternative and add up your points.

1. Age

- 0 p. Under 45 years
- 2 p. 45–54 years
- 3 p. 55–64 years
- 4 p. Over 64 years

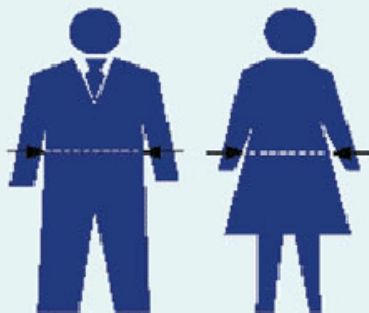
2. Body mass index

(See reverse of form)

- 0 p. Lower than 25 kg/m²
- 1 p. 25–30 kg/m²
- 3 p. Higher than 30 kg/m²

3. Waist circumference measured below the ribs (usually at the level of the navel)

- | | MEN | WOMEN |
|------|------------------|-----------------|
| 0 p. | Less than 94 cm | Less than 80 cm |
| 3 p. | 94–102 cm | 80–88 cm |
| 4 p. | More than 102 cm | More than 88 cm |



4. Do you usually have daily at least 30 min of physical activity at work and/or during leisure time (including normal daily activity)?

- 0 p. Yes
- 2 p. No

5. How often do you eat vegetables, fruit, or berries?

- 0 p. Every day
- 1 p. Not every day

6. Have you ever taken antihypertensive medication regularly?

- 0 p. No
- 2 p. Yes

7. Have you ever been found to have high blood glucose (e.g. in a health examination, during an illness, during pregnancy)?

- 0 p. No
- 5 p. Yes

8. Have any of the members of your immediate family or other relatives been diagnosed with diabetes (type 1 or type 2)?

- 0 p. No
- 3 p. Yes: grandparent, aunt, uncle, or first cousin (but no own parent, brother, sister or child)
- 5 p. Yes: parent, brother, sister, or own child

Total risk score

The risk of developing type 2 diabetes within 10 years is

- Lower than 7 Low: estimated one in 100 will develop disease
- 7–11 Slightly elevated: estimated one in 25 will develop disease
- 12–14 Moderate: estimated one in 6 will develop disease
- 15–20 High: estimated one in three will develop disease
- Higher than 20 Very high: estimated one in two will develop disease

Please turn over

Test designed by Professor Jaakko Tuomilehto, Department of Public Health, University of Helsinki, and Jaana Lindström, MFS, National Public Health Institute.

Şekil 4. FINDRISK Tip 2 DM risk anketi

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, A1C %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir (1). Hastaları DM gelişiminden korumak için erken tanı ve alınacak önlemler bundan dolayı büyük önem arz etmektedir.

Türkiye Diyabet Vakfı'na göre prediyabetin tedavisi öncelikle nonfarmakolojik olarak yapılmalıdır. Nonfarmakolojik tedavide de 3 temel basamaktan bahsedilmektedir (36).

1. Medikal beslenme tedavisi: Amaç ideal kiloya ulaşmak ve/veya devam ettirmek, sağlıklı ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmaktır. Buna göre günlük enerji ihtiyacının %50-60'ı karbonhidrat (KH), %30-35'i yağ ve %15-20'si proteinden oluşmalıdır. KH olarak öncelikle işlenmemiş kompleks KH'lar (kepekli, tam tahıllar, baklagiller, esmer pirinç, bulgur ve karabuğday) tercih edilmelidir. Meyve olarak günlük meyve tüketimi 200 gramı geçmemelidir. Yağ olarak zeytinyağı tercih edilmeli, doymuş yağ alımı sınırlandırılmalıdır. Tüketilen proteinin %30-40'ı hayvansal geriye kalanı da bitkisel kaynaklı olmalıdır. Bunun dışında günlük 30 gr lif, 1-1.5 litre su (besinlerle alınan sıvılar haricinde), 6 gram/gün'den daha az tuz tüketimi önerilmekte, tatlandırıcı ve alkol kullanımı önerilmemektedir.
2. Egzersiz: Mümkünse öğünlerden 1 saat sonra günlük 8000-10000 adım önerilen ideal egzersiz türüdür. Ancak hastanın komorbid hastalıkları, fizik muayene bulgularına değişkenlik göstermektedir.
3. Diğerleri: Günlük 6-8 saat uyku, hazır gıdalardan uzak durma, sigara içilmemesi, diyabetik veya diyet ürünü olarak sunulan ürünlerden uzak durmak diğer önerilebilecek yaşam tarzı değişiklikleridir.

Farmakolojik tedavi yaşam tarzı değişikliklerini uygulayamayan veya yaşam tarzı değişikliklerine rağmen 3-6 ay içerisinde yeterli sonuç alınamayan hastalarda düşünülebilir. Diyabet gelişme riski yüksek olan hastalarda başlangıçta yaşam tarzı değişikliği ile beraber farmakolojik tedavi de verilebileceği söylenmektedir. Farmakolojik olarak ilk tercih metformin olmalıdır. Metforminden ayrı olarak

tiyazolidindionlar, orlistat, GLP-1 reseptör agonistleri ve akarboz diğer seçenek tedaviler olarak sunulmaktadır (36).

2.2. Metabolik Sendrom

2.2.1. Tanım

Metabolik sendrom (MS), insulin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği olumsuz bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom ayrıca insulin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, olumsuz dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (53).

2.2.2. Tanı kriterleri

MS için ilk tanımlama WHO tarafından rapor edilmiştir. WHO'nun tanımlamasına göre temel nokta; bozulmuş glukoz regülasyonu ve/veya insülin direnci bulgularıdır (tip 2 diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu). Bunlara ilaveten; hipertansiyon, santral obezite, dislipidemi ve mikroalbuminüriden en az iki tanesinin daha olması gerekmektedir (54).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATPIII) 2001 yılında başka bir MS tanımlaması yayınlamıştır. Bu tanımlamaya göre; BAG, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, bel çevresi ile ölçülen abdominal obezite kriterlerinden herhangi üçünün varlığı gerekmektedir. ADA 2004 yılında MS tanımlamasında ki, İFG sınırını 100 mg/dL olarak değiştirmiştir. MS'un bu değiştirilmiş tanımı Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) tarafından da kabul görmüştür (54).

MS için yapılan en son tanımlama 2009 yılında IDF, Uluslararası ateroskleroz topluluğu (IAS) ve Uluslararası obezite çalışma birliği (IASO) tarafından yapılmış olup 2016'da yayınlanan TEMD klavuzlarından, Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu'nda da yer almaktadır. Bu tanımlamaya göre MS oluşturan beş ana madde olmakla birlikte, bunlardan en az üç tanesinin pozitifliği ile tanı koymak mümkündür. Bunlar,

1. Abdominal obezite (Bel çevresi, erkekte ≥ 102 cm, kadında ≥ 88 cm),

2. AKŞ ≥ 100 mg/dl veya daha önce Tip 2 Diyabet tanısı,
3. Kan Basıncı $\geq 130/85$ mmHg ve/veya ilaç tedavisi altında HT,
4. TG ≥ 150 mg/dl veya ilaç tedavisi altında hipertrigliseridemi,
5. HDL-kolesterol erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl

2.2.3. Epidemiyoloji

MS özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek ciddi bir mortalite ve morbidite sebebi olmaktadır. En çarpıcı örnek ABD'dir. ABD'de her 4 kişiden birinde MS riski olduğu kabul edilmektedir (55). WHO'nun yaptığı bir çalışmaya göre; normal glukoz toleransına sahip bireylerin %10'unda, glukoz intoleranslı bireylerin %50'sinde ve tip 2 diyabetli hastaların %80'inde MS görülebilmektedir. Bu durum MS ve prediyabet-diyabet durumları arasındaki yakın ilişkinin sonucudur.

Ülkemizde 2000 yılında yapılan Türkiye'de Erişkinlerde Kalp hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının sonucuna göre; 30 yaş ve üzerinde toplam 9.2 milyon kişide MS saptanmıştır. Koroner arter hastalığı olan bireylerin %53'ünde MS bulunduğu saptanmıştır. Türkiye'de MS görülme sıklığı kadınlarda %40, erkeklerde ise %28 olarak saptanmış ve kadınlarda MS sıklığının anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu durum diğer ülke verileriyle benzerlik göstermektedir. Kadınlarda MS riski erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum daha düşük fiziksel aktivite, daha az çalışma hayatına katılım, çoklu doğumlar gibi kadınlara özgü faktörlere bağlanmaktadır. Diğer bir geniş çaplı araştırmada MS sıklığı daha ciddi seviyelerde saptanmıştır. 2004 yılında Türkiye genelini kapsayacak şekilde yapılan MS araştırması (METSAR)'na göre, 20 yaş üstü nüfusun %35'i MS sorunuyla karşı karşıya bulunmaktadır. Her üç kişiden birinin MS ile karşı karşıya olduğunu gösteren bu oran çok yüksek bir rakam olup durumun ciddiyetini ortaya koymaktadır.

2.2.4. Tedavi

Metabolik sendrom tedavi hedefleri; insulin direncine neden olan risk faktorlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Yaşam tarzı değişikliği dışında, metabolik sendromu tedavi edebilecek tek bir ajan söz konusu değildir. En uygun tedavi yöntemi, kilo kaybının temini ve düzenli egzersiz

icin yaşam şekli değişikliğinin sağlanması, sağlıklı beslenme ve sigaranın kesilmesidir (53).

Kilo kaybı:

- %5-10'luk kilo kaybı bile metabolik sendromun tüm bileşenlerini kontrol altına alabilir.
- %7'lik kilo kaybı ile birlikte düzenli fiziksel aktivite 4 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riskini %50 azaltmaktadır (53).

Fiziksel aktivite:

- Düzenli fiziksel aktivite insülin direncini düzelterek glukoz, lipid ve kan basıncı kontrolünü sağlar ve kardiyovasküler fonksiyonları düzeltir.
- Kilo alımının engellenmesi için düzenli olarak hergün 45-60 dakika fiziksel aktivite yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk azalması için ise günde 10000 adım atılması önerilmektedir (53).

İnsülin direnci:

- Metformin insülin direncini düzeltir. Anti-hiperglisemik etkilerine ek olarak iştahı azalttığı için kilo kaybı sağlar. Serum lipidleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Değişik dokularda kanser gelişimini azaltmaktadır.
- Glitazonlar ise PPAR-g reseptörlerinin aktivasyonunu sağlayarak insülin direncini düzeltirler. Lipidler üzerinde olumlu etkileri vardır.
- DM olmayan metabolik sendromlu hastalarda metformin ve glitazonların kullanımı için ülkemizde henüz onay yoktur (53).

Tip 2 DM:

- Metabolik sendromlu hastalarda DM'nin tedavisinde ilk seçilecek ilaçlar insülin direncini azaltanlar olmalıdır. Hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması durumunda diğer ilaçlarla kombinasyon tedavilerine geçilebilir (53).

Dislipidemi:

- Fibratlar serum trigliseridlerini azaltıp, HDL'yi yükselterek kardiyovasküler risk faktorlerini kontrol ederler.

- Aşık DM ve KAH varlığında statinler hedef LDL düzeyine ulaşmada etkilidirler.
- HDL düşüklüğünü kontrol etmede sigaranın kesilmesi ve düzenli egzersiz en etkili yöntemdir (53).

Obezite:

- Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa sibutramin ve/veya orlistat kullanılabilir (metformin de iştahı azaltması açısından bir seçenek olabilir).
- Morbid obez olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir (cerrahinin riskleri çok iyi hesap edilmelidir) (53).

Hipertansiyon:

- Diyetle tuz kısıtlanmalıdır.
- ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini artırdıkları ve Tip 2 DM gelişimini önlediklerinin yanısıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda kullanılırlar.
- Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler.
- Tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları tedavide göz önünde bulundurulmalıdır (53).

Antiinflatuar tedavi:

- Aşık tip 2 DM tanısı almış ve koroner arter hastalığı gelişmiş tüm bireylerin asetilsalisilat (75-150 mg/gün) kullanması önerilmektedir (53).

2.3. Tiroid Otoimmunitesi

2.3.1. Tanım

Tiroid bezinin görevi; tiroid hormonları olarak bilinen tiroksin (T4) ve daha az miktarda tiroiyodotirozin (T3) salgılamaktır. Tiroid hormonlarının etkileri arasında fetal dönem ve çocukluk çağı büyüme-gelişmesinin sağlanması, kalp hızı ve myokard kontraktilitesinin düzenlenmesi, gastrointestinal motilite ve renal su klirensini ve vücudun enerji tüketimini, ısı üretimini ve kilo durumunun regülasyonunu sağlamaktır (56).

Otoimmün tiroid hastalıkları, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile oluşan en sık görülen otoimmün hastalıklardır. Dünya nüfusunun %10'nu etkilemektedir. Otoimmün tiroid hastalıkları, tiroid antijeni, tiroid reseptörü ya da tiroid peroksidaza (TPO) karşı aktive olmuş spesifik T helper'ler sonucu meydana gelmektedir. Aktifleşmiş T helper hücreleri B hücrelerini tiroid peroksidaz antikoru veya tirotropin reseptör antikoru gibi antikor salgılamasına yönlendirir (57, 58).

Hashimoto hastalığı olarak bilinen HT; adını Kyushu Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışan Japon doktor Hakaru Hashimoto'dan (1881-1934) almıştır. 1912 yılında guatrı bulunan hastalarda yapılan histolojik incelemede plazma hücreleri, lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, parankimal atrofi ve bazı bölgelerde eozinofilik dejenerasyon gözlenmiştir (59). İlerleyen yıllarda benzer hasta gruplarında antitiroid antikoru varlığı gösterilmiş ve bu durumun otoimmün bir olay sonucu gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (60). Hastalığa Hashimoto tiroiditi, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve son zamanlarda otoimmün tiroidit isimleri verilmiştir.

2.3.2. Epidemiyoloji

Toplum taramalarında anti-TPO pozitifliği erişkinlerde %5 oranında görülmekte olup bu oran, yaşla ve kadın cinsiyetle birlikte artış göstererek %15'lere kadar ulaşmaktadır (61, 62). HT hastalığının epidemiyolojik çalışmalarda erişkin popülasyondaki sıklığı % 4-9,5 olarak bildirilmekle beraber tiroid nodülü için biyopsi yapılan hastalarda sitoloji ile doğrulanmış hashimoto tiroiditi prevalansı %13.4 olarak saptanmıştır (63). Hashimoto tiroiditi dünyada iyot eksikliği olmayan bölgelerde hipotiroidinin en sık nedenidir. Sıklığı yaşla artmakla birlikte, insidansı

kadınlarda yıllık ortalama 1000 vakada 3,5 iken erkeklerde 0,8 dir (64). Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte 30-50 yaş arasında pik yapar ve kadınlarda erkeklere nazaran 8-9,1 kat daha sık görülmektedir (57).

2.3.3. Tanı

Hashimoto tiroiditi için kabul edilmiş uluslararası tanı kriterleri yoktur (57). Tanıda antitiroid antikorların varlığı önemlidir. Vakaların %20-50'sinde Anti-Tg pozitifliği, %90'da ise Anti-TPO pozitifliği saptanır. Hastalığın başlangıcında antitiroid antikor pozitifliği saptanmayabilir, bu nedenle izlemde antikor düzeylerini yinelemek antikor pozitifliğini saptamak için gereklidir. Sublinik veya aşık hipotiroidizmde TSH düzeyleri yüksektir. Hastalığın ilk evrelerinde hasar görmüş tiroid bezinden T4 ve T3 deşarjı ile ortaya çıkan kısa süreli tirotoksikoz görülebilir. TSH baskılanmış ve tiroid hormon düzeyleri artmıştır (65).

Hashimoto tiroiditine en sık eşlik eden otoimmün olay, otoimmün poliglandüler sendrom tip 2'dir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip-2'de otoimmün tiroid hastalıkları, addison hastalığı ve tip-I diabetes mellitus'tan en az ikisinin birlikteliği söz konusudur. Bunlara ek olarak diğer organ sistemleri ile ilgili otoimmün bozukluklar eşlik edebilir (alopesi areata, vitiligo, atrofik gastrit vb.). Hashimoto tiroiditli hastalarda ve ailelerinde bu otoimmün bozukluklara yatkınlık vardır. Genel olarak tip-I diabetes mellituslu bireylerde Hashimoto tiroiditi prevalansı %7-38 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (66).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma planı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'una sunulmuş ve alınan etik kurul onayından sonra çalışmaya başlanmıştır.

Çalışmaya Haziran 2016 – Aralık 2017 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği ve İç Hastalıkları Polikliniği'ne ayaktan başvuran, açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl arasında saptanan ve 75 gr OGTT testi yapılan 342 hasta dahil edilmiştir. Hastalara bilgi verilip onamları alındı. Hastalara ADA prediyabet risk anketi yapıldı ve not edildi. Boy, kilo, bel çevresi ölçümleri yapıldı. Hastanenin otomasyon sisteminden hastaların laboratuvar sonuçlarına ulaşıp not edildi. Çalışmaya KBY, idrar yolu enfeksiyonu veya tanısı konulmuş proteinüri yapabilecek herhangi bir hastalığı olan hastalar dahil edilmedi.

Laboratuvar Değerlendirmesi

Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Erzurum Bölge eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır. Venöz kan 12 saatlik gece açlığından sonra, antekübital venden alınmıştır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanıları, tanı esnasında istenen anti-TPO, anti-TG, açlık kan şekeri, 75 gr OGTT, HbA1C, spot idrar TP/Cre değerleri, temel biyokimyasal tetkikler hastane otomasyon sisteminden ve hastaların dosyasından kaydedildi.

Hastaların antropometrik ölçümlerinden vücut ağırlığı; mümkün olabilecek en ince kıyafetlerle ve çıplak ayakla yapılmıştır. Boy ölçümü; ayaklar çıplak ve bitişik olarak, boy ölçüm cetveline dik vaziyette yaslanırken yapılmıştır. Bel çevresi en alt kaburga kemiği ile krista iliaca arasındaki mesafenin orta noktasından mezura ile ölçülerek bakılmıştır. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır ($VKI=kg/m^2$).

ADA prediyabet risk anketi yaş, cinsiyet, gestasyonel diyabet öyküsü, ailede DM öyküsü, yüksek kan basıncı, fiziksel aktivite ve boy-kilo bilgilerini sorgulayan basit, kolay anlaşılır 7 soru içermektedir. Anketten çıkan 5 ve üzeri skorlar pozitif kabul edilerek, tip 2 DM açısından riskli kabul edilmiştir (52).

Hastalara 8-10 saat açlık sonrası 75 gr OGTT yapılmış ve HBA1C düzeyleri bakılmıştır. Test öncesinde hastalardan açlık plazma glukozu bakılmış, 75 gr oral glukoz solüsyonu içirildikten sonra 2. saatte plazma glukozu bakılarak değerlendirilmiştir. APG 100-125 mg/dl ve 2.saat PG <140 mg/dl olan hastalar bozulmuş açlık glukozu (BAG) olarak, APG<100 mg/dl olan ve 2. saat PG 140-199 mg/dl arasında olan hastalar bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak, APG 100-125 mg/dl olan ve 2.saat PG 140-199 mg/dl olan hastalar ise kombine (BAG+BGT) olarak, 2. saat PG >200mg/dl olan hastalar diyabet olarak, APG<100 mg/dl ve 2. saat PG <140 mg/dl olanlar normal olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca HBA1C %5,7-6,4 olan hastalar da testten bağımsız olarak prediyabet olarak kabul edilmiştir.

Hastalara MS tanısı aşağıdaki kriterlerden 3 tanesinin varlığı durumunda konuldu. Bunlar,

1. Abdominal obezite (Bel çevresi, erkekte ≥ 102 cm, kadında ≥ 88 cm),
2. AKŞ ≥ 100 mg/dl veya daha önce Tip 2 Diyabet tanısı,
3. Kan Basıncı $\geq 130/85$ mmHg ve/veya ilaç tedavisi altında HT,
4. TG ≥ 150 mg/dl veya ilaç tedavisi altında hipertrigliseridemi,
5. HDL-kolesterol erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl

Hastalardaki nefropati değerlendirmesi TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda önerilen yöntemle uyumlu olarak sabah ilk idrardan spot idrarda istenmiş olan protein, kreatinin ve total protein/kreatinin değerlerine göre yapıldı. Buna göre 150 mg/dl ve üzeri proteinürisi olan hastalarda nefropati olduğu kabul edilmiştir. Hastaların ayrıca GFR değerleri de göz önünde bulundurulmuş olup nefropati varlığına GFR ve proteinüri ile beraber karar verilmiştir.

Tiroid otoimmünitesi olup olmadığına tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) pozitifliğine göre ve USG'deki hipoekoik parankim varlığına göre karar verildi. Anti-TPO pozitif olan hastalarda tiroid otoimmünitesinin olduğu kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma (ss), yüzde ve sayı olarak sunulmaktadır. Araştırma verilerimizin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin

normal dağılımına Kolmogorow-Smirnov testi ve histogram ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama ise Ki-kare testi ve Fisher's Exact test ile yapıldı. İki sürekli değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Kategorik dikotom bağımlı değişkenle bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ise lojistik regresyon analizi ile bakıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 342 hasta dahil edildi. Bunların %34,2'sini erkek (n=117), %65,8'ini (n=225) kadın hastalar oluşturdu. Hastalarımızın yaş ortalaması 53,1 (ss: 12,5) idi. Cinsiyet açısından bakıldığında erkek hastaların yaş ortalaması 55,1 iken kadın hastaların yaş ortalaması 52,1 saptandı. Kadın hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,037).

Tablo 6. Cinsiyete göre hastaların değişken ortalamaları ve analiz sonuçları

	Erkek	Kadın	Total	p değeri
Sayı	117 (%34,2)	225 (65,8)	342 (%100)	
Yaş	55,10 (ss:12,28)	52,13 (12,53)	53,14 (ss:12,50)	0,037
VKİ (kg/m²)	28,32 (ss:4,66)	33,04 (ss:6,53)	31,39 (ss:6,35)	0,000
Bel çevresi (cm)	85,54 (ss:8,60)	87,27 (ss:9,43)	86,67 (ss:9,17)	0,101
Kreatinin (mg/dl)	0,90 (ss:0,16)	0,73 (ss:0,11)	0,79 (ss:0,15)	0,000
Ürik asit (mg/dl)	6,04 (ss:1,44)	5,07 (ss:1,27)	5,40 (ss:1,40)	0,000
Total Kolesterol (mg/dl)	200,26 (ss:41,64)	206,29 (ss:39,52)	204,36 (ss:40,24)	0,225
LDL (mg/dl)	127,25 (ss:34,25)	129,44 (ss:31,32)	128,68 (ss:32,34)	0,555
HDL (mg/dl)	43,62 (ss:10,71)	49,04 (ss:10,62)	47,30 (ss:10,93)	0,000
TG (mg/dl)	169,27 (ss:89,61)	153,04 (ss:75,69)	158,72 (ss:81,08)	0,097
HT varlığı	%27,6 (n=32)	%45,2 (n=98)	%39 (n=130)	0,002
Anti-TPO pozitifliği	%10,3 (n=4)	%33,3 (n=32)	%26,7 (n=36)	0,006
Nefropati varlığı	%23,1 (n=25)	%30,3 (n=57)	%27,7 (n=82)	0,184
Ankete göre tip 2 DM riski varlığı	%75 (n=87)	%68,5 (n=148)	%70,8 (n=235)	0,216
Prediyabet risk anketinden alınan skorların ortalaması	5,50 (ss:1,59)	5,26 (ss:1,59)	5,35 (ss:1,59)	0,216
HbA1C (%)	6,03 (ss:0,42)	6,10 (ss:0,40)	6,07 (ss:0,41)	0,176
MS varlığı	%38,8 (n=45)	%40,8 (n=91)	%40,1 (n=136)	0,720

Çalışmaya dahil edilen hastalara OGTT ve HbA1C sonuçlarına prediyabet tanısı konuldu. Buna göre rastgele bakılan açlık plazma glukozu 100 mg/dl ve üzeri saptanan hastaların %95,2'sine prediyabet tanısı konuldu. Hastaların %4,8'inde ise hem OGTT sonuçları hem HbA1C sonuçları normal saptandı, yani prediyabetleri yoktu.

Prediyabet tanısı olan ve olmayan grup arasında yapılan analizlerde VKİ, bel çevresi, kreatinin değeri, ürik asit değeri, total kolesterol, LDL, HDL ve TG açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Prediyabet tanısı konulan hastaların ortalama yaşı 53,9 iken prediyabet tanısı konulmayanlarda yaş ortalaması 44,2 olarak saptandı. Yapılan analizde prediyabet tanısı konulan hastaların yaş ortalamasının prediyabet tanısı olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,000$). Kategorik verilerden MS varlığı, cinsiyet, nefropati varlığı, HT varlığı ve tiroid otoantikor pozitifliği açısından yapılan analizlerde prediyabet tanısı olan ve olmayan grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,234$). Prediyabet tanısı konulan hastalarda prediyabet risk anketine göre tip 2 DM riskli hastaların oranı %73,6 iken prediyabet tanısı konulmayan hastalardaki tip 2 DM riski varlığı %40 düzeyinde saptandı. Buna göre prediyabet tanısı olanların tip 2 DM riski prediyabet olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,005$).

Tablo 7. Prediyabet tanısı konulan ve konulmayan hastaların karşılaştırılması

	Prediyabet olanlar	Prediyabet olmayanlar	p değeri
Sayı	%95,2 (n=316)	%4,8 (n=16)	
Yaş	53,90 (ss:11,88)	44,25 (ss:17,09)	0,000
Tip 2 DM riski varlığı	%73,6 (ss:226)	%40,0 (ss:6)	0,005

Hastaların kreatinin değerleri incelendiğinde en düşük kreatinin değeri 0,23 mg/dl iken en yüksek kreatinin değeri de 1,64 mg/dl saptandı. Hastaların ortalama kreatinin değerleri 0,79 mg/dl saptandı. Erkek hastalarda ortalama kreatinin değeri 0,90 mg/dl iken kadın hastalarda 0,73 mg/dl olarak saptandı. Erkek hastalardaki ortalama kreatinin değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,000$). Bu durum erkeklerdeki kas kütlesinin daha fazla olmasına bağlandı. Hastaların ürik asit ortalaması 5,40 mg/dl saptandı. Yine erkek hastalarda ürik asit ortalaması kadın hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,000$).

Vücut kitle indeksi (VKİ) en düşük hasta 15,7 kg/m², VKİ en yüksek hasta ise 57,8 kg/m², hastaların ortalama VKİ ise 31,3 kg/m² (ss: 6,3) olarak saptandı. Erkek cinsiyette bu ortalama 28,3 kg/m² iken kadın cinsiyette 33,0 kg/m² olarak

saptandı ve kadın hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,000$).

Kolesterol değerleri açısından ortalama değerler total kolesterol için 204,3 mg/dl (ss: 40,2), LDL için 128,6 mg/dl (ss: 32,3), trigliserid için 158,7 mg/dl (ss: 81,0) ve HDL için 47,3 mg/dl (ss: 10,9) olarak saptandı. Kolesterol açısından cinsiyet karşılaştırması yapıldığında kadınlarda HDL değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,000$). Diğer parametreler açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Hipertansiyon (HT) varlığı açısından değerlendirme yapıldığında hastaların %38 gibi yüksek bir kısmında HT tanısı olduğu saptandı. Erkeklerde bu oran %27,6 iken kadınlarda %45,2 olarak saptandı ve kadınlarda HT varlığının erkeklere göre anlamlı düzeyde daha sık olduğu görüldü ($p=0,002$).

Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızdan 135 tanesinin tiroid otoantikorları (anti-TPO) sonuçlarına ulaşıldı. Tiroid otoantikoru pozitifliği bu hastalar arasında %26,7 ($n=36$) olarak saptandı. Cinsiyet açısından yapılan değerlendirmede erkek cinsiyette tiroid otoantikor pozitifliği %10,3, kadın cinsiyette %33,3 olarak saptandı. Kadın cinsiyette tiroid otoantikor pozitifliğinin erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,006$).

Hastaların spot idrardaki protein atılımına göre nefropati varlığı bakıldı. Buna göre 296 hastanın 82'sinde (%27,7) nefropati olduğu saptandı. Nefropati varlığının erkek ve kadın cinsiyet karşılaştırmasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ($p=0,184$).

Prediyabet risk anketinde 5 ve üzeri skoru olanlar tip 2 DM açısından riskli kabul edildi. Bu açıdan inceleme yapıldığında hastaların %70,8'sinin riskli olduğu görüldü. Erkek ve kadın cinsiyet arasında tip 2 DM riski açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,216$). Hastaların prediyabet risk anketinden aldıkları skorların ortalaması 5,35 (ss: 1,59) saptandı. Hastaların %79,6'sının 4-7 puan arası bir skora sahip oldukları görüldü.

Hastaların HbA1C değerleri incelendi. Buna göre hastaların ortalama HbA1C değeri % 6,07 (ss: 0,41) olarak saptandı. En yüksek HbA1C değeri % 9,2, en düşük değer % 4 olarak görüldü. Erkek ve kadın cinsiyette değerler benzerdi ve anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,176$).

Hastalar ayrıca metabolik sendrom (MS) varlığı açısından değerlendirildi. Buna göre hastaların %40,1'inde MS olduğu saptandı. Erkek ve kadın cinsiyet yakın değerlere sahip olup arada anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,720$).

Prediyabet risk anketinde tip 2 DM riski olup olmamasına göre hastalar ayrıntılı analiz edildi. Yaş açısından yapılan incelemede tip 2 DM riski olanların yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,000$). Tip 2 DM riski olanların yaş ortalaması 57,8 iken olmayanların yaş ortalaması 42 idi.

Tablo 8. Tip 2 DM riski olan ve olmayan grupların değişken ortalamaları ve analiz sonuçları

	Tip 2 DM riskli olanlar	Tip 2 DM riskli olmayanlar	p değeri
Yaş	57,84 (ss:10,44)	42,00 (ss:9,99)	0,000
VKİ (kg/m²)	32,52 (ss:6,37)	28,66 (ss:5,42)	0,000
Kreatinin (mg/dl)	0,81 (ss:0,15)	0,76 (ss:0,14)	0,006
Nefropati varlığı	%28,6 (n=61)	%23,7 (n=18)	0,382
Ürik asit (mg/dl)	5,56 (ss:1,43)	4,99 (ss:1,27)	0,001
Anti-TPO pozitifliği	%26,3 (n=25)	%29,7 (n=11)	0,692
HbA1C (%)	6,12 (ss:0,39)	5,92 (ss:0,38)	0,000
MS varlığı	%50,2 (n=118)	%18,8 (n=18)	0,000
HT varlığı	%51,1 (n=120)	%9,3 (n=9)	0,000
Bel çevresi (cm)	88,30 (ss:9,03)	82,71 (ss:8,29)	0,000
Aşık DM varlığı	%35,1 (n=39)	%14,6 (n=7)	P<0,05

Prediyabet risk anketindeki skorlamalardan biri de boy ve kiloya göre yapılmaktadır. Bu açıdan çok değerli bir bilgi olmasa bile VKİ açısından yapılan analizde tip 2 DM riski olanların ortalama BMI değeri 32,5 kg/m² olmayanların ortalama VKİ değeri 28,6 kg/m² olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p=0,000$).

Kreatinin değerleri açısından yapılan değerlendirmede tip 2 DM riskli olanların kreatinin değeri ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,006$). Tip 2 DM riskli olanların kreatinin değeri ortalaması 0,81 mg/dl iken tip 2 DM riskli olmayanların kreatinin değeri ortalaması 0,76 mg/dl olarak saptandı. Nefropati varlığı açısından yapılan analizde tip 2 DM riskli olanlar ile olmayanlar arasında

anlamli bir fark saptanmadı ($p=0,382$). Ürik asit düzeyleri açısından bakıldığında durum kreatinin değerleri ile benzer şekildeydi, tip 2 DM riskli olanların ürik asit düzeyleri anlamli olarak daha yüksek saptandı ($p=0,001$).

Tiroid otoimmunitesi ile tip 2 DM riski arasında karşılaştırma yapıldı. Buna göre tip 2 DM riskli olanlarda tiroid otantikör pozitifliği %26,3 iken tip 2 DM riskli olmayanlarda %29,7 oranında izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamli düzeyde değildi ($p=0,692$).

Tip 2 DM riskli olup olmamanın HbA1C’de anlamli bir fark oluşturup oluşturmadığı analiz edildi. Tip 2 DM riskli olmayanların HbA1C ortalaması % 5,92 (ss: 0,38) iken tip 2 DM riskli olanların HbA1C ortalaması % 6,12 (ss: 0,39) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamli düzeydeydi ve tip 2 DM riskli olanların HbA1C değeri daha yüksek izlendi ($p=0,000$).

MS ile tip 2 DM riski arasındaki ilişki analiz edildi. Buna göre tip 2 DM riskli olanlardaki MS sıklığı %50,2 saptanırken tip 2 DM riskli olmayanlarda MS sıklığı %18,8 düzeyinde izlendi. İstatistiksel olarak tip 2 diyabet riskli olanlardaki MS sıklığı tip 2 DM riski olmayanlara göre anlamli düzeyde daha yüksek izlenmiştir ($p=0,000$). Prediyabet risk anketi ve MS tanısında ortak kriterlerin olmasından dolayı bu sonuç çok anlamli bulunmadı.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucuna göre hastalar normal, bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT), BAG + BGT, aşikar DM olmak üzere 5 gruba ayrıldı. OGTT sonucuna ulaşılan 318 hastanın %35,8’sinin ($n=114$) sonucu normal olarak sonuçlanmıştı. Hastaların %19,8’sinin sonucu BAG, %11’inin sonucu BGT, %18,6’sının sonucu BAG + BGT, %14,8’sinin sonucu aşikar DM olarak sonuçlanmıştı. Cinsiyet açısından karşılaştırma yapıldığında erkek cinsiyette normal sonuçlu hastaların anlamli olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,03$). Erkeklerde normal sonuçlu hastaların yüzdesi %39,6 iken kadınlarda bu yüzde %33,8 olarak saptandı. Sadece BAG grubunda erkeklerin yüzdesi yüksek olup diğer 3 grupta da kadınların yüzdesi anlamli olarak daha yüksek saptandı ($p=0,005$).

OGTT sonucuyla tip 2 DM riski açısından yapılan analizde tüm gruplar ele alındığında anlamli bir fark izlenmedi ($p=0,442$). Ancak tip 2 DM riskli olmayan grupta OGTT sonucu normal olanların yüzdesi daha yüksek iken diğer 4 grubun

hepsinde tip 2 DM riskli olanların yüzdesi daha yüksek saptandı. Aradaki fark en fazla aşikar DM grubunda saptandı. Tip 2 DM riskli olanlarda aşikar DM olanların yüzdesi %17,5 iken tip 2 diyabet riskli olmayanlarda bu yüzde %8,0 düzeyinde izlendi ($p=0,007$). Diğer gruplarda anlamlı düzeyde bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 9. OGTT sonuçlarına göre hastaların karşılaştırmalı analizi

OGTT	NORMAL	BAG	BGT	BAG+BGT	DM	Total
Cinsiyet						
Erkek	%39,6 (n=44)	%25,2 (n=28)	%9,0 (n=10)	%21,6 (n=24)	%4,5(n=5)	
Kadın	%33,8 (n=70)	%16,9 (n=35)	%12,1 (n=25)	%16,9 (n=35)	%20,3(n=42)	
Total	%35,8 (n=114)	%19,8 (n=63)	%11,0 (n=35)	%18,6 (n=59)	%14,8 (n=47)	
Tip 2 DM riski varlığı	%63,7 (n=72)	%73,8 (n=45)	%72,7 (n=24)	%74,1 (n=43)	%84,8 (n=39)	%71,7 (n=223)
Prediyabet risk anketi skor ortalaması	5,06 (ss:1,58)	5,46 (ss:1,53)	5,27 (ss:1,66)	5,71 (ss:1,55)	5,70 (ss:1,48)	5,38 (ss:1,57)
Nefropati varlığı	%16,2 (n=16)	%21,4 (n=12)	%40,6 (n=13)	%31,4 (n=16)	%47,7 (n=21)	%27,7 (n=78)
HT varlığı	%36,8 (n=42)	%36,1 (n=22)	%48,5 (n=16)	%46,6 (n=27)	%39,1 (n=18)	%40,1 (n=125)
MS varlığı	%13,2 (n=15)	%59,7 (n=37)	%22,9 (n=8)	%71,2 (n=42)	%59,6 (n=28)	%41,0 (n=130)
HbA1c (%)	5,94 (ss:0,33)	5,97 (ss:0,30)	6,04 (ss:0,28)	6,13 (ss:0,34)	6,46 (ss:0,59)	6,07 (ss:0,41)
VKİ (kg/m²)	30,31 (ss:6,61)	31,27 (ss:4,9)	30,79 (ss:5,9)	32,27 (ss:5,4)	33,93 (ss:8,0)	31,45 (ss:6,37)
Yaş	52,05 (ss:12,7)	52,47 (ss:12,3)	53,40 (ss:13,7)	56,61 (ss:11,1)	54,14 (ss:11,3)	53,44 (ss:12,3)

OGTT alt grupları ile tip 2 DM riski arasındaki ilişki ayrıntılı bir şekilde analiz edildi. Buna göre normal OGTT sonucu ile BAG arasında tip 2 DM riski açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). BAG ve BGT grupları arasında tip 2 DM riski açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). BGT ve BAG + BGT olan grup arasında tip 2 DM riski açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Aşikar DM ve h BAG + BGT olan grup arasında tip 2 DM riski açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Aşikar DM ve BAG olan grup arasında tip 2 DM riski açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

OGTT alt grupları arasında yapılan analizlerde sadece aşikar DM ve normal grup arasında tip 2 DM riski açısından anlamlı bir fark izlendi. Tip 2 DM riski olanlarda aşikar DM sıklığı %35,1 iken tip 2 DM riski olmayanlarda aşikar DM sıklığı %14,6 düzeyinde izlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p<0,05$).

OGTT alt grupları prediyabet risk anketi skoru açısından analiz edildi. Buna göre tüm gruplar ele alındığında gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi ($p>0,05$). Alt grupların prediyabet risk anketi skoru ortalamaları normal grubunun 5,06, BAG grubunun 5,46, BGT grubunun 5,27, BAG + BGT grubunun 5,71, aşikar DM grubunun 5,70 düzeyinde saptandı. En yüksek iki ortalama DM ve BAG + BGT olan grupta izlendi. En düşük ortalama ise normal sonuçlu olan grupta görüldü. Grupların kendi aralarında analizinde normal sonuçlu grup ile DM grubu arasında ve normal sonuçlu grup ile BAG + BGT sonuçlu grup arasında prediyabet risk anketi skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olduğu izlendi ($p<0,05$). Diğer karşılaştırmalarda anlamlı düzeyde bir farka rastlanmamıştır.

Prediyabet risk anketi skoru 4 ve altında olan yani ankete göre riskli olmayan 88 hastanın sadece 41 (%46,6) tanesinin OGTT sonucu normal olarak sonuçlanmıştır. Bu hastaların 16 (%18,2) tanesi BAG, 9 (%10,2) tanesi BGT, 15 (%17) tanesi BAG+BGT, 7(%8) tanesi aşikar DM olarak sonuçlanmıştır.

Tablo 10. Prediyabet risk anketindeki puanı 4 ve altında olan hastaların OGTT sonuçları

	NORMAL	BAG	BGT	BAG+BGT	DM	TOTAL
1 PUAN	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)
2 PUAN	9 (%64,3)	0 (%0)	2 (%14,3)	0 (%0)	3 (%21,4)	14 (%100)
3 PUAN	6 (%28,6)	5 (%23,8)	5 (%23,8)	5 (%23,8)	0 (%0)	21 (%100)
4 PUAN	26 (%50)	10 (%19,2)	2 (%3,8)	10 (%19,2)	4 (%7,7)	52 (%100)
TOTAL	41 (%46,6)	16 (%18,2)	9 (%10,2)	15 (%17)	7 (%8)	88 (%100)

Prediyabet risk anketi skoru 5 ve üzerinde olan yani ankete göre tip 2 DM riskli olan 223 hastanın OGTT sonucuna göre 72 (%32,3) tanesi normal, 45 (%20,2) tanesi BAG, 24 (%10,8) tanesi BGT, 43(%19,3) tanesi BAG+BGT, 39 (%17,5) tanesi DM olarak sonuçlandı. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 11. Prediyabet risk anketinde puanı 5 ve üzeri olan hastaların OGTT sonuçları

	NORMAL	BAG	BGT	BAG+BGT	DM	TOTAL
5 PUAN	30 (%41,1)	13 (%0)17,8	7 (%9,6)	11 (%15,1)	12 (%16,4)	73 (%100)
6 PUAN	20 (%27,4)	18 (%24,7)	9 (%12,3)	12 (%16,4)	14 (%19,2)	73 (%100)
7 PUAN	15 (%30)	10 (%20)	6 (%12)	11 (%22)	8 (%16)	50 (%100)
8 PUAN	6 (%25)	2 (%8,3)	2 (%8,3)	9 (%37,5)	5 (%20,8)	24 (%100)
9 PUAN	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%100)
TOTAL	72 (%32,3)	45 (%20,2)	24 (%10,8)	43 (%19,3)	39 (%17,5)	223 (%100)

HT varlığı ile tip 2 DM riski arasında yapılan analizde tip 2 DM riskli olanlarda HT varlığı anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p<0,05$). HT varlığının prediyabet risk anketinde bir skora parametresi olması bu duruma zemin hazırlamış olsa da aradaki ciddi fark dikkat çekiciydi. Tip 2 DM riskli olmayanlarda HT sıklığı %9,3 iken tip 2 diyabet riskli olanlarda bu sıklık %51,1 gibi yüksek bir düzeyde izlendi.

Kolesterol değerleri ile tip 2 DM riski arasında ilişki de analiz edildi. Yapılan analizde tip 2 DM riski ile hiçbir kolesterol parametresi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0,05$).

Yaş ve prediyabet risk anketi skoru arasında yapılan korelasyon analizinde yaş ile prediyabet risk anketi skoru arasında anlamlı olarak pozitif bir korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$). Yine VKİ ile prediyabet risk anketi skoru arasında anlamlı bir pozitif korelasyonun olduğu izlendi ($p<0,05$). Kreatinin ve ürik asit değerleri ile yapılan değerlendirmede aynı şekilde bu değerlerle prediyabet risk anketi skoru arasında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$). Nefropati varlığı ile prediyabet risk anketi skoru arasındaki ilişki analiz edildi. Nefropatisi mevcut olan hastaların prediyabet risk anketi skoru ortalaması 5,59 iken nefropatisi olmayanların ortalaması 5,39 olarak saptandı. Arada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Tiroid otoimmunitesi ve prediyabet risk anketi skoru arasında ilişki analiz edildiğinde tiroid otoantikor pozitifliği olanlar ile olmayan grup arasında prediyabet

risk anketi skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

HbA1C değeri ile prediyabet risk anketi skoru arasındaki ilişkiye korelasyon analizi ile bakıldığında prediyabet risk anketi skoru artınca HbA1C’de de artış olduğu, arada istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu izlendi ($p<0,05$). Prediyabet risk anketindeki puanı 5 ve üzeri olanlar yani diğer bir deyişle tip 2 DM açısından riskli kabul edilen hastaların ortalama HbA1C değerleri %6 üzerinde iken 4 ve altı puan alanların ortalama HbA1C değerleri %6’nın altında saptandı.

Tablo 12. Prediyabet risk anketinden alınan puanlara göre HbA1C ortalamaları

	Sayı	Ortalama HbA1C	Standart sapma
1 PUAN	1	5,90	
2 PUAN	14	5,90	0,26
3 PUAN	21	5,90	0,39
4 PUAN	53	5,93	0,41
5 PUAN	76	6,01	0,33
6 PUAN	74	6,21	0,52
7 PUAN	53	6,13	0,30
8 PUAN	23	6,19	0,18
9 PUAN	4	6,17	0,20
TOTAL	319	6,07	0,40

MS ile prediyabet risk anketi skoru arasında yapılan analizde MS olan hastaların prediyabet risk anketi skoru ortalaması 6,04 iken MS olmayanların prediyabet risk anketi skoru ortalaması 4,88 olarak izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p<0,05$).

HT açısından durum MS ile benzer bir şekilde izlendi. HT olanların prediyabet risk anketi skoru ortalaması 6,36 iken HT olmayanların prediyabet risk anketi skoru ortalaması 4,70 olarak saptandı. HT tanısı olanlarda prediyabet risk anketi skoru ortalaması HT tanısı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde izlendi ($p<0,05$).

Kolesterol değerleri ile prediyabet risk anketi skoru arasında yapılan korelasyon analizlerinde hiçbir kolesterol değeri ile prediyabet risk anketi skoru arasında anlamlı bir korelasyonun olmadığı görüldü (p>0,05).

OGTT grupları ve yaşı, VKİ, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, TG ve LDL değerleri arasında yapılan analizde gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı (p>0,05). HDL değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu izlendi (p<0,05). Alt gruplar analiz edildiğinde bu anlamlı farkın normal grup-BGT grubu arasında ve normal grup- BAG + BGT olan grup arasında olduğu izlendi (p<0,05). Tüm değerlendirmelerde normal sonuçlu grubun HDL değeri diğer gruplara göre daha yüksek düzeyde izlenmiştir (p<0,05).

OGTT grupları ile HbA1C değeri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0,05). Alt grup analizinde bu anlamlı farkın normal grup- BAG + BGT sonuçlu grup arasında, normal grup- aşıkar DM sonuçlu grup arasında, BAG - BAG + BGT sonuçlu grup arasında, BAG – aşıkar DM sonuçlu grup arasında, BGT- aşıkar DM sonuçlu grup arasında ve BAG + BGT - aşıkar DM sonuçlu grup arasında anlamlı düzeyde bir farkın olduğu grlmştir. Aşıkar DM sonuçlu grubun ortalama HbA1C değeri tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Bunun dışında BAG + BGT sonuçlu grubun ortalama HbA1C değeri normal sonuçlu ve BAG olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı.

OGTT sonucu ile nefropati varlığı arasındaki ilişki analiz edildi. Yapılan analizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p<0,05). OGTT sonucu normal olanların %16,2'sinde, BAG olanların %21,4'nde, BGT olanların %40,6'sında, BGT + BAG olanların %31,4'nde ve yeni tanı DM olanların %47,7'sinde nefropati olduğu görüldü. Nefropatinin zellikle BGT, BGT + BAG, yeni tanı 2 DM grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu izlendi.

OGTT sonucu ile tiroid otoantikor pozitifliği arasındaki ilişki analiz edildi. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p>0,05).

OGTT sonucu ile HT varlığı arasındaki ilişki analiz edildi. Yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p>0,05).

OGTT sonucu ile MS varlığı açısından yapılan analizde ise anlamlı bir farkın olduğu görüldü ($p<0,05$). Alt gruplar analiz edildiğinde DM sonuçlu grup, BAG sonuçlu grup ve BAG + BGT sonuçlu grupta MS sıklığının diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

Nefropati durumu diğer parametrelerle karşılaştırıldı. HbA1C ile yapılan karşılaştırmada nefropatisi olan grubun ortalama HbA1C değeri %6,20 nefropatisi olmayan grubun ortalama HbA1C değeri %6,04 düzeyinde saptandı. Nefropatisi olan grupta ortalama HbA1C değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Bunun dışında nefropatisi olan grubun LDL ve TG değerinin nefropatisi olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Nefropatisi olan grubun ortalama LDL değeri 138 mg/dl ortalama TG değeri 176 mg/dl iken nefropatisi olmayan grubun ortalama LDL değeri 125 mg/dl ortalama TG değeri 152 mg/dl olarak saptandı. Yaş, VKİ, kreatinin, ürik asit, total kolesterol ve HDL değerleri ile yapılan karşılaştırmalarda nefropatisi olan grupla olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Nefropatisi olan hastaların %23,1'inde aşikar DM saptanırken nefropatisi olmayanlardaki aşikar DM sıklığı %12,7 olarak saptandı. Nefropatisi olanlardaki aşikar DM sıklığı nefropatisi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta izlendi ($p<0,05$).

Nefropati varlığının MS ve tiroid otoantikör pozitifliği ile olan ilişkisi analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı görüldü ($p>0,05$). Nefropati varlığı ile HT varlığı arasındaki ilişki analiz edildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ama p değerinin sınıra yakın olması dikkat çekiciydi ($p=0,058$).

Tablo 13. Nefropati saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırmalı analizi

	Nefropatisi olanlar	Nefropatisi olmayanlar	p değeri
Yaş	55,13 (ss:12,28)	53,12 (ss:11,97)	0,200
VKİ (kg/m²)	32,10 (ss:6,37)	31,39 (ss:6,34)	0,398
Kreatinin (mg/dl)	0,79 (ss:0,16)	0,80 (ss:0,15)	0,851
Anti-TPO pozitifliği	%29,4 (n=10)	%24,7 (n=21)	0,597
HbA1C (%)	6,20 (ss:0,50)	6,04 (ss:0,35)	0,004
MS varlığı	%47,6 (n=39)	%39,6 (n=84)	0,216
HT varlığı	%48,8 (n=39)	%36,5 (n=76)	0,058
Bel çevresi (cm)	88,12 (ss:9,20)	86,63 (ss:9,07)	0,216
Aşık DM varlığı	%26,9 (n=21)	%12,1 (n=23)	0,032
Tip 2 DM riski varlığı	%76,9 (n=60)	%72,2 (n=151)	0,382
Prediyabet risk anketi skor ortalaması	5,58 (ss:1,41)	5,40 (ss:1,61)	0,320
Total kolesterol (mg/dl)	208,28 (ss:40,14)	202,34 (ss:41,61)	0,296
LDL (mg/dl)	138,07 (ss:31,28)	125,12 (ss:32,45)	0,002
HDL (mg/dl)	44,96 (ss:10,21)	47,88 (ss:11,16)	0,055
TG (mg/dl)	176,40 (86,37)	152,15 (ss:77,78)	0,021

Prediyabet tanısına göre hastalar incelendiğinde 16 hastamızın prediyabetinin olmadığı saptandı. Bu 16 hasta prediyabet risk anketindeki skorlara göre incelendiğinde %53,3'ünün (n=8) 4 puan aldığı, %33,3'ünün (n=5) 5 puan aldığı, diğerlerinden de 1 hastanın 6 puan, kalan 1 hastanın da 2 puan aldığı izlendi. Yani prediyabeti olmayanların çoğunluğu 4 ve 5 puan almış olarak izlendi.

MS varlığı ile ilgili yapılan analizde MS olan ve olmayan grup arasında, kolesterol değerleri, VKİ, HbA1C, ürik asit değerleri açısından anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Ürik asit haricindeki parametreler zaten MS tanısı için kullanılan değerler olduğu için bu beklenen bir sonuçtu. Yaş ve kreatinin değerlerinin MS varlığı ile anlamlı bir ilişkisine rastlanmadı ($p>0,05$).

Kategorik verilerden HT varlığının MS olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık olduğu görüldü ($p=0,000$). Bu durum MS tanı kriterleri arasında HT'un olmasına bağlandı.

MS ve OGTT sonuçları arasında yapılan karşılaştırmada MS olmayan grupta normal sonuçlu hastaların anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,007$). Bu durum MS tanısı içerisinde kan şekeri durumunun yer almasına bağlandı.

MS ile antitiroid antikor pozitifliği karşılaştırıldı. MS tanısı olan ve olmayan gruplar arasında antitiroid antikor pozitifliği açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,095$).

Hastaların bel çevresi açısından yapılan analizlerde erkek hastaların ortalama bel çevresi ölçümü 85,5 cm iken kadınlarda bu ortalama 87,2 cm olarak saptandı. Yaşla bel çevresi arasında yapılan korelasyon analizinde yaşla beraber bel çevresinin bir miktar düştüğü ama anlamlı düzeyde bir korelasyon durumunun olmadığı izlendi ($p=0,102$).

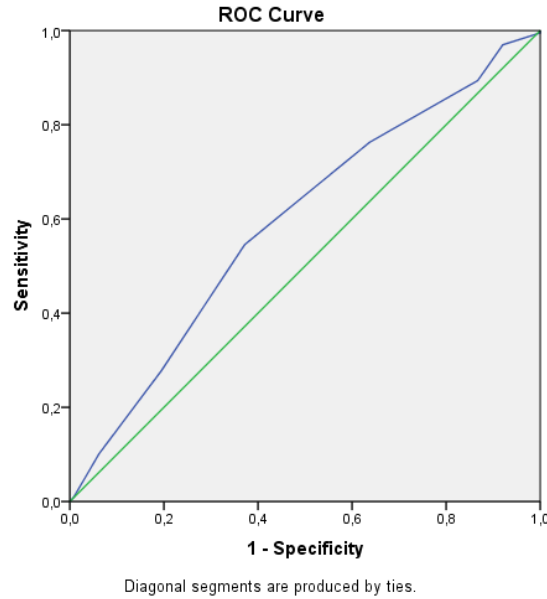
Bel çevresi ile tip 2 DM riski varlığı arasında yapılan analizde tip 2 DM riskli olanların ortalama bel çevresi 88,3 cm iken tip 2 DM riskli olmayanların ortalama bel çevresi 82,7 cm olarak tespit edildi. Buna göre tip 2 DM riskli olanlarda bel çevresi tip 2 DM riskli olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,000$). Prediyabet risk anketi skoruyla yapılan analizde sonuç benzerdi ve prediyabet risk anketi skoru arttıkça bel çevresinin de arttığı, anlamlı düzeyde pozitif bir korelasyonun olduğu izlendi ($p=0,000$).

Bel çevresi ve kreatinin, HbA1C, total kolesterol, LDL, TG değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü ($p>0,05$). Bel çevresi ile HDL arasında anlamlı düzeyde bir negatif korelasyonun olduğu, bel çevresi artarken HDL düzeyinin düştüğü izlendi ($p=0,002$). Ayrıca bel çevresi ile ürikasit değerleri arasında da pozitif bir korelasyonun olduğu görüldü ($p=0,014$).

Nefropati ve bel çevresi arasında yapılan analizde nefropatisi olan ve olmayan grup arasında bel çevresi açısından anlamlı düzeyde bir fark olmadığı görüldü ($p=0,216$). Yine aynı şekilde tiroid otoimmunitesi varlığı veya HT varlığının bel çevresiyle anlamlı bir ilişkisine rastlanmadı ($p>0,05$).

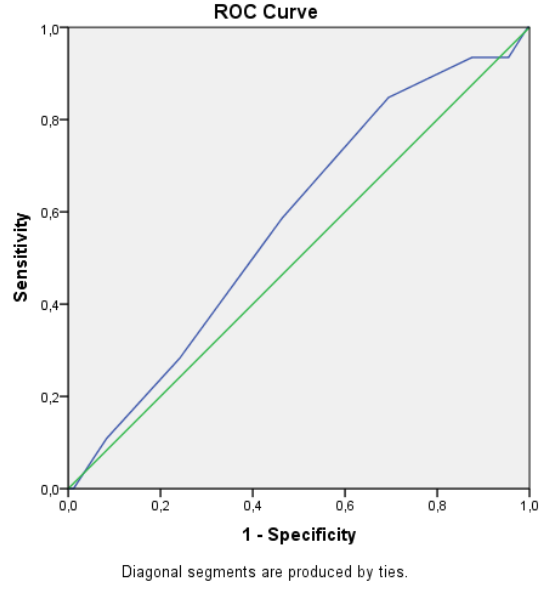
OGTT grupları arasında yapılan analizde bel çevresinin normal sonuçlu grupta diğer tüm gruplardan daha düşük olduğu ancak gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark olmadığı izlendi ($p=0,230$). Alt gruplar arasında ayrıntılı analiz yapıldığında da anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Hastalar OGTT sonuçlarına göre normal ve normal olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Prediyabet risk anketi skorunun OGTT sonucunu tahmin etmedeki duyarlılığı ROC analizi ile test edildi. ROC analizinde AUC:0,593 olarak saptandı. En iyi spesifite ve sensitivite %54 sensitivite ve %63 spesifite olarak bulundu ($p=0,006$). Bu sonuca göre testin sonucu anlamlı çıkmış olsa bile anlamlılık düzeyinin OGTT sonucunu tahmin etmede kullanmaya uygun olmadığı söylenebilir.



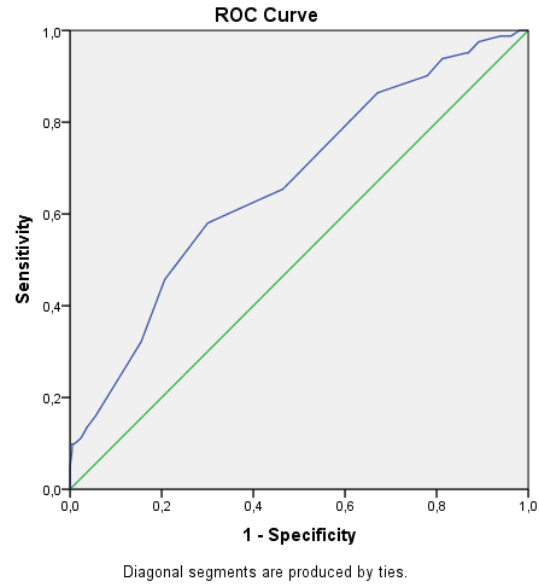
Şekil 5. Prediyabet risk anketi skorunun OGTT sonucu normal ve normal olmayan hastaları tahmin etme durumu

Yine prediyabet risk anketi skoru ile tip 2 DM tanısı alanlar tahmin edilebilir mi diye ROC analizi ile incelendi. ROC analizinde AUC:0,576 olarak saptandı. En iyi spesifite ve sensitivite %58 sensitivite ve %54 spesifite olarak bulundu ($p=0,099$). Bu sonuca göre testin tip 2 DM hastalarını tahmin etmede kullanmak için uygun olmadığı söylenebilir.



Şekil 6. Prediyabet risk anketi skorunun tip 2 DM tanısı alan hastaları tahmin etme durumu

Nefropatisi olan hastalardaki HbA1C ortalaması %6,28 iken nefropatisi olmayanlarda HbA1C ortalaması %6,01 olarak saptandı. Nefropatisi olan hastalardaki HbA1C düzeyi anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p=0,000$). HbA1C ile nefropatiyi tahmin etme durumu ROC eğrisi ile analiz edildi. Yapılan analizde AUC:0,66 olarak saptandı. HbA1C için 6,05 değeri baz alındığında bu değerin nefropatiyi tahmin etmede %65 spesifite ve %54 sensitivitesinin olduğu görüldü ($p=0,000$).



Şekil 7. HbA1C değerinin nefropati varlığını tahmin etme durumunun ROC eğrisi ile analizi

5. TARTIŞMA

Son yıllarda dünyada ve ülkemizde sıklığı hızla artan bir hastalık olması ve komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi ve ciddi maliyet ortaya çıkarmasından dolayı diabetes mellitus (DM) önemli bir sağlık sorunu olmuştur. Bundan dolayı tüm dünyada erken tanı, tedavi ve komplikasyonların önlenmesi için geniş çaplı araştırmalar yapılmakta, farklı kriterler ve tedavi yöntemleri ortaya çıkmaktadır. DM’de en maliyet etkin yol ise tabiki erken tanı konulması, hatta tanı öncesi hastaların yakalanması ve koruyucu önlemlerle hastalığın ortaya çıkmasını engellemektir.

Prediyabet bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) için kullanılan bir terim olup iki durum da DM ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü kabul edilmektedir (1). Hastalar genelde asemptomatik olduğu için prediyabet döneminde hastalığı yakalamak zor olmaktadır. Bunun için geliştirilmiş risk anketleri mevcuttur (FINDRISK anketi, ADA risk anketi). Bizim çalışmamızda bu anketlerden ADA prediyabet risk anketi kullanıldı.

Poliklinikte rastgele bakılan açlık plazma glukozu 100 mg/dl üzerinde gelen hastalara OGTT sonuçları ve HbA1C sonuçlarına göre prediyabet tanısı konuldu. Buna göre çalışmaya dahil edilen hastaların %95,2’sine prediyabet tanısı konulmuş oldu. Hastaların %4,8’sinin OGTT ve HbA1C sonuçları normal olduğu için bu hastalarda prediyabet olmadığı kabul edildi. Yapılan bir çalışmada rastgele plazma glukozunun tanı almamış diyabet ve prediyabetleri saptama durumu incelenmiştir. Bu çalışmaya göre rastgele plazma glukozunun ≥ 100 mg/dl olmasının diyabeti saptama durumunun %81,6 sensitif ve %78 oranında spesifik bir yöntem olduğu gösterilmiştir (67). Burada şunu ifade etmek gerekir ki rastgele bakılan plazma glukozunun 100 mg/dl üzerinde olması dikkate alınmalıdır. Bu hastaların çoğuna prediyabet veya diyabet tanısı konulacağı için hastaların bir ileri tetkik ile ele alınması gerekmektedir. Prediyabet veya diyabet taraması için açlık plazma glukozu veya rastgele plazma glukozu ölçümünün ucuz, pratik ve duyarlı bir yöntem olduğu söylenebilir.

Prediyabet tanısı konulan hastalarda prediyabet risk anketine göre tip 2 DM riskli hastaların oranı %73,6 iken prediyabet tanısı konulmayan hastalardaki tip 2

DM riski varlığı %40 düzeyinde saptandı. Buna göre prediyabet tanısı olanların tip 2 DM riski prediyabet olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,005$). Çalışmamıza dahil edilen hastaların sadece 16 tanesine prediyabet tanısı konulamadı. Prediyabet tanısı olmayan hasta sayımız yeterli düzeyde olmadığı prediyabet olan ve olmayanlar ayrıntılı analiz yapılamadı.

Türkiye’de FINDRISK anketi ile yapılan bazı küçük çaplı araştırmalarda bu anketin diyabet riskini ve yeni tanı tip 2 DM hastalarını saptamada uygun bir test olabileceği ifade edilmiştir (68, 69). Ancak ülkemizde henüz ADA prediyabet risk anketinin geçerliliğini veya komplikasyonlarla ilişkini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmadı. Bu açıdan bizim çalışmamız bu konuda bir ilk özelliğine sahip olacaktır. Dünya literatürüne bakıldığında ise yapılan bir çalışmada 2 farklı merkezden 398 hasta incelenmiş. Hastaların HbA1C değerleri ile olan ilişkisine göre rastgele parmak ucu plazma glukozu, ADA prediyabet risk anketi ve cilt floresan spektroskopisi yöntemleri karşılaştırılmıştır. Buna göre bu yöntemlerin hiperglisemik durumu veya diyabeti olan hastaları saptama konusundaki yeterlilikleri rastgele plazma glukozu ölçümü için %63-%72 arası, ADA prediyabet risk anketi için %75-%81 arası ve cilt floresan spektroskopisi için %82-%90 arası bir spesifite-sensitivite değeri elde edilmiştir. Bu sonuca göre cilt floresan spektroskopisi yönteminin diğer yöntemlere göre anlamlı düzeyde daha duyarlı olduğu görülmüştür. ADA prediyabet risk anketinin %80 civarı bir duyarlılığının olduğu gösterilmiştir (70).

Bizim çalışmamızda hastalar ankete göre 5 ve üzeri puan alanlar tip 2 DM riskli, 4 ve altı puan alanlar da tip 2 DM açısından riskli olmayan grup olarak kabul edildi ve öncelikle bu iki grup arasında analiz yapıldı. Tip 2 DM riskli olup olmamanın HbA1C’de anlamlı bir fark oluşturup oluşturmadığı analiz edildi. Tip 2 DM riskli olmayanların HbA1C ortalaması % 5,92 (ss: 0,38) iken tip 2 DM riskli olanların HbA1C ortalaması % 6,12 (ss: 0,39) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ve tip 2 DM riskli olanların HbA1C değeri daha yüksek izlendi ($p=0,000$). HbA1C değeri ile prediyabet risk anketi skoru arasındaki ilişkiye korelasyon analizi ile bakıldığında prediyabet risk anketi skoru artınca HbA1C’de de artış olduğu, arada istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu izlendi ($p=0,001$). Bu analizlere göre prediyabet risk anketinden alınan skorun HbA1C ile uyumlu bir skora olduğu söylenebilir. Anketten yüksek bir puan alan hastanın

HbA1C değerinin de yüksek geleceği, en azından normal sınırların üzerinde olacağı tahmin edilebilir.

Prediyabet risk anketi ayrıca OGTT sonuçlarıyla karşılaştırıldı. OGTT sonucuyla tip 2 DM riski açısından yapılan analizde tüm gruplar ele alındığında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,442$). Aradaki fark en fazla aşikar DM grubunda saptandı. Tip 2 DM riskli olanlarda aşikar DM tanısı konulanların yüzdesi %17,5 iken tip 2 DM riskli olmayanlarda bu yüzde %8,0 düzeyinde izlendi ($p=0,023$). Diğer gruplarda anlamlı düzeyde bir fark yoktu ($p=0,172$). Burada, hastaların ankete göre tip 2 DM riskli ve riskli değil olarak ayrılmasının sadece aşikar DM tanısı konulanlarda anlamlı bir sonuç ortaya çıkardığı görölmüştür. Ancak diğer BAG, BGT, BAG + BGT grupları arasında ankete göre tip 2 DM riskli olup olmamanın anlamlı bir fark oluşturmadığı izlendi ($p>0,05$). Bundan dolayı ankete göre riskli grupta olma durumunun OGTT sonucunu tahmin etmede kullanılacak uygun bir yaklaşım olmayacağı söylenebilir.

Prediyabet risk anketinden alınan skorlarla OGTT sonuçları karşılaştırıldığında da istatiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Tüm gruplar ele alındığında OGTT sonuçlarıyla prediyabet risk anketi skoru ortalamaları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı göröldü ($p=0,071$). Prediyabet risk anketi skoru 4 ve altında olan yani ankete göre riskli olmayan 88 hastanın sadece 41 (%46,6) tanesinin OGTT sonucu normal olarak sonuçlanmıştır. Bu hastaların 16 (%18,2) tanesi BAG, 9 (%10,2) tanesi BGT, 15 (%17) tanesi BAG+BGT, 7(%8) tanesi aşikar DM olarak sonuçlanmıştır. Prediyabet risk anketi skoru 5 ve üzerinde olan yani ankete göre tip 2 DM riskli olan 223 hastanın OGTT sonucuna göre 72 (%32,3) tanesi normal, 45 (%20,2) tanesi BAG, 24 (%10,8) tanesi BGT, 43(%19,3) tanesi BAG+BGT, 39 (%17,5) tanesi DM olarak sonuçlandı. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuçlara göre prediyabet risk anketinden alınan puanların OGTT sonuçlarıyla tutarlı olmadığı düşük puan alanların tip 2 DM tanısı alabileceği gibi yüksek puan alanların da OGTT sonucunun normal olarak sonuçlanabileceği görölmüştür.

Anketin tip 2 DM hastalarını saptayabilme durumunu analiz etmek için yapılan ROC analizinde AUC:0,576 olarak saptandı. En iyi spesifite ve sensitivite

%58 sensitivite ve %54 spesifite olarak bulundu (şekil 2). Bu sonuca göre testin tip 2 DM hastalarını tahmin etmede kullanılması için uygun olmadığı söylenebilir.

Hastalar OGTT sonuçlarına göre normal ve normal olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Prediyabet risk anketi skorunun OGTT sonucunu tahmin etmedeki duyarlılığı ROC analizi ile test edildi. ROC analizinde AUC:0,593 olarak saptandı. En iyi spesifite ve sensitivite %54 sensitivite ve %63 spesifite olarak bulundu (şekil 3). Bu analize göre testin OGTT sonucunun normal olup olmayacağını tahmin etmede kullanmaya uygun olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızın ana çıkış noktalarından biri de nefropati durumunun değerlendirilmesiydi. Diyabetik nefropati diyabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedenleri arasında diyabetik nefropati ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde de Türk Nefroloji Derneğinin 2009 yılı verilerine göre diyaliz hastaları arasında diabetes mellitus %35 ile birinci sırada yer almaktadır (47).

Kesitsel çalışmalar prediyabetin KBY ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada diyabeti olmayan 1261 olgu 5,6 yıl izlenmiş ve prediyabetin de diyabetin erken dönemlerinde olduğu gibi, glomerüler hiperfiltrasyon ve albuminüri gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48). Yapılan çalışmalarda normoglisemiden BAG, tanı konmamış diyabet ve tanı konmuş diyabete doğru gidildikçe hem mikroalbuminüri hem de makroalbuminüri sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (71). Prediyabetik hastalarda mikroalbuminürinin normal bireylere oranla yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiştir. 25-42 yaş arası 11247 erişkinin alındığı bir çalışmada normal glukoz düzeyi olan hastalarda %5.1, BAG olanlarda %9.3, BGT olanlarda %11.0, yeni tanı DM olanlarda %17.8 ve bilinen DM olanlarda %32.6 oranında albuminüri olduğu saptanmıştır (72). Bu sonuçlar albuminürinin diyabet gelişiminden önce başladığının ve glukoz toleransı kötüleştikçe sıklığının arttığının bir kanıtıdır. Yapılan başka bir çalışmada OGTT ile hastalar 5 gruba ayrılmış ve idrar albumin atılımının yeni tanı DM, BGT/BAG ve sadece BGT olanlarda sadece BAG ve normal glukoz düzeyi olanlara göre belirgin yüksek olduğu görülmüştür (73). Bir başka çalışmada ise yeni tanı DM ve BGT'da GFR'un ve hiperfiltrasyon oranının BAG ve normal glukoz düzeyi olanlara göre belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir (74).

Bu çalışmalar ele alındığında prediyabetin nefropati için bir risk faktörü olduğu, prediyabette normal popülasyona göre artmış bir albuminüri ve hiperfiltrasyon durumunun olduğu, bunun da nefropati ve KBY'ye zemin oluşturduğu görülmektedir. Nefropati, mikroalbuminüri ve hiperfiltrasyon durumunun özellikle BAG, BAG + BGT ve tip 2 DM grubunda olduğu görülmektedir. Normal plazma glukozuna sahip hastalar ve BGT olan hastalarda bu durumunun daha az görüldüğü anlaşılmaktadır.

Bizim çalışmamızda nefropati sıklığı %27,7 (n=82) düzeyinde izlendi. OGTT sonuçları ile nefropati varlığı arasında yapılan analizde tüm gruplar ele alındığında anlamlı bir farkın olduğu görüldü ($p=0,001$). OGTT sonucu normal olanların %16,2'sinde, BAG olanların %21,4'ünde, BGT olanların %40,6'sında, BGT + BAG olanların %31,4'ünde ve yeni tanı DM olanların %47,7'sinde nefropati olduğu görüldü. Nefropatinin özellikle BGT, BGT + BAG, yeni tanı tip 2 DM grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu izlendi. Çalışmamızdaki nefropati sıklığı diğer çalışmalarla uyumlu olarak en çok tip 2 DM tanısı konulanlarda, BGT olanlarda ve BAG + BGT olanlarda izlendi. En az sıklık BAG ve normal sonuçlu hasta grubunda izlendi. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu olup nefropatinin prediyabet döneminde başladığı ortaya konmuştur. Bu yüzden prediyabet durumunun erken tanı ve tedavi açısından çok büyük önem arz ettiği ortadadır.

Nefropati varlığının prediyabet risk anketi ile olan ilişkisi de analiz edildi. Ankete göre tip 2 DM riski olanlardaki nefropati sıklığı %28,4 (n=60) iken tip 2 DM riski olmayanlarda sıklık daha düşük düzeyde %23,7 (n=18) olarak saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,382$). Bu analize göre ADA prediyabet risk anketinde tip 2 DM riski varlığının nefropati ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığı sonucuna varılabilir.

Prediyabet risk anketindeki puan ortalamaları ile nefropati ilişkisi de analiz edildi. Yapılan analizde nefropatisi olanların prediyabet risk anketi skoru ortalaması 5,58 iken nefropatisi olmayanlarda bu ortalama 5,40 olarak saptandı. Benzer şekilde prediyabet risk anketinden alınan puanın nefropati ile anlamlı bir ilişkiye sahip olmadığı saptanmıştır ($p=0,320$). Bundan dolayı bu anketin hastalardaki nefropati durumunu saptamada uygun bir test olmadığı söylenebilir.

Nefropati ile HbA1C düzeyi arasında pozitif bir ilişkinin olduğu, HbA1C düzeyi arttıkça nefropati sıklığının arttığı ve HbA1C ölçümünün nefropatiyi öngörme konusunda OGTT'ye göre daha iyi bir test olduğu bilinen bir gerçektir. Bu durum yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (75). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer sonuçlara varıldı. Nefropatisi olan hastalardaki HbA1C ortalaması %6,28 iken nefropatisi olmayanlarda HbA1C ortalaması %6,01 olarak saptandı. Nefropatisi olan hastalardaki HbA1C düzeyi anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p=0,004$). HbA1C ile nefropatiyi tahmin etme durumu ROC eğrisi ile analiz edildi. Yapılan analizde AUC:0,66 olarak saptandı. HbA1C için 6,05 değeri baz alındığında bu değer nefropatiyi tahmin etmede %65 spesifite ve %54 sensitivitesinin olduğu görüldü. Çok yüksek bir değer olmasa bile HbA1C değerinin nefropatiyle pozitif bir ilişkiye sahip olduğu, HbA1C değerinin yüksek olması nefropati için anlamlı düzeyde bir spesifiteye sahip olduğu söylenebilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %40,1'ine ($n=136$) MS tanısı konulmuştur. TEMD Obezite Dislipidemi Hipertansiyon Çalışma Grubunun yaptığı araştırmaya göre Türkiye'deki MS sıklığı %44 oranında saptanmıştır (76). Bizim çalışmamızda MS sıklığı da bu değerle uyumlu olarak bulunmuştur. Bu değerler Türkiye'de yaklaşık 2 kişiden birinde MS olduğunu göstermektedir. Bu sıklık çok ciddi bir rakam olup bu konunun ülkemiz için öncelikli bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bir diğer çıkış noktası MS durumunun nefropati varlığı ve ADA prediyabet risk anketi ile ilişkisinin ortaya konmasıdır. Yapılan çalışmalarda MS ve diyabetin birbirlerine zemin hazırladıkları, doğrudan ve dolaylı olarak DM üzerinden, MS'un nefropatiyi arttırdığı gösterilmiştir (77). MS'un albuminüriyi arttırdığı bu durumun da nefropati ile sonuçlandığı, bu yüzden MS'un nefropati ve KBY sıklığını arttırdığı gözlenmiştir (78). Sonuç olarak yapılan çalışmalar MS ile nefropati arasında yakın bir ilişkinin olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda MS tanısı konulan hastaların %33'ünde ($n=41$), MS tanısı olmayan hastaların ise %24'ünde ($N=41$) nefropati olduğu saptanmıştır. MS tanısı olanlarda nefropati sıklığı daha fazla saptanmış olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde değildi. Bu durum MS tanısı konulmayan hastaların

çoğunun zaten prediyabet tanısına sahip olduğu ve prediyabetten dolayı bu hastalarda da nefropati sıklığının yüksek olacak olmasına bağlanmıştır. Daha net ve doğru bilgilere ulaşmak için MS tanısı olan hastalarla normal popülasyondan olan (prediyabeti olmayan) kişilerin karşılaştırılması daha sağlıklı ve doğru sonuçlar verecektir.

MS varlığı ile prediyabet risk anketi arasında karşılaştırma yapıldı ama bu durum her iki tarafta da ortak kriterlerin olmasından (HT, kilo-boy-bel çevresi) dolayı sağlıklı bir sonuç veya anlamı yüksek bir sonuç değildi. Yine OGTT ile de yapılan analiz de sağlıklı bir analiz değildi çünkü MS tanısındaki kriterlerden biri de glisemik durum ile ilgilidir. HbA1C her ne kadar glisemik durum ile ilgili bir değer olsa bile MS tanısında kullanılan bir kriter değildir. Bu açıdan yapılan analizde MS tanısı olan hastalardaki HbA1C ortalaması %6,14 iken MS tanısı olmayanlarda bu ortalama 6,03 olarak saptandı. Buna göre MS tanısı olanların ortalama HbA1C değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,020$).

Hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında VKİ'nin kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu izlendi ($p=0,000$). Erkek hastaların VKİ ortalaması $28,32 \text{ kg/m}^2$ iken kadın hastalarda bu ortalama obezite sınır değerinin üstünde $33,04 \text{ kg/m}^2$ gibi yüksek bir değerde saptandı. Bulduğumuz bu sonuç Türkiye'de yapılmış olan çalışmalarla benzerdir. Kadın hastalarda obezite ve MS varlığı daha yüksek sıklıkta izlendiği için kadın hastaların bu konuda daha ayrıntılı ve dikkatli incelenmesi, yapılacak kontrol programlarında kadın hastalara biraz daha yoğunluk verilmesi gerektiğini göstermektedir (76).

OGTT sonuçları ile cinsiyet karşılaştırması yapıldığında erkek hastalarda normal OGTT sonucunun kadın hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,008$). BGT, BGT + BAG ve yeni tanı tip 2 DM grubunda kadın hastaların oranının erkeklere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu izlendi ($p<0,05$).

Cinsiyet açısından yapılan karşılaştırmada bir diğer anlamlı sonuç kreatinin ve ürik asit değerlerinde görüldü. Erkek hastalarda bu iki değer de anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Bu durum erkek hastalardaki kas kütlesinin kadınlara göre daha fazla olmasına bağlandı.

HT varlığı açısından bakıldığında kadın hastalardaki HT sıklığı anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p=0,002$). Erkeklerde %27,6 oranında HT sıklığı varken kadın hastalarda bu oran %45,2 olarak saptandı. Tüm hastalar ele alındığında HT sıklığı %39 düzeyinde izlendi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada HT sıklığı erkek hastalarda %27,5 kadın hastalarda %36,1 ve genel popülasyonda %31,5 oranında saptanmıştır (79). HT sıklığının kadınlarda daha sık izlendiği burada da görülmektedir. Bizim çalışmamızda HT sıklığı Türkiye ortalamalarından daha yüksek izlenmiştir. Bu durum çalışmanın hastaneye başvuran hastalarla yapılmış olmasına bağlandı. Bir saha çalışması olarak tüm toplumu kapsayacak bir çalışma yapılacak olsa bu değerlerin düşeceği söylenebilir. HT konusunda da Türkiye’de yüksek bir prevalans olduğu görülmektedir. HT’un da öncelikli bir halk sağlığı problemi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı bir farkın izlendiği diğer parametre ise tiroid otoantikor pozitifliği oldu. Tüm hastalar içerisinde %26,7 oranında tiroid otoantikor pozitifliği varken erkek hastalarda %10,3 ve kadın hastalarda %33,3 oranında pozitiflik izlendi. Kadın hastalardaki tiroid otoantikor pozitifliğinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,006$).

Tiroid otoantikor pozitifliğinin HbA1C, VKİ, prediyabet risk skoru ortalamalarıyla olan ilişkisi analiz edildiğinde hiçbir parametre ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görüldü ($p>0,05$). Aynı şekilde tip 2 DM riski, OGTT sonuçları, MS, HT ve nefropati ile ilişkisine bakıldığında tiroid otoantikor pozitifliğinin hiçbir parametrede anlamlı bir ilişki ortaya çıkarmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Tiroid otoimmunitesi ve Hashimoto tiroiditi varlığının tip 1 DM hastalarında daha sık görüldüğü ortaya konmuş olmasına rağmen tip 2 DM, glisemik durum, diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi olmadığı görülmüştür (66). Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi tip 2 DM, MS, hiperglisemik durum veya prediyabet risk anketindeki durum ile tiroid otoimmunitesi arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Bu hastalara tiroid otoimmunitesi açısından diğer hasta gruplarıyla benzer bir yaklaşımda bulunmak gerektiği söylenebilir.

Prediyabet tanısı konulan hastaların ortalama yaşı 53,9 iken prediyabet tanısı konulmayanlarda yaş ortalaması 44,2 olarak saptandı. Yapılan analizde prediyabet

tanısı konulan hastaların yaş ortalamasının prediyabet tanısı olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,000$). Yaş açısından yapılan incelemede tip 2 DM riski olanların yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,000$). Tip 2 DM riski olanların yaş ortalaması 57,8 iken olmayanların yaş ortalaması 42 idi.



6. SONUÇ

1. Poliklinik şartlarında rastgele bakılan açlık plazma glukozu >100 mg/dl olan hastaların %96,2'sine prediyabet tanısı konulması açlık plazma glukozunun önemini ortaya koymuştur. Açlık plazma glukozu >100 mg/dl saptanan hastalar mutlaka OGTT ve HbA1C ile değerlendirilmeli, erken tanı ve tedavi ile hasta aşık tip 2 DM ve komplikasyonlarına karşı korunmalıdır.
2. ADA prediyabet risk anketinden alınan puanın HbA1C ile pozitif bir korelasyona sahip olduğu görülmüştür. Bundan dolayı bu anketten yüksek puan alan bir hastanın HbA1C değerinin yüksek veya en azından normalin üstünde geleceği tahmin edilebilir.
3. ADA prediyabet risk anketinin yeni tanı tip 2 DM hastalarını tahmin etmedeki sensitivite ve spesifitesi çok düşük saptanmıştır. Düşük puan alanlarda tip 2 DM tanısı konulabileceği gibi, yüksek puan alanlarında da OGTT sonuçları normal olarak sonuçlanabilmektedir. Bu durum ADA prediyabet risk anketinin Türk toplumunda yeni tanı tip 2 DM hastalarını tahmin etmede kullanmaya uygun bir anket olmadığı söylenebilir.
4. ADA prediyabet risk anketinin OGTT sonucu normal hastaları tahmin etmedeki sensitivite ve spesifitesi de çok düşük saptanmıştır. Bundan dolayı bu anketle OGTT sonucunu tahmin etmenin Türk toplumunda mümkün olmadığı görülmüştür.
5. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da glisemik durum ile nefropatinin anlamlı bir ilişkisinin olduğu görülmüştür. OGTT sonuçları ve HbA1C değerinin nefropati varlığıyla anlamlı bir ilişki ortaya çıkardığı görülmüştür. Nefropatinin özellikle BGT, BAG + BGT ve yeni tanı tip 2 DM hastalarında daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu sonuçlara göre nefropatinin prediyabet döneminde de gelişebileceği görülmektedir. Bundan dolayı prediyabet erken tanı ve tedavisinin nefropati ve KBY açısından önem arzettiği, bundan dolayı sadece DM tanısı olanların değil prediyabet döneminde olanlarında nefropati açısından tetkik ve tedavisi önem arz etmektedir.

6. MS tanısı konulanlarla nefropati sıklığı MS tanısı olmayanlara göre daha yüksek izlenmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmadığı görülmüştür. Bu durum çalışmamıza dahil edilen hastaların zaten nefropatiye zemin hazırlayan bir prediyabet durumunun olmasına bağlanmıştır. MS'u olan prediyabetik hastalarda nefropati sıklığının artmadığı görülmüş olmasına rağmen MS durumunun glisemik durum üzerindeki negatif etkisinden dolayı nefropatiye dolaylı olarak sebebiyet verebileceği akılda tutulmalıdır.
7. MS tanısı olan hastalardaki HbA1C ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bundan dolayı MS tanı kriterlerine sahip olan hastaların glisemik durumunun sadece OGTT ile değil ayrıca HbA1C ile değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir.
8. Tiroid otoantikor pozitifliği her ne kadar tip 1 DM ile ilişkili bulunmuş olsa da bu durumun tip 2 DM, HbA1C ve OGTT sonuçlarında anlamlı bir ilişki ortaya çıkarmadığı görülmüştür.
9. Tiroid otoantikor pozitifliğinin ayrıca nefropati ve MS ile de anlamlı bir ilişkisi yoktu. Bundan dolayı tiroid otoimmunitesinin bu konuda predispozan bir faktör olmadığı ortaya konmuştur.

KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017.
2. Ruggerenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15(12):1900-2.
3. Nadir I, Topçu S, Gültekin F, Yöner Ö. Kronik böbrek yetmezliğinde etyolojik değerlendirme. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;24(2):62-4.
4. Resnick HE, Harris MI, Brock DB, Harris TB. American Diabetes Association diabetes diagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care*. 2000;23(2):176-80.
5. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms*. 2009 May-Jun;2(5-6):231-7.
6. Chandanwale SS, Gore CR, Bamanikar SA, Gupta N, Gupta K. Cytomorphologic spectrum of Hashimoto's thyroiditis and its clinical correlation: A retrospective study of 52 patients. *Cytojournal*. 2014;11.
7. Prats-Puig A, Sitjar C, Ribot R, Calvo M, Clausell-Pomés N, Soler-Roca M, et al. Relative Hypoadiponectinemia, Insulin Resistance, and Increased Visceral Fat in Euthyroid Prepubertal Girls With Low-Normal Serum Free Thyroxine. *Obesity*. 2012;20(7):1455-61.
8. Ambrosi B, Masserini B, Iorio L, Delnevo A, Malavazos A, Morricone L, et al. Relationship of thyroid function with body mass index and insulin-resistance in euthyroid obese subjects. *Journal of endocrinological investigation*. 2010;33(9):640-3.
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53.
10. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*. 2008;88(11):1254-64.
11. National Diabetes Fact Sheet, 2011 - ndfs_2011.pdf [Internet]. [cited 2018 april 05]. Available from: https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf.
12. 2014 Statistics Report | Data & Statistics | Diabetes | CDC [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>.

13. Diabetes Atlas | International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2018 april 05]. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>.
14. Satman I ve TURDEP-II Çalışma Grubu. 32.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi. 13.10.2010, Antalya.
15. Powers AC. “Diabetes mellitus”, Chapter 338 in Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. New York: McGraw-Hill (2008): 2275-2304.
16. Braunwald E FA, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds). Powers AC. Diabetes mellitus. In: Harrison’s Principles of Internal Medicine.15 th ed. The McGraw-Hill Companies,:2001:109-143.
17. The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus — NEJM [Internet]. [cited 2018 April 05]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199411243312107>.
18. Esteban L, Baxter A. Polyspecificity of autoimmune responses in type 1 (autoimmune) diabetes. Clinical & Experimental Immunology. 2001;126(2):184-6.
19. İmamoğlu Ş, Ersoy C, Gürdal B. Diabetes mellitus 2009 multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem, diabetes mellitusta tıbbi beslenme tedavisi, 3. baskı. Deomed Medikal Yayıncılık. 2009:115-21.
20. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. Current diabetes reports. 2011;11(6):533.
21. Pak C, Mcarthur R, Eun H-M, Yoon J-W. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. The Lancet. 1988;332(8601):1-4.
22. Gerstein HC. Cow’s Milk Exposure and Type I Diabetes Mellitus: A critical overview of the clinical literature. Diabetes care. 1994;17(1):13-9.
23. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. The Lancet. 2005;365(9467):1333-46.
24. Burant C. Medical management of type two diabetes 5th. American Diabetes Association. 2004.
25. Wheeler E, Barroso I. Genome-wide association studies and type 2 diabetes. Briefings in functional genomics. 2011;10(2):52-60.
26. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? Annals of the New York Academy of Sciences. 2010;1212(1):59-77.
27. DeFronzo RA. The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Diabetes. 1988;37(6):667-87.

28. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Foster D, Wilson J. Williams textbook of endocrinology. INTERNISTISCHE PRAXIS. 2004;44(3):488-.
29. Erdoğan G. Tiroid neoplazileri. Klinik Endokrinoloji, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTİP AŞ Yayınları. 2003:191-205.
30. Türk Nefroloji Derneği www.tndt.org/pdf.php3?id=136.
31. Control D, Group CTR. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New England journal of medicine. 1993;329(14):977-86.
32. Group UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The lancet. 1998;352(9131):837-53.
33. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes care. 2005;28(1):164-76.
34. Malik RA. Pathophysiology of Diabetic Neuropathy. Vascular Complications of Diabetes: Current Issues in Pathogenesis and Treatment, Second Edition.85-90.
35. Lee G, Dennis A. Cecil Medicine. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
36. Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Türkiye Diyabet Vakfı. 2017.
37. Association AD. Standards of medical care in diabetes. Diabetes care. 2005;28(1):S4.
38. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. 2018;138:271-81.
39. Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Diabetes Care. 2002;25(9):1551-6.
40. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28(2):169-80.
41. 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;52(9):1714-23.
42. 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? Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2016;19(5):394-9.

43. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World journal of diabetes*. 2015;6(2):296.
44. Kanat M, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World journal of diabetes*. 2015;6(12):1207.
45. Lind L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *Journal of hypertension*. 1995;13(12 Pt 1):1457-62.
46. Kashyap SR, Defronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2007;4(1):13-9.
47. Suleymanlar G, Seyahi N, Altıparmak M, Serdengeçti K. Current status of renal replacement therapy in Turkey: a summary of Turkish society of nephrology 2009 annual registry report. *Turk Nephrol Dial Transplant*. 2011;20:1-6.
48. 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. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(6):841-50.
49. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(2):288-96.
50. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, Sogliocca A, Conte G, Minutolo R. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64(1):16-24.
51. De Nicola L, Conte G, Minutolo R. Prediabetes as a precursor to diabetic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(6):817-9.
52. ADA prediabetes risk test, (07.04.2018) <http://www.diabetes.org/are-you-at-risk/diabetes-risk-test/>.
53. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. *Metabolik Sendrom Kılavuzu*. 2009.
54. Ma W-Y, Li H-Y, Hung CS, Lin M-S, Chiu F-C, Lin C-H, et al. Metabolic syndrome defined by IDF and AHA/NHLBI correlates better to carotid intima-media thickness than that defined by NCEP ATP III and WHO. *diabetes research and clinical practice*. 2009;85(3):335-41.
55. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002;287(3):356-9.

56. Gardner DG, Shoback D, Greenspan FS. Greenspan's basic & clinical endocrinology: McGraw-Hill Medical; 2007.
57. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(26):2646-55.
58. Weetman AP, McGregor A. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocrine reviews*. 1994;15(6):788-830.
59. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatoen Veränderung der Schilddrüse (Strums lymphomatosa). *Arch f klin Chir*. 1912;97:219-48.
60. Roitt I, Doniach D, Campbell P, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *The Lancet*. 1956;268(6947):820-1.
61. Tunbridge W, Evered D, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clinical endocrinology*. 1977;7(6):481-93.
62. Sawin CT, Bigos ST, Land S, Bacharach P. The aging thyroid. *Am J Med*. 1985;79:591-5.
63. Mansourian AR. The immune system which adversely alter thyroid functions: A review on the concept of autoimmunity. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2010;13(16):765.
64. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):489-99.
65. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, Takano T, Kashiwai T, Tatsumi Ki, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clinical endocrinology*. 2002;57(1):51-8.
66. McCanlies E, O'Leary LA, Foley TP, Kramer MK, Burke JP, Libman A, et al. Hashimoto's thyroiditis and insulin-dependent diabetes mellitus: differences among individuals with and without abnormal thyroid function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(5):1548-51.
67. Bowen ME, Xuan L, Lingvay I, Halm EA. Performance of a Random Glucose Case-Finding Strategy to Detect Undiagnosed Diabetes. *American journal of preventive medicine*. 2017 Jun;52(6):710-6.
68. Tarı Selçuk K. Bigadiç'te 45-74 yaş bireylerde Tip 2 Diyabet riskinin belirlenmesi: DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.

69. Demirağ HE. Tip-2 diabetes mellituslu hastaların birinci derece yakınlarında diyabet risk değerlendirmesi: Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.
70. Tentolouris N, Lathouris P, Lontou S, Tzemos K, Maynard J. Screening for HbA1c-defined prediabetes and diabetes in an at-risk greek population: performance comparison of random capillary glucose, the ADA diabetes risk test and skin fluorescence spectroscopy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Apr;100(1):39-45.
71. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER, Saran R, Yee J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2010:CJN. 07891109.
72. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *American journal of kidney diseases.* 2004;44(5):792-8.
73. Wang X, Lu J, Pan C, Tian H, Li C. A comparison of urinary albumin excretion rate and microalbuminuria in various glucose tolerance subjects. *Diabetic medicine.* 2005;22(3):332-5.
74. Sun Z-J, Yang Y-C, Wu J-S, Wang M-C, Chang C-J, Lu F-H. Increased risk of glomerular hyperfiltration in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2015;31(8):1295-301.
75. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, Lachin JM, group DEr. Relationship of glycated albumin to blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1C) values and to retinopathy, nephropathy and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes.* 2013;DB_130782.
76. TEMD Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu. TEMD. 2017:15.
77. Maric C, Hall JE. Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. *Diabetes and the Kidney: Karger Publishers; 2011. p. 28-35.*
78. Thorn LM, Forsblom C, Wadén J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes care.* 2009;32(5):950-2.
79. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *Journal of hypertension.* 2016;34(6):1208.

EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU



T.C.
ERZURUM VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ERZURUM BÖLGE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
19/03/2018 15:15 - 37732058 - 514.10 - E.1890

0005142319

T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 37732058-514.10
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın As. Dr. İdris BAYDAR
Erzurum BEAH İç Hastalıkları Kliniği

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği'nde Gerçekleştirilmesi Düşünülen "Ada Prediyabet Risk Anketinin Türk Prediyabet Hastalarında Nefropatinin Ve Diyabetin Öngörülmesi Konusundaki Etkinliği Ve Prediyabet Hastalarında Tiroid Otoimmunitesi, Nefropati Sıklığı Ve Metabolik Sendrom İlişkisinin Araştırılması" başlıklı Erzurum BEAH KAEK 2018/06-40 Karar nolu Uzmanlık Tezi / Retrospektif Araştırma: Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına; çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç (3) ay içerisinde bildirilmesine 19.03.2018 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim

e-imzalıdır.
Doç. Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Atatürk mah. Çatıyolu Cad. yakutiye/erzurum
Faks No:04422326405
e-Posta:selcuk.yagan@saglik.gov.tr İnt.Adresi: yagansalcuk25@gmail.com

Bilgi için:Selçuk YAĞAN
Unvan:TIBBİ SEKRETER
Telefon No:0442 232 55 55

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden cec2b77e-cb7d-4d99-9e06-339c35898e3c kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Ad:	İdris
Soyad:	Baydar
Doğum Yeri:	Mardin
Doğum Tarihi:	09.01.1989
Görev Yeri:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	idrisbaydar@gmail.com

EĞİTİM

TARİH	KURUM
2003-2007	Van Fen Lisesi
2007-2013	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
2014-2015	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD
2015-devam ediyor	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD