



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAL GLİKOZ TOLERANS TESTİ
(OGTT)'YLE DİYABET TANISI KONMAYAN
HASTALARDA ELDE EDİLEN GLİKOZ DEĞERLERİ
DİYABET GELİŞME RİSKİNİ BELİRLER Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melis DİLBİL

Antalya, 2018



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORAL GLİKOZ TOLERANS TESTİ
(OGTT)'YLE DİYABET TANISI KONMAYAN
HASTALARDA ELDE EDİLEN GLİKOZ DEĞERLERİ
DİYABET GELİŞME RİSKİNİ BELİRLER Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melis DİLBİL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimim süresince desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine, Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgilerinden çok şey öğrendiğim ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI'ya, istatistikler açısından bana yardımcı olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi A. Mehmet YARDIMSEVER'e ,uzmanlık eğitimim sırasında birlikte saygı, sevgi ve uyum içerisinde çalıştığım; başta hekim arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve daima bana inanmış olan, sevgisi, desteği ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim değerli aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	ivi
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEMALAR DİZİNİ.....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus, Tanısı.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Diabetes Mellitus Tipleri.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Diabet Tanısında Kullanılan Testler.....	6
2.1.5. Diabetes Mellitus Patofizyolojisi.....	8
2.1.6. Diabetes Mellitus Semptomları.....	11
2.1.7 Diabetes Mellitus Komplikasyonları ve Komplikasyonların Tedavisi.....	12
2.1.8 Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi.....	21
2.2. .Prediyabet.....	24
2.2.1. Tanım.....	24
2.2.2. Epidemiyoloji.....	25
2.2.3. Prediyabet Patofizyolojisi.....	26
2.2.4. Prediyabet Tanı ve Tarama Testleri.....	27
2.2.5. Prediyabet Sonuçları.....	30
2.2.6. Prediyabet Tedavisi.....	33
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	37

3.1. Etik Kurul.....	37
3.2. Hasta Seçimi ve Hasta Materyalleri.....	37
3.3. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1 Hasta Sayısı.....	38
4.2 Diyabet Gelişme Oranı.....	38
4.3 Yaş.....	39
4.4 Cinsiyet.....	39
4.5 Diyabet Tanısı Konulan Yöntem.....	40
4.6 Antidiyabetik İlaç Seçimi.....	41
4.7 Ek Tedavi İhtiyacı.....	42
4.8 OGTT Plazma Glukoz Değerleri.....	43
4.9 OGTT 1. Saat Plazma Glukoz Değerleri ve Diyabet Risk Prediksiyonu.....	43
5. TARTIŞMA.....	46
6.SONUÇLAR.....	50
7.ÖZET.....	51
8. ABSTRACT.....	53
9. KAYNAKLAR.....	55
10. EKLER.....	68

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

- ACE-İ:**Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü
ADA: American Diabetes Association
AKS:Akut Koroner Sendrom
ARB:Anjiotensin Reseptör Blokeri
ASKH:Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BAG:Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT:Bozulmuş Glukoz Toleransı
DKA:Diyabetik Ketoasidoz
DM:Diabetes Mellitus
GİA:Geçici İskemik Atak
GFR:Glomeruler Filtrasyon Hızı
HHD:Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
IDF:İnternational Diabetes Federation
IGF-1:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
KAH:Koroner Arter Hastalığı
MI:Miyokard Enfarktüsü
NASH:NonAlkolik Steatohepatit
NAYKH:NonAlkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
OSAS:Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAİ-1:Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PG:Plazma Glukozu
PKOS:Polikistik Over Sendromu
TDV:Türkiye Diyabet Vakfı
TEMD:Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF-alfa:Tümör Nekrozis Faktör-alfa
VKI:Vücut Kitle İndeksi

WHO:World Health Organisation

YTD:Yaşam Tarzı Değişikliği



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 2.2 Dünyada Diyabet Prevalansı

Tablo 2.3 HbA1C Düzeyini Etkileyen Faktörler

Tablo 2.4 Diyabetik Ketoasidoz Nedenleri

Tablo 2.5 Antihiperglisemik İlaçların Klinik Özellikleri ve Özel Hasta Grupların da Tercih Edilme Durumları

Tablo 2.6 Prediyabet Sınıflama ve Tarihsel Süreci

Tablo 2.7 Prediyabet İçin Yüksek Riskli Olan Bireyler

Tablo 4.1 Bazal OGTT Sonrasında Diyabet Gelişim Sürelerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Tablo 4.2 Diyabet Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Yaş Verileri

Tablo 4.3 Diyabet Gelişimi ve Cinsiyet Arasındaki İlişki

Tablo 4.4 Diyabet Gelişimini Göstermek İçin Kullanılan Testler ve Oranları

Tablo 4.5 Antidiyabetik İlaçların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Tablo 4.6 Cinsiyetlere Göre Ek Tedavi Başlanma Süreleri

Tablo 4.7 OGTT Saatlerine Göre Plazma Glukoz Değerleri

Tablo 4.8 OGTT 1. Saat Plazma Glukoz Değeri İçin ROC Analizi- Youden İndekse Göre

Tablo 4.9 OGTT 1. Saat Plazma Glukoz Değeri İçin ROC Analizi- Sensitivite ve Spesiviteye Göre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 İnsülin Direncinin PKOS'lu Hastalarda Oluşturduğu Klinik Bulguların Olası Mekanizması

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 2.1 Dünyada Diyabet Prevelansının Bölgelere ve Yıllara Göre Değişimi

Grafik 4.1 Diyabet Gelişimi ve Cinsiyet Arasındaki İlişki ROC eğrisi

Grafik 4.2 OGTT Saatleri ve Diyabet Gelişimi Arasındaki İlişki ROC Eğrisi

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 2.1 DKA ve HHD oluşum mekanizması

Şema 2.2 Diyabette Tedavi Seçimi Algoritması

Şema 2.3 Prediyabet Riski Yüksek Bireylerde Tarama Algoritması

Şema 2.4 Prediyabet Riski Düşük Bireylerde Tarama Algoritması

Şema 4.1 Çalışmanın Hasta Dağılımı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM); insülinin kalıtsal ve/veya edinsel nedenler ile eksikliği veya insülin etkisindeki kusurlar ile organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinden gerektiği kadar faydalanamadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır. Temel olarak üç klinik tipi bulunmaktadır. DM tipleri; Tip 1 DM, Tip 2 DM ve Gestasyonel DM'dir. Tip 1 DM'ta pankreastan insülin salınımı gerçekleşmezken Tip 2 DM'ta salınan insüline karşı periferik dokularda direnç gelişmesi veya yeterli insülin salınmaması nedeni ile insülin etkinliği görülmemektedir. Gestasyonel DM gebeliğe bağlı insülin direnci oluşması ve genetik yatkınlıklar nedeniyle gebelik dönemi içerisinde glikoz metabolizmasının bozulmasıdır.

Tip 2 DM semptomları Tip 1 DM ile benzerlik gösterse de daha sessiz ilerlemektedir ve bu yüzden hastaların büyük bir kısmı komplikasyonlar gelişene kadar tanı alamamaktadır. Tip 2 DM dünyada ki diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Ağırıklı olarak erişkin popülasyonda görülse de adolesan dönemde de görülme sıklığı artmaktadır. Gestasyonel DM ise konjenital malformasyonlar fetal mortalite ve morbiditeler oluşturması ve ilerleyen yıllarda Tip 2 DM gelişim riski bulunması nedeni ile ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diyabetin olası komplikasyonları arasında kardiyovasküler olaylar, serebrovasküler olaylar, kronik böbrek hastalığı, periferik arter hastalığı, nörolojik hasarlanmalar ve bunlara bağlı ekstremitte amputasyonları yer almaktadır.

Diyabet hastaların kendilerine, ailelerine ve ülke ekonomilerine yük getiren bir sağlık sorunudur. Bu yükler direkt tıbbi bakım masrafları, indirekt olarak da üretime katılamama ve yaşam süresinin kısalması olarak gösterilebilir. Son yapılan sistematik araştırmalar doğrultusunda diyabet hastalarının direkt tedavilerin için dünya çapında yıllık 827 milyon dolardan fazla harcama yapıldığı tahmin edilmektedir(1,2). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2003 ile 2013 yılları kıyaslandığında diyabet için yapılan sağlık harcamalarının 3 kata kadar arttığını belirtmektedir. Bunda diyabetik birey sayısının artması ve kişi başına yapılan tedavi masraflarının artış göstermesi temel sebepler olarak gösterilmektedir (3). 2012 yılında dünya çapında 1,5 Milyon insan direkt olarak

diyabete bağlı sorunlar nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Diyabet bu veriler ile 2012 yılı içinde her iki cinsiyette 8. ölüm nedeni iken kadınlarda 5. ölüm nedeni haline gelmiştir (4).

IDF 2017 yılında 425 milyon diyabetik birey olduğunu ve bu sayının 2045 yılında 629 milyona ulaşacağını öngörmektedir (5). Bu artışın büyük bir kısmı nüfus artışı, sedanter yaşam tarzı, sağlıksız beslenme, yaşlanma ve obezite nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde gözlenecektir. Yapılan çalışmalar sonucunda 2025 yılında gelişmiş ülkelerdeki diyabetik bireylerin 65 yaş ve üzerinde olması beklenirken gelişmekte olan ülkelerde 45-65 yaş arasında olması beklenmektedir(4).

DM tanısında WHO tarafından belirlenmiş tanı kriterleri: HbA1C \geq %6,5, uygun şartlarda iki defa bakılan açlık plazma glikozunun \geq 126 mg/dl, Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2. saat plazma glikozunun \geq 200mg/dl ve diyabet semptomları ile beraber rastgele bir zamanda bakılan plazma glikozunun \geq 200 mg/dl olmasıdır(6,7). OGTT hastanın açlık glikoz seviyesinin ölçülmesinden sonra 75mg glikoz alımı ile 2. saat glikoz seviyelerinin ölçülmesine dayanan maliyet etkin bir tanı metodudur. Maliyete etkisi ve yeterli verilerin olmaması nedeniyle 1. saat ölçümleri yapılmamakta ve tanı için sadece 2. saat glikoz değerleri kullanılmaktadır (8) ancak günümüzde 1. saat glikoz yüksekliğinin gelecekte DM gelişimi açısından önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmasına rağmen maliyet etkisi nedeni ile günlük pratikte rutin olarak kullanılmamaktadır (9,10).

Çalışmamızdaki amacımız 2009-2014 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde OGTT yapılan hastaların veri tabanından bulunarak Mart 2018 tarihine kadar diyabet gelişmiş olanların incelenmesi ve bu hastalara daha önce yapılan OGTT'deki bazal ve 1. saat glikoz değerleri açısından diyabet gelişime riskinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS VE TANISI

2.1.1. Tanım

DM, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler sonucunda, metabolizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden gerektiği kadar faydalanamadığı hiperglisemi ile karakterize kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur.

1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından tanı ve sınıflama kriterleri yayımlanmış ve 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü(WHO) bu tanı kriterlerinin küçük değişikliklerle kabul etmiştir (6,7). **Tablo 2.1**'de Diabetes Mellitus tanı kriterleri gösterilmiştir.

	Aşık DM	BAG	BGT	BAG+BGT
Açlık plazma glikozu	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT'nde 2. saat plazma glikozu	≥200mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele plazma glikozu	≥200 mg/dl (diyabet semptomları ile birlikte)			
HbA1C (%)	≥ %6,5			

Tablo 2.1- Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

2.1.2. Diabetes Mellitus Tipleri

Temel olarak DM'un 4 alt tipi bulunmaktadır.

-Tip1 DM; insülinin temelde yokluğu ile genellikle akut hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz ile tanı alan genellikle 18 yaş altında görülen diyabet tipidir

-Tip 2 DM; insülinin pankreastan salgılanmasında yetersizlik veya vücutta kullanılmasındaki defektler nedeniyle görülen, tanı süreci Tip 1 DM ye göre daha uzun zamanda tanı için spesifik semptomlar gösteren, genellikle erişkin yaş grubunda görülmesine rağmen son yıllarda adolesan yaş grubunda da görülmeye başlanan diyabet tipidir

-Gestasyonel DM gebelik öncesinde diyabeti olmayan kadınlarda gebelikte plesenta gelişmesini tamamladıktan sonra görülen hiperglisemi durumudur

-Sekonder diyabet (spesifik diyabet türleri) ikincil bir sebep nedeniyle gelişen diyabet nedenlerini kapsamaktadır

Tip 1 DM %90 oranda otoimmün sebeplerle oluşmakta ve okul öncesi, puberte ve geç adölesan dönemde 3 pik yapmaktadır. Fenotipik olarak bu hasta grubu genellikle zayıf ya da normal kilodadır. Son yıllarda fenotip açısından tip 2 diyabetik bireylere benzeyen, kilolu kişilerde saptanan; 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak isimlendirilen tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır.

Tip 2 DM insülin direnci ve insülin salınımdaki defektler nedeniyle organizmadaki insülin etkisizliği nedeniyle gelişen hiperglisemi durumlarını kapsar. Genellikle 30 yaş üstünde görülmekle beraber puberte döneminde de giderek artan oranlarda görülmeye başlanmıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık mevcuttur. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur ve klinik Tip 1 DM ile kıyaslandığında sinsi başlangıçlıdır.

Gestasyonel DM genetik yatkınlığı olan gebelerde gebeliğin getirdiği insülin direnci ile görülen hiperglisemi tablosudur. Hastalar genellikle gebelik sonrasında normoglisemik hale gelse de bir sonraki gebelikte tekrar etmesi, fetal komplikasyonlar oluşturması ve Tip 2 DM için güçlü bir risk faktörü olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Spesifik diyabet türleri ise şu alt tipleri kapsamaktadır ;

- MODY(Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet)
- İnsülin etkisindeki genetik bozukluklar
- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç ve kimyasal ajanlar
- İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
- Diyabet ilişkili genetik sendromlar

- İnfeksiyonlar

2.1.3. Epidemiyoloji

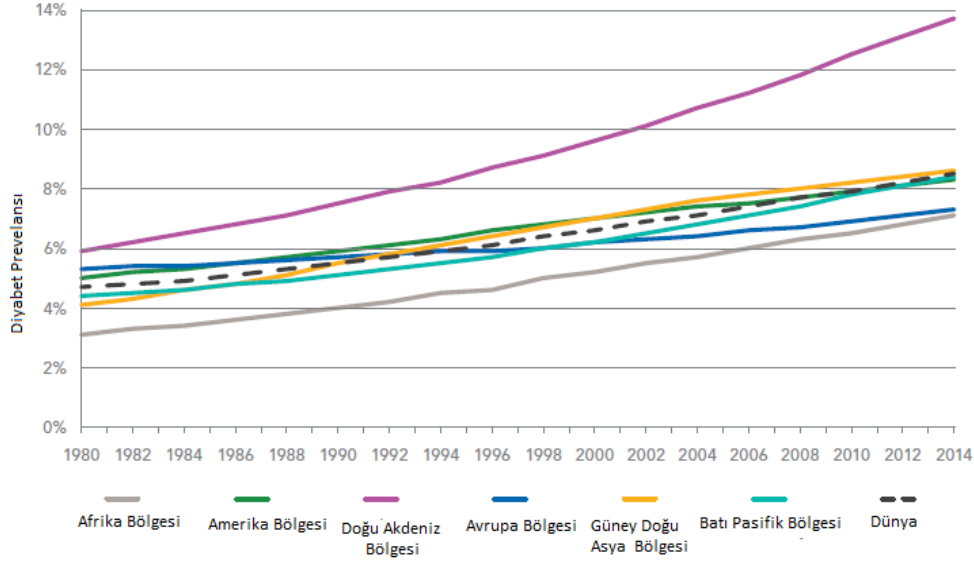
WHO 2014 yılı verilerine göre 18 yaş üzerinde 422 milyon yaşayan diyabetli birey bulunmakta. En büyük diyabetik birey popülasyonunun WHO Güneydoğu Asya ve Batı Pasifik bölgelerinde olduğu belirtilmekte, bu oran dünyadaki diyabetik bireylerin yaklaşık yarısını kapsamaktadır. 1980 ile 2014 yılları arasında en büyük artış Doğu Akdeniz Bölgesinde saptanmıştır (11) (**Tablo 2.2, Grafik 2.1**)

Diyabet prevalansında dünya çapında bütün gelir gruplarında artış görülmesine rağmen; özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki artış hızı gelişmiş ülkelerden daha yüksek seviyelerde saptanmıştır. Obezite bu artışın nedeni olarak görülmektedir.

Tablo 2.2-Dünyada Diyabet Prevalansı

WHO BÖLGESİ	1980	2014
AFRİKA	%3,1	%7,1
AMERİKA	%5	%8,3
DOĞU AKDENİZ	%5,9	%13,7
AVRUPA	%5,3	%7,3
GÜNEYDOĞU ASYA	%4,1	%8,6
BATI PASİFİK	%4,4	%8,4

‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)’nın verilerine göre 2010 yılında Türkiye’de diyabet sıklığının %13,5 olduğu saptanmıştır. 1998 yılında yapılan TURDEP-I ile TURDEP-II arasında geçen 12 yılda diyabet sıklığında %90 oranında bir artış saptanmıştır. Yine bu çalışmada sonuçlarında diyabet sıklığının erkeklerde kadınlara göre hafifçe düşük olduğu saptanmış ancak anlamlı bir farklılık görülmemiştir(12)



Grafik 2.1:Dünyada Diyabet Prevelansının Bölgelere ve Yıllara Göre Değişimi (11- Değiştirilerek alınmıştır)

2.1.4. Diyabet Tanısında Kullanılan Testler

HbA1C (A1C); dolaşımda bulunan glikozillenmiş hemoglobinlerin ölçümüne dayanır ve hastanın son 3 aydaki glisemik düzeyini yansıtır. Ölçümde hastanın aç olmasına gerek yoktur ve günün herhangi bir saatinde yapılabilir. Yöntemin standardize olmaması nedeniyle uzun dönem kullanıma girememiştir. 2011 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilen bir yöntemin tercih edilmesi ve uluslararası değerlere göre düzenli olarak standardizasyon koşuluyla A1C'nin tanı testi olarak kullanılabilceği önerilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarlarda DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibrasyon şartı getirilmiştir (13).

HbA1C'nin %50'lik kısmı son bir ayda, %30'luk kısmı ikinci ayda ve geri kalan %20'lik bölümü üçüncü ayda oluşan glisemik değişimleri yansıtmaktadır. HbA1C arttıkça açlık glisemisinin katkısı daha çok artar. Glisemik hedeflere erişilinceye kadar 3 ayda bir, ulaşılan hastalarda ise 6 ayda bir HbA1C ölçülmelidir. DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş olan bu yöntemde

A1C'nin diyabeti olmayan bireylerde üst sınırı %6.0 (42 mmol/mol)'yı aşmamalıdır (13). Prediyabetik bireylerde ise A1C düzeyi %5,7-6,4 arasında tanımlanmıştır.

HbA1C'nin tanıda açlık plazma glikozu ve OGTT'den daha düşük sensitiviteye sahip olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. A1C'ye göre diyabet teşhisi konan bireylerin, APG veya OGTT ile tanı konulan bireylere göre, metabolik açıdan (kilo, bel çevresi, lipid ve kan basıncı yönünden) daha negatif durumda oldukları da gösterilmektedir. (14).

Diyabet tanısında A1C ölçümünün kullanılmasının çeşitli dezavantajları mevcuttur. Bunlar; Standardize yöntem gerekliliği, yüksek maliyet, her merkezde çalışılmaması, etnisiteye göre farklılık göstermesi, medikal etkileşimler ve bazı klinik durumlardan düzeyinin etkilenmesidir. (Tablo 2.3- HbA1C düzeyini etkileyen faktörler). Bu faktörlere sahip olan hastalarda tanıda açlık plazma glikozunun baz alınması önerilmektedir.

Tablo 2.3-HbA1C Düzeyini Etkileyen Faktörler

Düzeyi Düşüren Faktörler	Düzeyi Yükselten Faktörler
Hemoglobinopatiler (orak hücreli anemi vb)	Demir eksikliği anemisi
Azalmış eritrosit ömrü	Üremi
Akut kan kaybı/ transfüzyon öyküsü	Hipetrigliseridemi
Gebelik (özellikle 2-3. trimester)	Alkol bağımlılığı

OGTT; 8 saatlik açlık sonrasında 75 mg glikoz yüklenmesi ile açlık (0. Saat) ve tokluk (1. ve 2. saat) venöz plazma glikoz düzeylerinin ölçümüne dayanan bir tanı yöntemidir. Diyabet tanısında 75 mg standart glikoz yüklemesi temel alınmaktadır. Testin açlık plazma glikoz düzeyine göre daha duyarlı olması testin avantajı olsa da aynı kişide farklı günlerde farklı sonuçlar elde edilmesi, yoğun emek gerektirmesi ve maliyetli olması kullanımını azaltmaktadır. OGTT sıklıkla GDM ve Tip 2 DM tanıları için kullanılmaktadır.

Testin yapılmasında bazı önemli noktalar bulunmaktadır;

- Testten 3 gün önce yeterli düzeyde karbonhidrat (≥ 150 g/gün) tüketilmeli ve olağan fiziksel aktiviteye devam edilmeli
- Test en az 8 saatlik açlık sonrası uygulanmalı (sabah)

- Testten önceki akşam 30-50 g karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmeli
- Test öncesinde ve test anında su içilebilir, ancak başka içecekler veya sigara içilmemeli
- Test sırasında hastanın istirahat halinde olması önerilir
- Karbonhidrat toleransını bozan ilaçların kullanılmamalı, inaktivite ve akut/kronik infeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalı
- Açlık kan örneği alındıktan sonra 75 g anhidroz glikoz veya 82.5 g glikoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içilmeli
- Glikozlu sıvının içilmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilip bu andan sonra planlanan zamanlarda venöz kan örnekleri alınır

Diyabet tanısında kullanılan diğer testler ile kıyaslandığında normal aralıkta saptansa da açlık plazma glikoz düzeyleri ile diyabet gelişim riski arasında doğrusal ilişki olduğu belirlenmiştir.

OGTT ve açlık plazma glikozunda farklı zamanlarda farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen (yaklaşık %12-17) HbA1C de bireysel değişkenliğin çok az olması tanıda HbA1C'nin önemini arttırmaktadır. Ancak OGTT ile kıyaslandığında düşük sensitivitesi vardır.

2.1.5 Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Tip 2 diyabet hiperglisemi, insülin direnci ve göreceli olarak insülin sekresyonunda bozukluk ile karakterize bir hastalıktır. Tip 2 diyabet prevelansındaki artış obezite ve sedanter yaşam tarzının artması ile ilişkilendirilmektedir (15). Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle insülin direnci ve insülin eksikliğinin farklı oranlarda birlikteliği görülür (16-18). Bu iki klinik durum genetik ve çevresel etmenlerden etkilenecek artış gösterebilir. Bu nedenle hastalarda hangi klinik durumun daha belirgin olduğunu saptamak zorlaşır.

Tip 2 diyabet sıklıkla metabolik sendromun bir parçası olarak karşımıza çıkar; sendromun diğer parçaları ise hipertansiyon, serum LDL yüksekliği, serum

HDL yüksekliği ve bel çevesi genişliğidir(19). Metabolik sendromu olan hastalarda kardiyovasküler risk artışı mevcuttur. İnsülin direncine ikincil olarak gelişen hiperinsülineminin bu değişimlerde rolü vardır. Serbest yağ asitleri, yağ dokuda salınan inflamatuvar sitokinler ve oksidatif faktörler metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve bunların kardiyovasküler komplikasyonlarının oluşmasında etkilidir.

İnsülin direnci tip 2 diyabetin en önemli ön gördürücüsüdür. (16,17). Diyabet başlangıcından yıllar önce insülin direnci mevcuttur. Yapılan bir çalışmada yağ asidi ve glikoz metabolizmasındaki bazı bozuklukların mitokondriyal fonksiyonlarda kalıtsal bir bozukluğa bağlı olduğu görülmüştür (20).

Genetik ve çevresel etmenlerin diyabet gelişimindeki etkisi tip 2 diyabetik hastaların birinci derece yakınlarında yapılan bir çalışmayla incelenmiştir (17). Normal kiloda olan ve birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet öyküsü olan katılımcıların insülin duyarlılığı akrabalarında tip 2 diyabet olmayanlara benzer saptanmıştır. Bununla birlikte katılımcılarda obezitenin giderek artmasıyla yakınlarında tip 2 diyabet öyküsü olanlarda insülin duyarlılığında progresif olarak azaldığı saptanmıştır(17).

Genetik Duyarlılık: Tip 2 diyabet çevresel faktörler ve bir çok genin karmaşık bir etkileşim sonucunda oluşur. Tip 2 diyabetik monogenik nedenleri küçük bir hasta grubunu kapsar. Tip 2 diyabet için genetik risklerin çoğu karmaşık poligenik risk faktörlerinden kaynaklanır. Tip 2 diyabet gelişimi üzerinde genetik bir etkiyi gösteren gözlemler şunlardır;

- Tip 2 diyabet prevalansı aynı çevrede yaşayan etnik gruplar arasında belirgin değişiklik göstermektedir (21)
- Tip 2 diyabeti olan hastaların %39'unun en az bir ebevyinde diyabet mevcuttur (22)
- Tek yumurta ikizlerinin birinde hastalık gelişmesi sonrasında diğer ikizde de %90 oranda yıllar içinde hastalık gelişir (23)

- Tip 2 diyabetik bireylerin birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet gelişmesinden çok önce insülin direnci bulguları ve beta hücre disfonksiyonu saptanır (24)
- Birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet bulunanların hayat boyunca diyabet geliştirme riski yaş ve kilo açısından benzer olduğu ve ailesinde diyabet riski olmayan bireylerden %5-10 daha fazladır (21)

Amerika Birleşik Devletleri'nde son iki dekatta diyabet prevalansında ciddi bir artış mevcuttur (25). Tip 2 diyabet gelişen çoğu hastada kilo artışı ve fiziksel aktivitede azalma göze çarpmaktadır. Obezite periferik insülin rezistansını arttırmakta, insüline bağlı glikozun alımını azaltmakta (26,27) ve beta hücrelerinin glikoz duyarlılığını bozmaktadır (27). Kilo kaybı ile bu özelliklerin geri dönebildiği ve plazma glikoz konsantrasyonunun normal düzeylere gelebildiği bilinmektedir.

Diyabet ile obezite arasındaki patofizyolojik ilişki net olarak anlaşılammıştır. Yapılan birçok çalışmada obezite tip 2 diyabet ve aterosklerozun patogenezindeki inflamasyonun rolüne değinilmektedir (28,29). Tip 2 diyabet ile inflamasyon belirteçleri olan c- reaktif protein, interlökin 6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), tümör nekrozis faktör- alfa (TNF-a) ve lökosit sayısı ile ilişkili bulunmuştur (30-33). Obezite seyrinde adipositokin değişikliklerinin gelişmesi (TNF-alfa salınımının artması, adiponektin salınımının azalması gibi) (34) obezitenin insülin direnci ve ileri dönemde metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet gelişimi üzerindeki rolü olduğunu düşündürmektedir. Romatoid artrit ve psöriatik artrit gibi patolojilerde kullanılan antiinflamatuvar ilaçlar (TNF inhibitörleri, hidrosiklorokin gibi) düşük diyabet insidansı ile ilişkili bulunmuştur (35).

Obez hastalarda serbest yağ asidi yüksekliği bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda serbest yağ asitlerinin yüksekliği Tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (rölatif risk 2,3) (36). Serbest yağ asitleri insülin salınımını bozabilir ve Tip 2 diyabetik hastalarda insülin ile ilişkili hücre içine glikoz alımını azaltabilirler (37). Vücuttaki yağ dağılımı da diyabet gelişimi için önemli bir göstergedir. Özellikle gövdede yerleşmiş erkek tipi obezite insülin

direnci ve glikoz toleransının bozulması ile daha yakın ilişkilidir. Adipoz dokudan salgılanan leptin, adiponektin, TNF-alfa, kemokinler, PAI-1, resistin ve retinol bağlayıcı globulin gibi moleküller diyabet gelişiminde rol almaktadırlar.

İlaç ilişkili hiperglisemi ise diyabetik olmayan hastada başka endikasyonlar nedeni ile kullanılan ilaçlar sonrasında diyabet gelişmesidir. Glikoz metabolizma bozukluğu yaratan birçok ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçlar insülin salınımını azaltmak, karaciğerden glukoneogenezi arttırmak veya insülin direnci oluşturarak diyabet gelişimine neden olmaktadır. Bu ilaçlar içerisinde; glukokortikoidler, oral kontraseptifler, beta blokerler, tiazid diüretikler, statinler, HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri, prostat kanseri tedavisinde kullanılan gonadotropin- releasing hormon (GnRH) agonistleri, antipsikotik ajanlar, transplantasyon rejeksiyonunu önlemek için kullanılan tacrolimus, sirolimus ve siklosporin sayılabilir.

2.1.6. Diabetes Mellitus Semptomları

Diyabette görülen klasik semptomlar poliüri, polisipsi ve noktüridir. Hastalar genellikle bu şikayetler ile başvurmaktadır. Bu şikayetlere çok yemek yeme veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma ve ağız kuruluğu eşlik edebilir. Nadir görülen semptomlar ise görmede bulanıklık, açıklanamayan kilo kaybı, dirençli enfeksiyonlar, kaşıntı ve tekrarlayan mantar enfeksiyonlarıdır.

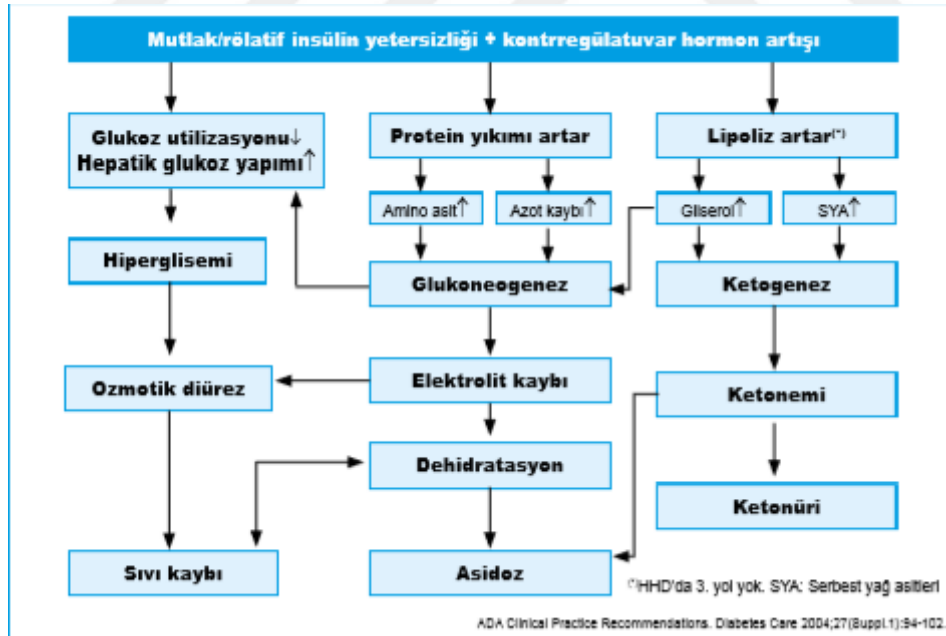
Tip 1 diyabetli bireylerde semptomlar genellikle birkaç hafta içinde gelişerek hızlı ve gürültülü bir tablo ile ilerler. Bu yüzden hastaların % 50'ye yakın kısmı diyabetin ciddi bir komplikasyonu olan diyabetik ketoasidoz ile başvurabilir. Buna karşılık tip 2 diyabetli bireylerin önemli bir bölümünde başlangıçta semptom yoktur veya yakınmalar tip 1 diyabetli bireylerden çok daha sinsi ilerler. Bu yüzden diyabet gerçek başlangıcından yıllar sonra fark edilir, hatta bazen komplikasyonlar ile tanı konulabilir.

2.1.7. Diabetes Mellitus Komplikasyonları ve Komplikasyonların Tedavisi

Diyabet komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak iki grupta incelenebilir. Akut komplikasyonlar glisemik dengenin akut olarak değişmesi nedeniyle görülen Diyabetik Ketoasidoz (DKA), Laktik asidoz (LA), Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD) ve hipoglisemiye içermekteyken kronik komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları kapsamaktadır.

Diabetes Mellitus Akut Komplikasyonları

DKA ve HHD; patogenezi ve tedavisi büyük oranda aynı olan, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucunda görülen iki klinik durumdur. DKA'da temel patoloji insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur. DKA'da salt insülin eksikliği sebebiyle lipoliz baskılanamaz sonucunda ketonemi ve ketonüri gelişir. Buna karşın, HHD'de az miktarda insülin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olması nedeniyle keton cisimleri oluşmaz. (Şema 2.1- DKA ve HHD oluşum mekanizması)



Şema 2.1 – DKA ve HHD oluşum mekanizması (38)

Diyabetik Ketoasidoz; Akut hiperglisemi, ketonemi, ketonüri ve asidoz ile karakterize önemli bir endokrinolojik acildir. Hastalarda gelişen hiperglisemi

çeşitli faktörler nedeniyle tetiklenmektedir. Bu faktörler **Tablo 2.4'**de gösterilmiştir ancak vakaların %25'inde tetikleyici faktör belirlenemez.

Diyabetik Ketoasidoz Nedenleri
Yeni başlayan Tip1 DM
İnsülin tedavisindeki hatalar (doz atlama, eksik doz uygulama, yanlış enjeksiyon, pompa arızaları, insülin son kullanma tarihinin geçmiş olması vb)
Enfeksiyonlar
Yeme bozuklukları ve diyet hataları (hipoglisemi korkusu veya estetik nedenler ile)
Serebrovasküler olay
Myokard enfarktüsü
Alkol
Travma – yanık
Pankreatit
Karbonhidrat intoleransı yapan ilaçlar (kortikosteroidler, tiazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler)
Hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma

Tablo 2.4- Diyabetik Ketoasidoz Nedenleri

DKA halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı nefes darlığı ve kilo kaybı ile bulgu verir. Hastalar genellikle acil servislerde tanı alırlar ve tanı sırasındaki fizik muayene bulguları arasında taşikardi, muköz membranlarda kuruluk, sıcak ve kuru cilt, hipotansiyon, batında hassasiyet, ağızda keton kokusu, laterji, bilinç bulanıklığı ve komaya kadar varan bir klinik tablo görülebilir.

DKA laboratuvar bulguları; Plazma glikoz düzeyi >300 mg/dl, ketonemi ve ketonüri $\geq 2+$, kan pH ≤ 7.30 , serum bikarbonat (HCO_3) düzeyi ≤ 15 mEq/l, artmış anyon açığı (genellikle >12), dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derece de lökositoz ($10.000-15.000/\text{mm}^3$) görülebilir.

Tedavide temel hedef dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu normale getirmek, serum glikoz ve ozmolaritesini normal sınırlara getirmek, ketonemi ve ketonüriyi yok etmek, elektrolit dengesini düzeltmek ve tetikleyici faktörü tanımlayarak tedavi etmektir.

Hiperosmolar Hiperglisemik Durum; HHD patofizyolojisi DKA 'ya benzemekle beraber genellikle 50 yaş üzerindeki diyabetiklerde görülür. Diyabet nedeni ile hospitalize edilen hastaların yaklaşık %1'inde HHD görülmektedir. Hastalara yukarıda anlatılan mekanizmalar nedeniyle asidoz da eşlik edebilir. Vakaların yaklaşık %25i daha önce tanı almamış Tip 2 diyabetli hastalardır.

HHD oluşumu için DKA oluşumunu tetikleyen faktörlerin büyük bir kısmı görülmektedir. Bu hasta grubunun yaş ortalamasının DKA'dan daha yüksek olması nedeniyle özellikle bakımsızlık ve uygulama hataları nedeni ile tedavi yetersizliği burada daha çok öne çıkmaktadır.

HHD kliniği daha yavaş seyirli olması yüzünden hastaneye başvuru süresinin daha uzun olması ve ileri yaş grubunda görülmesi mortalite oranlarını DKA'ya göre yükseltmektedir. Mortalitesi %12-42 arasında değişmektedir. Yaşlılık ve demansa bağlı susama hissinde azalması, böbreklerde idrar konsantrasyon yeteneğinin azalması; DKA'ya göre dehidratasyonun daha bariz olmasına neden olur. Ketoz tarafından bulantının tetiklenmemesi, hastanın sıvı kaybı açısından uyarılmasına engel olur.

HHD'de su ve elektrolit kayıpları DKA'ya kıyasla daha büyük oranlarda görülür. Yaklaşık 8-10 litre civarında sıvı açığı bulunmaktadır. Başvuru sırasında genellikle plazma glikoz (PG) düzeyi 1000 mg/dl ve plazma ozmolaritesi 360 mOsm/kg'a seviyesindedir. Prerenal böbrek yetmezliği (hastaların ileri yaşta olması, eşlik eden sorunlar ve dehidratasyona bağlı) gelişebilir. HHD tedavisi DKA tedavisi ile aynı temellere dayanmaktadır.

Laktik Asidoz; Zeminde ciddi hastalığı bulunan bireylerde dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Kan laktat düzeyi >5 mmol/l (normal 0.4-1.2 mmol/l) ve pH <7.30 olarak saptanır. Metformin kullanan diyabetik bireylerde LA, ender görülen bir komplikasyondur. Metforminin neden olduğu LA insidansı çok düşüktür ($<0.003/1000$ hasta yılı). Bu hastaların büyük kısmı metformin kullanımının kontrendike olduğu hastalardır.

Akut gelişen ağır LA'da prognoz, zemindeki hastalığa bağlı olarak genellikle kötüdür. LA olgularının yoğun bakım ünitelerinde takip edilmesi önerilmektedir. Tedavinin temeli altta yatan kolaylaştırıcı faktörün tedavi edilmesidir. Tedavide hedef 48 saat içinde laktat seviyesinin ≤ 3 mmol/l düzeyine indirmektir. Bu hastalarda oluşabilecek su ve Na⁺ yüklenmesini tedavi etmek için hemodiyaliz önerilmektedir. Metformine bağlı LA'da ilacın uzaklaştırılması için

de hemodiyaliz kullanılabilir. LA'un önlenmesi için yatkın tip 2 diyabetli hastalarda riskli ilaç kullanımından kaçınmak en önemli basamaktır .

Hipoglisemi; Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlanmasının önündeki en önemli engel, hipoglisemi riskidir. Hastalara bu nedenle hipoglisemi eğitimi verilmesi diyabet tedavisinde önemli yer tutmaktadır.

Hipoglisemi tanısında "Whipple Triadı" olarak bilinen plazma glikozun <50 mg/dl olması, hipoglisemi semptomlarının olması ve hipoglisemi tedavisi ile semptomların düzelmesi kullanılır. Ancak, birçok diyabetlik birey PG 50 mg/dl'nin altına inmeden de semptom hissetmekte ve tedaviyi ihtiyacı duymaktadır. Bu durum, özellikle kötü glisemik kontrolü olan, uzun süre hiperglisemik olarak seyreden bireylerde görülür. Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin (Endocrine Society) 2009 yılında yayımladığı rehberinde, diyabetik hastalar için hipoglisemi sınırı PG <70 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

Akut hipoglisemi semptomları; titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, baş dönmesi, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, konuşmada güçlük, halsizlik ve konfüzyondur. Klinik olarak hipoglisemi hafif, orta ve ağır (ciddi) olarak üç derecede görülebilir. Hafif hipoglisemide sadece nörojenik belirtiler vardır, orta derecedeki hipoglisemide nörojenik ve nöroglükopenik semptomlar mevcuttur. Hafif ve orta derecedeki hipoglisemide hasta kendisini tedavi edebilir. Orta derece hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerinin belirgin şekilde etkilenmesidir. Ağır hipoglisemi ise hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedavi edilmesini gerektiren ve komaya neden olabilen bir tablodur.

Diabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları

Diyabetin kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak iki grupta incelenebilir.

Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları; Diyabetik bireylerde en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Tip 2 diyabetlilerde koroner arter hastalığı (KAH) riski diyabetik olmayanlara göre 2-4

kat daha fazladır. Tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %60-75'i makrovasküler olaylar nedeniyle hayatını kaybeder (39).

Diyabetlik bireylerde ateroskleroz daha erken yaşta, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Diyabetik bireylerde görülebilen aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKVH); akut koroner sendrom (AKS), miyokard enfarktüsü (MI) öyküsü, stabil ve unstabil anjina pektoris, koroner ve arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak (GİA) ve periferik arteriyel hastalıktır. Bu hastalıkların önlenmesi KV mortalitenin azaltılmasına yardımcı olur.

Diyabet ASKVH'lar için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabeti olan hastaların hepsi yılda en az bir defa hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanım öyküsü, aile öyküsü ve albuminüri varlığı açısından değerlendirilmelidir. 50 yaşın üzerindeki kadın ve 45 yaşın üzerindeki erkek diyabetikler KVH açısından yüksek riskli hastalar olup yakın takip edilmelidirler. Bu yaşların altında olan hastalar eğer aşağıdaki risk faktörlerini taşıyor ise onlarda yakın takip edilmelidir. (40)

- ASKVH öyküsü olanlar
- Mikrovasküler Hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
- KVH açısından çok sayıda risk faktörü olanlar (ailede erken koroner olay veya birinci derece akrabalarında serebrovasüler olay öyküsü olanlar)
- Tek bir risk faktörünün baskın olması (kontrolsüz hiperkolesterolemi veya kontrolsüz HT gibi)
- Uzun diyabet süresine sahip 40 yaş üzeri diyabetikler (>15 yıl)

KVH taraması açısından ADA, Diyabetlilerde Standart Bakım Kılavuzu'nda, KV sonlanımlarda düzelme sağlayamayacağı için asemptomatik diyabetli bireylerde tarama yapılması önerilmemektedir. Buna karşın Avrupa ekolü, diyabetik bireylerde KAH açısından rutin değerlendirme yapılmasını önermektedir. Diyabetik bireylerde KVH taraması istirahat EKG'si ile yapılmalıdır. Patolojik bulgusu olan bireylerde kardiyovasküler stres testi yapılmalı ve bir kardioloğa yönlendirilmelidir (41).

Diyabetik bireylerde sesiz MI daha sık görülmektedir. Hastaları değerlendirilirken bu akılda tutulmalıdır. AKS nedeniyle koroner yoğun bakım ünitelerinde değerlendirilen hastaların yaklaşık %50'sinde Bozulmuş Açlık Glikozu(BAG) ve DM saptanmaktadır. KAH riski olan diyabetli hastalarda, optimal glisemik kontrol (A1C >%7) hedeflerinin sağlanmasına çalışılmalıdır. Ancak sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD, ADVANCE ve VADT gibi çalışmalarda, tip 2 diyabetiklerde sıkı glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini azaltmadığını, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceğini ortaya konulmuştur (42-44). Bu sebeple, özellikle ileri yaşta, uzun süredir diyabeti olan, komorbiditeleri ve hipoglisemi riski yüksek olan tip 2 diyabetlilerde daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir. KVH açısından risk altında olan veya KVH bulunan diyabetiklerin KB hedefleri sistolik <130, diyastolik <90 mmHg olmalıdır. Bu hastalarda ideal vücut ağırlığına ulaşılması için kilo kaybı teşvik edilmeli, diyetin düzenlenmesi, düzenli fiziksel aktivite, sigara bırakma gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

Kardiyovasküler korunma amacı ile KVH riski yüksek olan diyabetik hastalarda primer koruma amacı ile asetilsalisilik asit tedavisi önerilmektedir. Bu hasta grubuna; 50 yaş üstünde diyabete ek olarak en az bir kardiyovasküler risk faktörü (ailede KVH öyküsü, hipertansiyon, sigara, dislipidemi ve albuminüri) olan hastalar girmektedir. Kardiyovasküler riski düşük olan (10 yıllık KVH riski <%5) hastalarda asetilsalisilik asit önerilmez. Orta derecede riski bulunanlarda hastanın kliniğine göre takip eden hekim karar verebilir. Önerilen asetilsalisilik asit dozu 81-150mgdır (45). Eğer asetilsalisilik asit kullanılmıyor ise klopidogrel kullanılabilir. Diyabetik bireylerde KVH'lardan korunmak için dislipidemi öncelikle statin tedavisi ile kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır.

Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları: Bu grup içerisinde retinopati, nefropati ve nöropati sayılmaktadır.

Retinopati; Yetişkin yaştaki diyabetik hastalarda en önemli körlük nedenidir. Tip 1 diyabetli hastaların tanıdan 5 yıl sonra başlanarak yılda bir

retinopati taraması yapılmalıdır. Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopati saptanmayan veya minimal retinopatisi bulunan hastaların yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrollerin yapılması önerilmektedir.

Diyabetik hastaların yaklaşık %25'inde herhangi bir düzeyde diyabetik retinopati saptanabilmektedir (46). Taş ve arkadaşlarının Türk popülasyonunda 2362 hastayı içeren çalışmalarında bu oranı %30.5 olarak saptamışlardır (47). Diyabetik retinopati diyabetin en sık görülen önlenebilir ya da tedavi edilebilir mikrovasküler kronik komplikasyonudur. Çin'de 2016 yılında 2216 Tip 2 DM'lu hasta ile yapılan çalışmada diyabetik retinopatiye bağlı körlük oranı %9.8 olarak bulunmuştur (48). Diyabetik retinopatinin görülme sıklığı başlıca diyabetin insüline bağlı olup olmaması, diyabetin başlama yaşı ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Tüm diyabetiklerin %80'inden fazlasında yaşamlarının herhangi bir döneminde retinopati gelişebilmektedir. Diyabetiklerin diyabetik olmayanlara oranla 25 kat daha fazla körlük riskine sahip oldukları saptanmıştır (49).

Nefropati; Erişkin yaştaki diyabetik hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Erken dönem nefropatiyi saptamak için mikroalbuminürinin ölçülmesi ve eGFR'nin hesaplanması gerekir. Mikroalbuminüri sabah ilk idrarda çalışılmalıdır.

Nefropati taraması retinopati gibi Tip 1 diyabetli erişkinlerde tanıdan 5 yıl sonra Tip 2 diyabetlilerde tanıda başlanmak üzere yılda bir defa yapılmalıdır. Eğer hastada mikroalbuminüri gelişmiş ise kontrol sıklığı arttırılmalıdır. Mikroalbuminüri ölçümünü ve eGFR hesaplamasını bozabilecek sorunlar (kontrolsüz HT, idrar yolu enfeksiyonu vb) varsa sorunlar düzeltildikten sonra ölçüm yapılmalıdır.

Nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek yetmezliğine neden olmasıdır. Yaklaşık 28 bin hastanın katıldığı bir metaanalize katılan çalışmaların büyük bir kısmında son dönem böbrek yetmezliğinin 10 ila 20 yıllık takibin sonunda geliştiği saptanmıştır (50). Amerika Birleşik Devletleri'nde düzenli diyaliz tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık %40'ını diyabete bağlı son dönem böbrek yetmezliği hastaları oluşturmaktadır. Ülkemizde de Türk Nefroloji

Derneği'nin 2009 yılı verilerine göre diyaliz hastalarında böbrek yetmezliği etyolojileri arasında DM %35 ile birinci sırada yer almaktadır (51).

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda görülebilecek durumlar hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetmezliğidir. Hastalarda aşağıdaki faktörler var ise diyabetik nefropati dışı kronik böbrek hastalığı nedenleri araştırılmalıdır.

- Diyabetik retinopati yok ise
- GFR diyabet süresi ile uyumsuz olarak çok düşük veya GFR hızla azalıyor ise
- Hızla artan nefropati veya nefrotik sendrom gelişmiş ise
- Tedaviye refrakter hipertansiyon var ise
- Aktif idrar sedimenti var ise
- Semptomlar ve bulgular başka bir sistemik hastalığı düşündürüyor ise
- Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACE-İ) ve anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) kullanımını sonrasındaki 2-3 ay içerisinde GFR'de %30'dan fazla düşüş var ise

Diyabetik hastalarda mikroalbuminüri (spot idrardaki albumin/kreatinin oranı 30-300 mg/g) mevcut ise hastalara kronik böbrek hastalığından korumak için ACE-İ veya ARB başlanmalıdır. Bu ilaçlar başlandıktan yaklaşık 2-3 hafta sonra serum kreatinin ve potasyum düzeyleri kontrol edilmelidir.

Hastalarda şu durumlar mevcut ise hastalar nefrolağa yönlendirilmelidir.

- Böbrek fonksiyonlarında progresif azalma
- eGFR<30 ml/dk ise
- spot idrar albumin/kreatinin oranı >300mg/g
- kontrolsüz hipertansiyon mevcut ise
- ACE-İ veya ARB ile hiperpotasemi olması veya serum kreatinin düzeyinin 3 ayda >%30 yükselme mevcut ise

Nöropati; Diyabetlilerde nöropati ciddi morbiditelere yol açması nedeniyle önemli bir komplikasyondur. Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi nöropati de Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra Tip 2 diyabetlilerde tanı sonrasında her yıl nöropati açısından değerlendirilmelidir.

Distal polinöropati en yaygın görülen diyabetik nöropati tipidir. Denge bozuklukları, ataksik yürüme ve el ayak kaslarında güçsüzlük görülebilir. Hastada ek olarak proprioepsiyon ve hafif dokunma ile ağrı ve ısı duyuları azalmıştır. Diyabetik nöropati açısından tipik olan el ve ayaklarda eldiven-çorap tarzında tutulum görülür. Diyabetin en önemli komplikasyonlarından biri olan diyabetik ayak da distal polinöropatinin bir sonucudur. Charcot ayağı (eklem erezyonları, farkına varılmamış mikrofraktürler, kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, ısı artışı ve şekil bozuklukları ile karakterize) nöropatinin sonuçlarından biridir. Özellikle alt ekstremitelerde distal-simetrik duyuşal polinöropati, infeksiyon ve iskemi ile beraber en önemli ayak amputasyonu nedenidir.

Fokal nöropatiler ise ani başlangıçlı genellikle birkaç hafta veya ay içinde spontan gerileyen nöropatik tutulumlardır. Kranial nöropatiler, radikülopati ve pleksopati olarak görülebilir.

Otonom Nöropati grubu içerisinde ortostatik hipotansiyon, kardiyak denervasyon sendromu, gastrointestinal nöropati, genitoüriner nöropati, hipogliseminin farkına varamama ve terleme bozuklukları yer almaktadır. Kardiyak denervasyon sendromunda kalp katekolaminlere duyarlı hale gelir. Sonucunda disritmiler, egzersiz toleransında azalma, sesiz MI ve ani ölüm görülebilir. Gastrointestinal nöropati de ise gastroparazi (mide boşalmasında gecikme), motilite bozuklukları, absorpsiyon bozuklukları, konstipasyon-diyare, safra kesesi atonisine bağlı safra çamuru ve kolesistit görülebilmektedir. Genitoüriner nöropatide erektil disfonksiyon, kadınlarda ağrılı cinsel temas, nörojenik mesane ve buna bağlı inkontinans görülebilir.

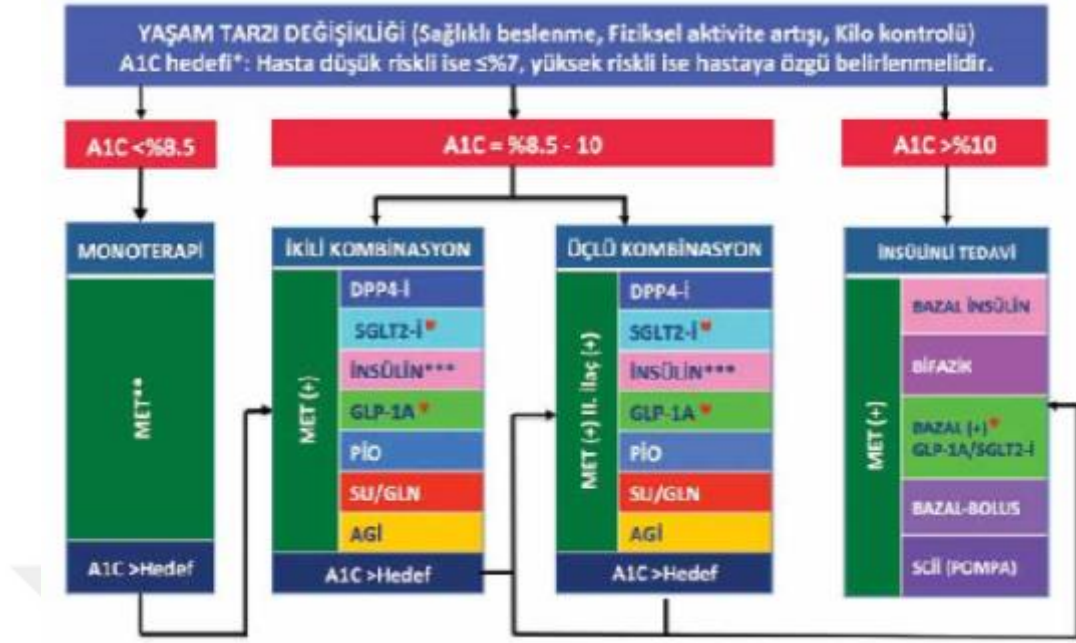
Nöropati tedavisinde öncelikle tek başına analjezikler kullanılmalı eğer tedaviden fayda görülemez ise spesifik tedavi ajanlarına geçilmelidir. Ağrı tedavisi

ile hastanın ağrı hissinde %30-50 azalma sağlanabilir. Ağrı tedavisi açısından trisiklik antidepressanlar, antikonvülzanlar ve opioidler kullanılabilir. Nöropati patogenezine dayanarak alfa-lipoik asit antioksidan etkisi ile parestezi, yanma, uyuşma ve keçelenme gibi subjektif bulguları kısmen geriletilebilir.

2.1.8. Tip 2 Diyabet Tedavisi

Tip 2 diyabetli hastalarda tedavavi yaklaşımları son yıllarda büyük ölçüde değişmiştir. Bir çok otoritenin tedavi algoritmaları yayımlamasına rağmen glisemik kontrol hedeflerinin hasta özelinde düzenlenmesi benimsenmektedir. Diyabet tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri önemli bir tedavi aşamasıdır. Hastalarda yeterli düzeyde kardiyovasküler koruma sağlanması ve hipertansiyon kontrolü yapılması için vücut ağırlığının en az %5'lik kaybı sağlanmalıdır. Geleneksel basamaklı tedavinin yerine kombinasyon tedavilerinin daha önce başlanması önerilmektedir. Tedavi seçiminde hastanın özellikleri, tıbbi geçmişi ve tercihi de göz önüne alınmalıdır. (**Tablo 2.5-** Antihiperglisemik ilaçların klinik özellikleri ve özel hasta gruplarında tercih edilme durumları)(52)

Tip 2 diyabet tedavisinde eğer hastada hipoglisemi riskini arttıran özel bir durum yok ve yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise glisemik kontrol açısından HbA1C hedefi \leq %7 olarak hedeflenmelidir (**Şema 2.2-**Diyabette tedavi seçimi algoritması)(52). HbA1C'de sıkı kontrol KVH olan hastalarda hipoglisemi gelişmesi ve kardiyovasküler mortalite ile ilgili sonuçlar yaratabileceği için dikkatli olunmalıdır. Ek komorbid hastalıkları nedeniyle yaşam beklentisi kısa olan hastalarda glisemik kontrol hedeflerinde esnek davranılmalıdır.



Şema 2.2– Diyabette Tedavi Seçimi Algoritması (MET: Metformin, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, SGLT2-İ: Sodyum glikoz kotransportu 2 inhibitörü, GLP-1A: Glukagon enzeri peptid 1 agonisti, AGİ: Alfa glikozidaz inhibitörü, SCİİ: Sürekli cilt altı insülin infüzyonu) (52)

ÖZELLİKLER	MET	SU/GLN	PİO	DPP4-İ	GLP-1RA	SGLT2-İ	AGİ	İNS
Glisemiyi düşürme gücü	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑	↑↑↑
Maliyet	↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑-↑↑↑
Kilo değişimi	↓/↔	↑↑	↑↑	↔	↓↓	↓	↔	↑↑↑
Hipoglisemik riski	↔/↑	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑↑
Ödem riski	↔	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↑
Kırık riski	↔	↔/↓	↑↑	↔	↔	↔/↑	↔	↔/↓
Diyabet süresi > 15 yıl	✓✓	×	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓✓
Uzun süreli hiperglisemi	✓✓	✓	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓✓
İleri yaş (>75 yaş)	✓	✓GLN	✓↓	✓✓	✓↓	✓↓/X	✓	✓Bazal
KVH/yüksek KV risk	✓	✓↓	✓✓✓	✓	✓✓	✓✓	✓	✓
Kalp yetersizliği	✓↓	✓↓	X	✓↓/X	✓	✓✓	✓	✓✓
Hiper/dis lipidem	✓✓	✓	✓↓	✓	✓	✓↓	✓	✓✓
İleri DM komplikasyonları	✓	✓↓	✓↓	✓	✓↓	✓	✓↓	✓✓
Yağlı karaciğer hast.	✓	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓	✓✓
Kronik böbrek hast.	✓↓/X	✓↓/X	✓↓/X	✓↓/X	✓↓/X	X	✓↓/X	✓✓
Nörokognitif disfonksiyon	✓	✓↓/X	✓↓/?	✓↓/?	✓	?	?	✓✓
Yaşam beklentisi < 5 yıl	✓	✓↓/X	✓↓/X	✓	✓	✓↓	✓↓	✓✓
Akut hast./Eşlik eden ciddi sistemik hast.	✓↓/X	✓↓/X	✓↓/X	✓↓	✓↓	✓↓/X	✓↓	✓✓

Tablo 2.5- Antihiperglisemik İlaçların Klinik Özellikleri ve Özel Hasta Gruplarında Tercih Edilme Durumları (MET:metformin SU:sülfanilüre GLN:glinid PİO:pioglitazone DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SGLT2-İ: Sodyum glikoz kotransportu 2 inhibitörü, GLP-1A: Glukagon enzeri peptid 1 agonisti, AGİ: Alfa glikozidaz inhibitörü İNS:insulin) (52)

2.2. PREDİYABET

2.2.1. Tanım

Normal glikoz metabolizması ile aşikar diyabet arasındaki süreç 'prediyabet' olarak adlandırılır. BAG ve BGT bu tanımın içerisinde yer alır. BAG açlık plazma glikoz değerinin 100-125mg/dl arasında, BGT 2. saat plazma glikozunun 140-199 mg/dl olması olarak tanımlanır. İlk defa 1952 de British Medikal Journal'da gestasyonel diyabeti olan kadınlarda gebelik sonrasında artmış riski tanımlamak için prediyabet terimi kullanılmıştır. 1959 yılında bugün kullandığımız tanımı yapılmıştır. İlk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) bozulmuş glikoz toleransını tanımlamıştır. 1997'de ADA BAG ve BGT tanımını yapmıştır. 2005'ten itibaren bu iki durum için prediyabet terimini kullanmaya başlamıştır. (53) (**Tablo 2.6** Prediyabet sınıflama ve tarihsel süreci)

Prediyabetin ilerleyen yıllarda diyabet gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Popülasyon özelliklerine ve prediyabet tanımına göre değişmekle birlikte, çalışmalarda yılda %5-10 prediyabetli bireyin diyabet aşamasına geçtiği saptanmıştır. İzole BGT için yıllık diyabet insidansı %4-6, izole BAG için %6-9 ve her ikisinin birlikteliği durumunda %15-19 olarak belirlenmiştir (54).

HbA1c düzeyinin %5.5 ile 6.0 arasında olması diyabet gelişim riskinin %9-25 oranında, %6.0 ile 6.5 arasında olması ile de %25-50 oranında arttığı bildirilmiştir (55). Yapılan çalışmalarda HbAc'nin ilerleyen yıllarda diyabet gelişimi açısından güçlü bir gösterge olduğunun belirlenmesi (56), normalin üzerinde fakat diyabetik sınırlarda olmayan HbA1c değerlerinin de prediyabet olarak kabul edilmesine yol açmıştır.

Prediyabetin kardiyovasküler riskleri arttırdığı ve mortalitede artışa neden olduğu ortaya konulmuştur (57,58). Bu veriler prediyabetin tespit ve tedavisinin önemini göstermektedir.

	ADA 1997	ADA 2003	WHO 2006	ADA 2014	TEMD 2015	TDV 2015
Bozulmuş Açlık Glikozu (mg/dl)	110- 125	100-125	110-125	100- 125	100-125	100-125
Bozulmuş Glikoz Toleransı(mg/dl)	140- 199	140-199	140-199	140- 199	140-199	140-199
HbA1C (%)				5,7-6,4	5,7-6,4	5,7-6,4

Tablo 2.6- Prediyabet Sınıflama ve Tarihsel Süreci .ADA (American Diabetes Assosiation), WHO (World Health Organisation), TEMD (Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği), TDV (Türk Diyabet Vakfı)

2.2.2. Epidemiyoloji

IDF'nun 2015 yılında yayınladığı diyabet atlasında dünya genelinde bozulmuş glikoz toleransı sıklığı %6,7 olarak belirtilmiştir. Bu oran yaklaşık 318 milyon kişinin prediyabetik olduğu 2040 yılında bu oranın 481 milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir (59). TURDEP-I çalışmasında Türkiye'de prediyabet prevalansı %6,7 iken TURDEP-II çalışmasında bu oran %30.4 olarak saptanmıştır (12,60).

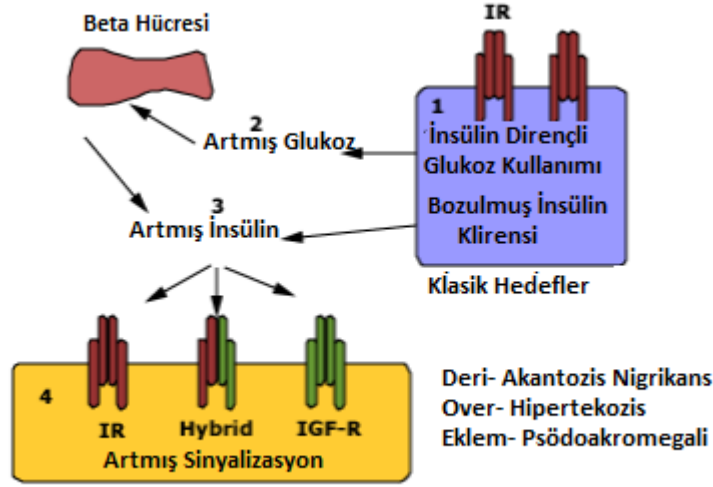
Diyabet İşbirliği Topluluğu'nun 2014 yılında yayınladığı Ulusal Diyabet İstatistik Raporu'na göre ABD'de nüfusun %37'sinde prediyabet saptanmıştır (61). Kuzey Amerika Kohortunun (NHANES) 2005-2006 verilerine göre nüfusun %34.62'si prediyabetik, %19.4'ü BAG, %5.4'ü BGT ve %9.8'inde ise bu iki durumun kombinasyonu olarak saptanmıştır (62).

Prediyabet sıklığının dünya çapında artmasının nedenleri arasında kentselleşmenin sonucu olarak diyet değişiklikleri (yüksek yağlı ve yüksek glisemik yüklü gıdalar), sedanter yaşam tarzı, obezitede artış sayılabilir. Yine stres kaynaklarının artması ve etnisitenin de rol oynaması olası sebepler arasında sayılabilir.

2.2.3. Prediyabet Patofizyolojisi

BAG ve BGT'nin patofizyolojik olarak temelde farklılıkları mevcuttur. BGT daha çok periferik insülin direnci ile ilişkili bulunmasına karşın BAG artmış glukoneojenez ile ilişkilidir. Kombine durumda hepatik ve ekstrahepatik insülin direnci ve artmış glukoneojenez mevcuttur.

İnsülin direnci normal insülin konsantrasyonlarına normalin altında biyolojik yanıt olarak tanımlanabilir. Klinik pratikte bu olay normal insülin düzeylerine normal olmayan glikoz yanıtı ile karşımıza çıkmaktadır (63). İnsülin direnci sıklıkla obezite zemininde saptansa da bir çok başka nedeni bulunmaktadır. Bunlar içerisinde Tip A insülin direnci sendromu olarak bilinen insülin reseptör mutasyonları primer neden iken stres ve enfeksiyon halinde salınan hormonlar (kortizol, katekolaminler, büyüme hormonu, glukagon), ilaçlar (glukokortikoidler, antiretroviral ajanlar, oral kontraseptifler), gebelik (plasental laktojen etkisi ile), inaktivite, immün sistem aracılıklı (anti insülin antikorlar ve tip B insülin direnci sendromu olarak bilinen insülin reseptörüne karşı antikor gelişmesi), açlık, üremi, siroz, ketoasidoz sekonder nedenler olarak sayılabilir (64). İnsülin direncinin klinik bulguları arasında glikoz metabolizma değişiklikleri (normal, BAG, BGT veya hipoglisemi), akantozis nigrikans, hipoglisemi, akantozis nigrikans, skin tag, alopesi, amenore, hirsutizm, kadınlarda infertilite, obezite, lipodistrofiler, pseudoakromegali sayılabilir. Bir çok vakada insülin direnci ile klinik bulgular arasındaki bağlantı net olarak açıklanamamıştır. Polikistik Over Sendromu (PKOS) için geliştirilen bir hipotazde yağ dokusu ve kaslarda oluşan insülin direnci nedeniyle oluşan hiperglisemi pankreasın beta hücrelerinden daha yüksek oranda insülin salınmasına yol açmaktadır. Artan insülin deri, over ve kıkırdak dokusunda insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri ve hibrit reseptörler (IGF-1 ve insülinin alt ünitelerinin birleşiminden oluşan) ile etkileşime girerek klinik bulgulara neden olmaktadır (65). (**Şekil 2.1**- İnsülin direncinin PKOS'lu hastalarda oluşturduğu klinik bulgular olası mekanizması)



Şekil 2.1-İnsülin Direncinin PKOS'lu Hastalarda Oluşturduğu Klinik Bulguların Olası Mekanizması; IR:İnsülin Reseptörü IGF-R:IGF-1 reseptörü (65-değiştirilerek alınmıştır)

BAG'nda izole ilk faz (erken faz) insülin salımında bozukluk mevcut iken BGT'nda hem ilk faz (geç faz) hemde ikinci faz salınım defekti mevcuttur (66). BGT'na sahip bireylerde diyabete progresyon daha yüksek oranda gözlenir. Kombine bozukluk görülen bireylerde risk iki kata kadar artmaktadır. BGT hem mikrovasküler hemde makrovasküler komplikasyonlar açısından BAG'na göre daha riskli bir klinik durumdur (67).

İnsülin direnci yanlış olarak prediyabet terimi yerine kullanılmaktadır ancak bazı sebeplerle patolojik olmayan insülin direnci de görülebilir. Obez olmayan, OGTT normal sınırlarda olan, esansiyel hipertansiyonu olan bireylerde %25 oranında insülin direnci görülebilir (68). Fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite) ve ilaç kullanımlarında da (kortikosteroidler, oral kontraseptifler, diüretikler) insülin direnci görülebilir (69).

2.2.4. Prediyabet Tanı ve Tarama Testleri

A1C düzeylerinin prediyabet tanı kriterlerine sonradan katılmış olmasına rağmen; bireysel değişkenliğin çok az olması (<%2) nedeniyle A1C 'nin tanıda değeri artmıştır (67). Ancak tanıda açlık plazma glikozu ve OGTT'den daha düşük

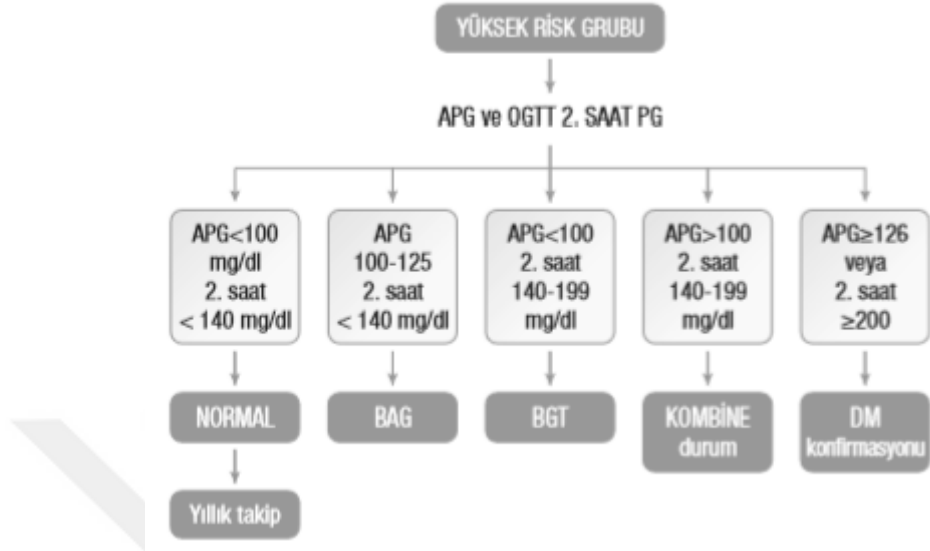
sensitiviteye sahip olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. 1988-2006 yılları arasında yapılan NHANES çalışmasında A1C kriterlerine uyarlandığında prediyabet tanısı alanların 1/3 ünün atlandığı saptanmıştır (70). TURDEP 2 çalışmasında açlık plazma glikozu ve OGTT baz alındığında prediyabet prevalansının %30.4 iken A1C baz alındığında %26.4'e düşmesi düşük sensitivitenin bir başka kanıtıdır (60).

PREDİYABET İÇİN	RİSK GRUPLARI
<i>45 Yaşından İtibaren</i>	<i>Yaş Grubundan Bağımsız VKI\geq25kg/m² ve aşağıdaki risk gruplarından birine mensup</i>
Obez/ kilolu (VKI \geq 25 kg/m ²)	1. dereceden bir veya 2. dereceden iki yakınında diyabet bulunanlar
Santral obezitesi olan bireyler (bel çevresi erkeklerde \geq 94 cm kadınlarda \geq 80 cm)	İri bebek doğuran (>4 kg) veya öncesinde gestasyonel diyabet tanısı almış kadınlar
	Hipertansif bireyler (>140/90 mm/Hg)
	Dislipidemisi olanlar (HDL<35mg/dL veya trigliserid >150 mg/dL)
	Polikistik over sendromu olan kadınlar
	İnsülin direnci ile ilgili kliniği veya bulguları olanlar (akantozis nigrikans, skin tag vb.)
	Aterosklerozu olanlar (koroner, periferik veya serebrovasküler)
	Düşük doğum ağırlığı ile doğanlar (<2,5 kg)
	Sedanter yaşam tarzı olan veya fiziksel aktivitesi düşük olanlar
	Şizofreni hastaları veya antipsikotik ilaç kullanımı olanlar
	Major depresyon tanısı almış bireyler
	Solid organ transplantasyonu yapılanlar
	Nanalkolik steatohepatiti olanlar
	Ürik asit yüksekliği olanlar
	Uyku apne sendromu olanlar
	Diyabet gelişim riski taşıyan ilaç kullanımı olanlar (kortikosteroidler, beta blokerler vb)

Tablo 2.7- Prediyabet İçin Yüksek Riskli Olan Bireyler (VKI:Vücut Kütle İndeksi)

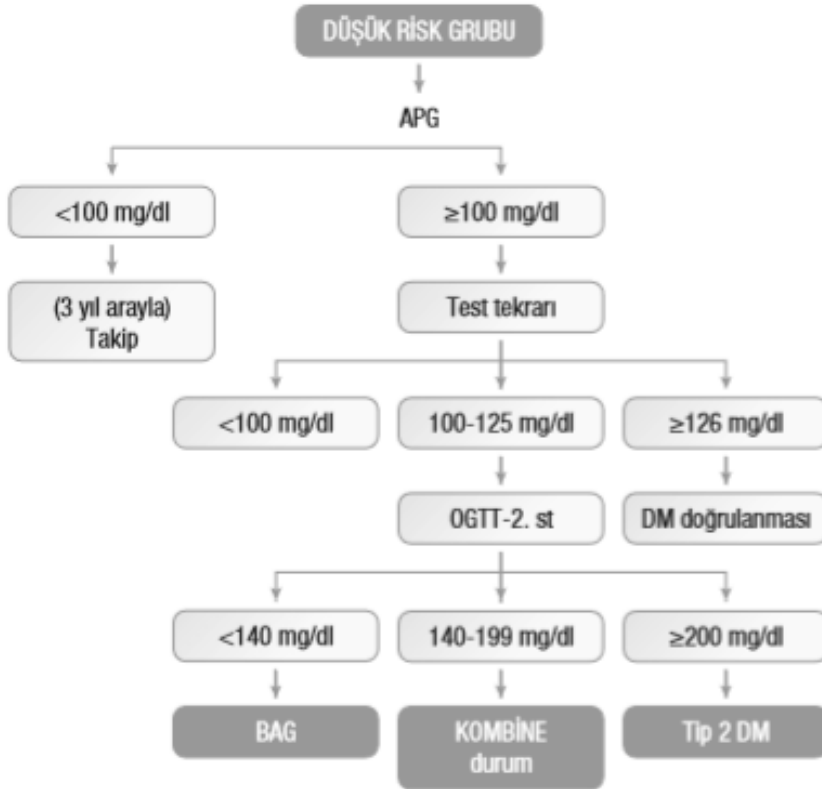
Prediyabet tanı ve taramasında kullanılacak testler TDV öncülüğünde yapılan Prediyabet Çalıştay'ında belirlenmiştir. Çalıştayda prediyabet taramasında en düşük maliyet ile en fazla hastayı yakalayabilme ve en iyi risk prediksiyonu baz alınmıştır. Hastaların farklı risk gruplarına ayrılması ve farklı risk gruplarında farklı algoritmalar kullanılması önerilmiştir. (**Tablo 2.7-** Prediyabet için yüksek

riskli olan bireyler) (Şema 2.3,2.4- Prediyabette Yüksek ve Düşük risk gruplarına göre tarama algoritması)



Şema 2.3- Prediyabet Riski Yüksek Bireylerde Tarama Algoritması

(APG:Açlık Plazma Glikozu BAG:Bozulmuş Açlık Glikozu BGT:Bozulmuş Glikoz Toleransı) (71)



Şema 2.4- Prediyabet Riski Düşük Bireylerde Tarama Algoritması (APG:Açlık Plazma Glikozu BAG:Bozulmuş Açlık Glikozu BGT:Bozulmuş Glikoz Toleransı) (71)

2.2.5. Prediyabet Sonuçları

Prediyabet kontrol altına alınmaz ise Tip 2 diyabetle sonuçlanır. Tip 2 diyabet gelişim riski incelendiğinde BAG ve BGT'nin 3-5 yıl içinde %25 oranında diyabete ilerleyebileceği gösterilmiştir (72). Kalan bireylerin %50'sinde glikoz toleransı aynı şekilde kalır, %25'i normale döner. Bu risk ilave klinik risk faktörü olan hastalarda (obezite, aile hikayesi vb) daha yüksektir. Kombine bozukluklarda (BAG ve BGT'nin bir arada olması) ise üç-beş yıl takip edilen hastalarda tip 2 diyabet gelişimi %33-36'ya ulaşan oranlarda saptanmıştır (73).

Tip 2 diyabet tanısı konulduğunda hastaların %10-40'ında komplikasyonlar saptanmaktadır. Bu durum prediyabetin sessiz bir dönem olmadığını, diyabetin taşıdığı sağlık risklerine sahip olduğunu göstermektedir. Bu dönem hem mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklar hem de bunların dışında başka sağlık risklerini de içeren bir dizi probleme yol açmaktadır.

Prediyabet ve Nefropati; Prediyabet, diyabetik nefropati için major bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Melsom ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada prediyabetinde diyabetin erken dönemlerine benzer şekilde, glomerüler filtrasyon artışı ve albuminüri gelişimi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (74). KBH diyabetik olgularda KVH riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Günümüzde diyabette uygulanan tedavi rejimleri ile KBH ve bununla ilişkili kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada yetersiz kaldığı göz önüne alındığında prediyabet evresinde nefropatiyi önlemeye yönelik girişimler ve erken dönem böbrek fonksiyonlarında değişimlerin (hiperfiltrasyon ve albuminüri) tedavisi KBH'na gidişi önemli ölçüde engelleyebilir.

Prediyabet ve Retinopati; Prediyabet ve retinopati ilişkisini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. 2012 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılan hastalarda %20.91 oranında non-proliferatif diyabetik retinopati saptanmıştır (75). ABD'de yapılan bir çalışmada ise yeni tanı alan 70 prediyabetik

hasta retinopati açısından incelendiğinde 24'ünde diyabetik retinopatinin tipik bulguları saptanmıştır (76).

Prediyabet ve Nöropati; Son yıllarda nöropatinin, prediyabet ve özellikle de BGT ile ilgili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Nöropatik ağrı ile bozulmuş glikoz regülasyonu arasında sıkı bir ilişki vardır. Farklı çalışmalarda nöropatisi olan hastalarda BGT'nin yüksek oranda bulunduğu; BGT'li olgularda %13-21 oranında nöropatik ağrı olduğu tespit edilmiştir (77). BGT olan bireyler otonomik fonksiyonlar açısından değerlendirildiğinde sağlıklı popülasyona oranla anlamlı yüksek otonomik fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (78,79).

Prediyabetlilerde, periferel nöropati oranı yapılan çalışmalarda %11-25 olarak saptanmıştır. Bir başka açıdan bakıldığında ise idiyopatik periferel nöropatili hastalarda da %25 ila %62 oranında prediyabet bulunmuştur (80).

Prediyabet ve Makrovasküler Komplikasyonlar; Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemiye maruz kalınması ile makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Prediyabetik dönemdeki hiperglisemik değerler de diyabette olduğu gibi aterosklerotik süreçlere neden olabilir. Yapılan kesitsel çalışmalarda da bu ilişki gösterilmiştir (81). Prediyabet ve kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirildiği bir metaanalizde APG>110 mg/dl olarak alınan izole BAG olan bireylerin değerlendirildiği 18 çalışmada KVH için riskin 0.65-2.5 arasında değiştiği, ortalama riskin 1,2 olduğu saptanmıştır. APG sınırının 100mg/dl olarak alındığı 8 çalışmada ise KVH riskinin 0.87-1.4 arasında arttığı, ortalama riskin 1.18 olduğu saptanmıştır. Kombine bozukluğa sahip bireylerin değerlendirildiği 5 çalışmada ise KVH risk artışı 1.1 olarak belirlenmiştir (82).

Prediyabetik hastalarda görülen bu KVH risk artışı (yaklaşık %20) sadece disglisemi ile açıklanamaz. Kan şekeri yüksekliğinin yanısıra prediyabete genellikle eşlik eden obezite, dislipidemi, hipertansiyon, proinflamatuvar ve protrombotik durum gibi metabolik sendrom bileşenlerinin de KVH riskinde artışa katkısı olabileceği düşünülmektedir (83). Yapılan bazı prospektif çalışmalarda obezite, kan basıncı, trigliserit, lipoprotein gibi bağımsız risk faktörlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra bile açlık ve tokluk hiperglisemisi ve A1C'nin KV mortalite için oldukça güçlü prediktörler olarak saptanmıştır (83).

Ayrıca prediyabetik hastaların çoğunda insülin direnci ve hiperinsülinemi birlikte bulunmaktadır. Bu iki durumdan herhangi birisinin varlığı da ateroskleroz açısından risk oluşturmaktadır. Bu açıdan bakıldığında prediyabetliklerde ateroskleroz riskinin artması beklenen bir sonuçtur.

Tokluk hiperglisemisinin kardiyovasküler mortalite ile arasında açlık hiperglisemisine oranla daha riskli olduğu saptanmıştır. DECODE çalışmasında açlık plazma glikozu değerlerinden bağımsız olarak BGT ile kardiyovasküler hastalık risk artışı ve mortalite artışı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (84). Prediyabet ile ilgili yapılan çalışmaların genelinde BGT'nin BAG'ndan makrovasküler komplikasyonlar için daha yüksek oranda öngördürücü olduğu belirtilmektedir (85).

Prediyabet ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH); Genel popülasyonda sık görülmesi ve siroza kadar ilerleyebilen karaciğer yetmezliği tablosu yaratabilmesi nedeniyle önemli bir tablodur. Nonalkolik steatohepatit (NASH) NAYKH'nın sadece bir evresidir (86). Alkol kullanmayan kişilerin karaciğerlerinde alkole bağlı yağlanmaya benzer şekilde histopatolojik değişiklikler görülmesi olarak tanımlanabilmektedir. NASH sıklıkla asemptomatik seyretmekte ve dünyada en sık görülen karaciğer hastalığı olarak kabul edilmektedir (87,88). NASH prevelansı yapılan bazı çalışmalarda genel popülasyonda % 46'ya varan oranda saptanırken diyabetik hastalarda bu oran % 74 düzeyindedir (89). Yapılan bir çalışmada NASH'li hastaların % 40-100'ün de obezite ve % 21-55'inde aşikar diyabet veya hipertrigliseridemi saptanmıştır (90). NASH ile insülin direnci arasında yakın bir ilişki vardır. Yapılan bir çalışmada standart 75 mg glikoz ile yapılan OGTT ile 60. dakika hiperglisemisi olan hastalarda; insülin direnci ile ilişkili olarak HbA1C değeri ve ultrasonografik olarak saptanabilen hepatosteatoz ile doğrusal bir ilişki saptanmıştır (91).

Prediyabet ve Polikistik Over Sendromu (PKOS); toplumda doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen en yaygın endokrin bozukluktur. PKOS kliniğinde menstrüel siklus bozuklukları, hiperandrojenizm, infertilite, obezite, glikoz metabolizma bozuklukları ve metabolik sendrom yer almaktadır. PKOS'lu kadınlarda VKI artışı ile birlikte glikoz metabolizma bozukluğu normal

popülasyondan 2 kat daha yüksek oranda ve daha erken yaşlarda görülür (92). Yapılan çalışmalarda özellikle obez PKOS'lu hastaların %30-40'ında BGT görüldüğü ve bu kadınların yaklaşık %10'unda 40 yaşlarda diyabet geliştiği saptanmıştır (93).

Prediyabet ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS); uyku sırasında gelişen üst solunum yolu obstrüksiyonuyla karakterize bir hastalıktır. Prediyabet prevalansı, (BAG ve/veya BGT); OSAS'lı hastalarda %20-67 oranlarında görülmektedir. Ayrıca bu ilişki; hem obezlerde hem de normal kilodaki bireylerde benzer olarak saptanmıştır (94).

2.2.6. PREDİYABET TEDAVİSİ

Prediyabette Nonfarmakolojik Tedavi

Prediyabette nonfarmakolojik tedaviyezersiz, medikal beslenme tedavisi ve diğer yaşam tarzı değişikliklerini (YTD) kapsamaktadır. Tedavideki temel hedef prediyabetten diyabet gelişimini engellemek, engellenemiyor ise diyabet gelişim süresini uzatmak ve oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmesidir.

Finnish Diabetes Prevention Study, Da Qing Study ve Diabetes Prevention Program (DPP) gibi çalışmalarda nonfarmakolojik tedavi alan prediyabetik hasta grubunda diyabet gelişiminin %58 ila %69 arasında değiştiği saptanmıştır (95,96). DPP çalışmasında metformin alan grupta diyabet gelişim riskinde %31'lik bir azalma saptanmasına karşın nonfarmakolojik tedavi alan grupta %58 risk azalması saptanmıştır (96). Yapılan başka çalışmalarda farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi kıyaslandığında nonfarmakolojik tedavinin daha uzun süreli etkileri olduğu gösterilmiştir (97-99). Prediyabet döneminde hastaya farmakolojik tedavi başlanması ile maliyet etkinlik, hastanın tedavi uyumu, tedavinin veriliş süresi gibi sorunlar yaratabileceğinden prediyabetik hastalarda nonfarmakolojik tedavi ön plana çıkmaktadır.

Nonfarmakolojik tedavi yöntemlerinin başarılı olması için hastanın farkındalığı ve motivasyonu çok önemlidir. Hastalara bu konuda eğitim verilmesi

önemli bir tedavi adımını oluşturmaktadır. YTD'nin benimsenmesi ve hayat boyu sürdürülmesi gereklidir.

Medikal beslenme tedavisinde hedef ideal kiloya ulaşmak ve bunu korumak olmalıdır. Kilo kaybı hedefleniyor ise günlük 500kcal/gün kalori kısıtlamasına gidilmelidir.

Diyet içeriğinin %50-60 kadarı kompleks karbonhidratlardan oluşmalıdır. Günlük yağ tüketimi kalorisinin en fazla %30-35 kadarını içermelidir. Doymuş yağlardan mümkün olduğunda uzak durulmalıdır. Alınan enerjinin %15-20'si protein kaynaklı olmalıdır. Proteinler daha çok bitkisel kaynaklardan sağlanmalıdır.

Diyette lif tüketimine özen gösterilmeli, tuz tüketimi 6gr/gün altında tutulmalıdır. Tatlandırıcı içeren gıdalar mümkün olduğunca tüketilmemelidir. Prediyabetik hastalarda alkol tüketimi önerilmez, ancak tüketileceği durumlarda kadınlarda 1 erkeklerde 2 birimden fazla tüketilmemesi önerilmektedir.

Hastanın egzersiz planı yapılmadan önce egzersize engel tıbbi durumu olup olmadığı gözden geçirilmelidir. Egzersizin sürekli olarak yapılabilir olmasına özen gösterilmelidir.

YTD ise şunları içermektedir;

- uyku düzeninin sağlanması
- hazır gıdalardan kaçınılması
- diyabetik/ diyet olarak sunulan gıdalardan kaçınılması
- paketli gıda tüketilmemesi
- ara öğün tüketilmesi
- sigara içilmemesi

Prediyabette Farmakolojik Tedavi

Prediyabetik hastalarda nonfarmakolojik tedavi uygulanamıyor veya 3-6 ay içinde nonfarmakolojik tedaviye cevap alınamıyor ise farmakolojik tedavi başlanması planlanmalıdır. Öncelikle nonfarmakolojik tedaviler önerilmekle beraber BAG ve BGTnin beraber bulunması, GDM öyküsü, VKI> 35kg/m²,

HbA1C >%6 olan hastalarda nonfarmakolojik tedaviye eş zamanlı farmakolojik tedavi başlanması düşünülmelidir.

Çeşitli çalışmalarda metformin, tiyazolidindionlar, akarboz, orlistat ve GLP-1 reseptör agonistlerinin diyabet gelişme riskini ve prediyabet prevalansını değişen oranlarda azalttığı gösterilmiştir (76,98,100-103).

Prediyabetik hastalarda uzun yıllardır kullanılan, ucuz, etkili ve güvenilirliği bilindiğinden ilk basamakta metformin tercih edilmelidir. Metformin DPP çalışmasında prediyabetik bireylerde YTD'den daha az etkin bulunmasına rağmen DPP ve DPPOS çalışmalarının 10 yıllık takiplerde maliyet etkin olabileceği görülmüştür (104). DPP çalışmasında, metformin VKİ ≥ 35 kg/m² ve yaşı <60 olan prediyabetli hastalarda YTD kadar etkili bulunmuş ancak >60 yaş hastalarda aynı etki görülememiştir (76). DPP çalışmasında, GDM öyküsü olan kadınlarda diyabet riskinde metformin ile YTD aynı ölçüde düşüş sağlamıştır ve 10 yıllık takip boyunca aynı etki gözlemlenmiştir (105,106). Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise tek başına YTD, metformin monoterapisi ve YTD ile eş zamanlı metformin tedavisi arasında diyabet gelişme riski açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (107). VKİ ≥ 35 kg/m² olup yaşı <60 olanlarda ucuz, etkili ve uzun dönemde güvenli olması nedeniyle ilk basamak tedavi olarak metformin tercih edilmelidir. Prediyabette metforminin günlük dozu 1000-1700 mg olup, etkin doz 1700 mg/gün'dür.

Tiyazolidindionların diyabetin önlenmesinde etkili oldukları bir çok çalışmada kanıtlanmıştır. DREAM çalışmasında rosiglitazon %60 (97), ACT-NOW çalışmasında ise pioglitazon %72 risk azaltımı sağlamıştır (99). IRIS çalışmasında ise pioglitazonun insülin direnci olan, iskemik inme veya GİA öyküsü olan hastalarda diyabet gelişimini %52 oranında azalttığı saptanmıştır (108). Buna verilere karşın IDPP-2 çalışmasında YTD ile pioglitazon arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (109). ADA 2016 kılavuzunda primer fizyolojik etkisi insülin duyarlılığını artıran ajan olarak sadece tiyazolidindionlar belirtilmektedir (110).

NASH veya kombine prediyabeti (BAG+BGT) olup, güçlü Tip 2 DM aile öyküsü, dislipidemi (TG yüksekliği, HDL düşüklüğü), hipertansiyon, PKOS ve

akantozis nigrikans gibi insülin direnci ile ilişkili klinik durum gibi diyabet risk faktörleri olanlarda pioglitazon başlangıç tedavisinde tercih edilebilir. Başlangıçta metformin tedavisinin etkili olmadığı prediyabetik olgularda bir engel yoksa ülkemizde bulunan glitazon olan pioglitazon tercih edilebilir. Pioglitazon başlangıç dozu 15 mg olarak başlanıp gereklilik halinde doz 30 mg'a arttırılabilir. Tek ajan metformin tedavisinin başarısız olduğu hastalarda düşük doz metformin ve pioglitazone kombinasyon tedavisi tercih edilebilir. CANOE çalışmasında düşük doz metformin ve rosiglitazon kombinasyonunda diyabet gelişim insidansında %66 azalma saptanmıştır (111).

Akarboz ile yapılan STOP-NIDDM çalışmasında prediyabetik bireylerde diyabet gelişim riskinde %25 azalma saptanmıştır. Bu çalışmada akarbozun özellikle 55 yaş üzerinde ve VKI<30 kg /m² olan hastalarda daha etkili olduğu saptanmıştır (98).

Farmakolojik tedavide ilaçların önleyici etkisi sadece ilaçların kullanıldığı süre ile sınırlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Bu tez çalışması 16.05.2018 tarihinde 346 karar numarası ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmış (Ek-1), Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

3.2. Hasta Seçimi ve Hasta Materyalleri

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2009-2014 yılları arasında OGTT yapılmış olan 18 yaş üzeri hastalar alınmıştır. Hastaların verileri Mart 2018'de değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri 18 yaşından büyük olmak ve 2009-2014 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde OGTT yapılmış olmasıdır.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri OGTT yapılan dönemde DM tanısına sahip olunmasıdır.

Hastaların hastanemizde yapılmış olan OGTT sonuçları, diğer biyokimyasal parametreleri (HbA1C, plazma glikoz düzeyleri ve yapılmış olan diğer OGTT'leri) ve antidiyabetik ilaç kullanımları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet ve kullandığı ilaçlar gibi demografik verileri hastaların elektronik ortamdaki dosyalarından tespit edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

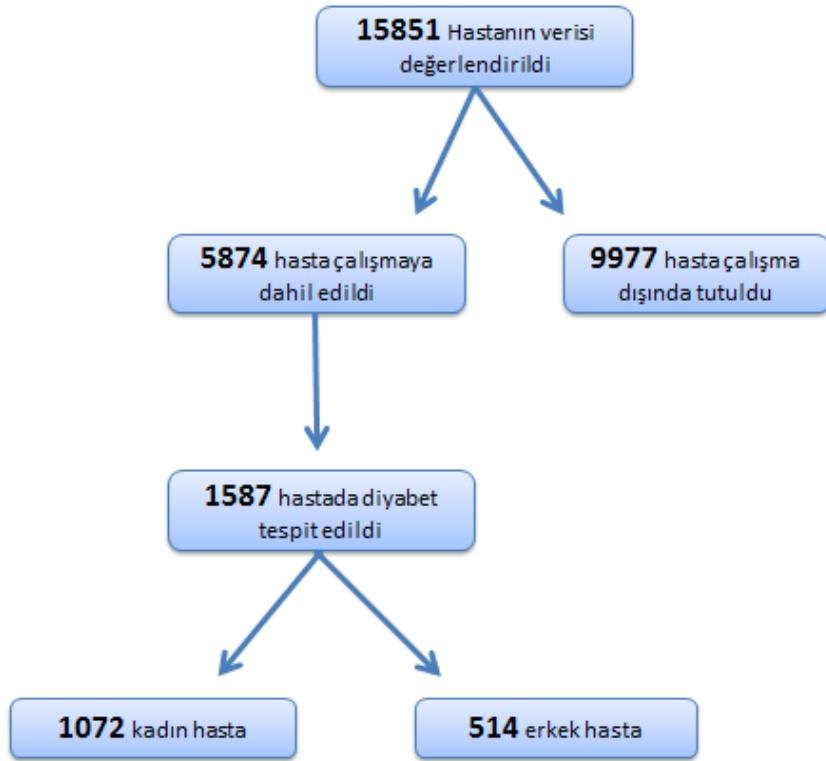
Tanımlayıcı parametrelerin özelliği ve dağılımına göre istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. Erken dönem OGTT 0.,1. ve 2. saat sonuçlarının sonrasında gelişen diyabet ile ilişkisi ROC Analizi ile incelenmiştir. Diyabet tanısı için geçen süre OGTT, yaş ve cinsiyet eşdeğişenleri için Cox regresyon analizi kullanılmıştır. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma

uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Sayısı

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2009-2014 yılları arasında herhangi bir nedenle OGTT yapılmış 15851 hasta alınmış olup OGTT verileri değerlendirildikten sonra 9977 hasta (öncesinde diyabet tanısı olması, yapılan OGTT ile diyabet tanısı alması, verilerin yeterli olmaması veya yineleyen OGTT gibi nedenler ile) çalışma dışında tutularak 5874 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. (Şema 4.1 – Çalışmanın hasta dağılımı)



Şema 4.1 –Çalışmanın Hasta Dağılımı

4.2. Diyabet Gelişme Oranı

Çalışmamıza dahil edilen 5874 hastanın 1587'sinde (%27) ortalama 6,7 yıl içerisinde diyabet geliştiği saptanmıştır. Hastalarda diyabet gelişme süresi açısından değerlendirildiğinde en erken 1 ay en geç de 108 ay içinde (medyan 36 ay) diyabet geliştiği belirenmiştir. Erkeklerde ve kadınlarda bu minimum ve maksimum süreler benzer olarak izlenmekle beraber kadın hastalarda bu süre medyan 37 ay, erkek hastalarda medyan 36 ay olarak saptanmıştır. Bazal OGTT sonrasında diyabet gelişim sürelerinin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Bazal OGTT Sonrasında Diyabet Gelişim Sürelerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Cinsiyet	Diyabet gelişim süresi medyan değer	Minimum	Maksimum
Kadın	37	1	108
Erkek	36	1	108

4.3. Yaş

Çalışmaya dahil edilen en genç hasta 20 yaşında en yaşlı hasta 95 yaşındadır. Hastalar 15 yaş aralığında incelenmiş olup ortalama yaş 52,6, medyan yaş 52 olarak saptanmıştır. Diyabet saptanan hastalarda en genç hasta tanı anında 19 yaşında en yaşlı hasta 88 yaşındadır. Diyabet tanısı alan hastaların ortalama yaşı tanı anında 56,1 olarak bulunmuştur. Diyabet saptanmayan hastalarda en genç hasta 20 en yaşlı hasta 94 yaşındadır. Medyan yaş değeri 52 olarak saptanmıştır. Yaş ile diyabet gelişimi arasındaki ilişki Cox regresyon analizi ile incelendiğinde p:0.001 olarak saptanmıştır. Diyabet saptanan ve saptanmayan hastaların yaş verileri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Diyabet Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Yaş Verileri

Diyabet	Katılımcı sayısı	Yaş medyan değeri	Minimum	Maksimum	p
Var	1587	59,5	19	88	0.001
Yok	4287	52	20	94	

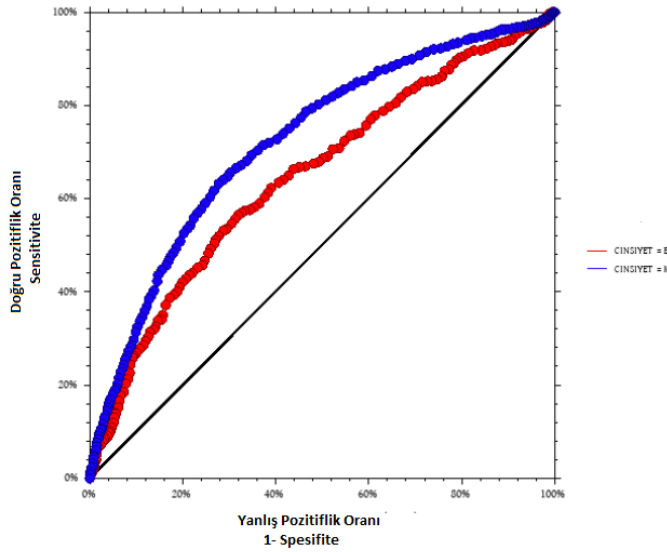
4.4. Cinsiyet

Tüm çalışmaya katılan 5874 hastanın 4300 (%73)'ü kadın, 1574 (%27)'ü

erkektir. Çalışmaya alınan 514 erkek hastada diyabet saptanmış olup kadın hastalarda bu sayı 1072 olarak saptanmıştır. Erkek hastalarda (%95 güven aralığında 0.61-0.67) ve kadın hastalarda (%95 güven aralığında 0.70-0.73) p değeri 0.001 olarak saptanmıştır. ROC eğrisinde analiz edildiğinde kadınlarda AUC 0.72 olarak saptanırken erkeklerde bu oran 0.64 düzeyinde tespit edilmiştir.(**Grafik4.1-** Diyabet gelişimi ve cinsiyet arasındaki ROC eğrisi) **Tablo 4.3.**'te cinsiyet ve diyabet ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Cinsiyet ve diyabet ilişkisi

Cinsiyet	Diyabet Var	Diyabet Yok	P
Kadın	1072 (%18,2)	3228 (%54,9)	0.001
Erkek	514 (%8,7)	1060 (%18,0)	



Grafik 4.1- Diyabet Gelişimi ve Cinsiyet Arasındaki İlişki ROC eğrisi

4.5. Diyabet Tanısı Konulan Yöntemler

Çalışmaya katılan 56 hasta ilerleyen yıllarda yapılan OGTT ile diyabet tanısı almıştır. Erkek hastalarda bu sayı 20, kadın hastalarda ise 36'dır. Tüm

katılımcılar arasında 583 (%36,7) hasta HbA1C ile diyabet tanısı almıştır. Erkeklerde 187 hasta ve kadınlarda 396 hastada HbA1C yüksekliği mevcuttur. İzole HbA1C yüksekliği ile diyabet tanısı alan hastaların sayısı 133 olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan hastalardan diyabet tanısı alan 514 erkek hastanın 460 (%89,4) tanesine ve 1072 kadın hastanın 983 (%91,6) tanesine antidiyabetik ilaç başlandığı ulusal veri sisteminden tespit edilmiştir. **Tablo 4.4'**de diyabet gelişimini göstermek için kullanılan testler ve oranları gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Diyabet Gelişimini Göstermek İçin Kullanılan Testler ve Oranları

Test	Hasta Sayısı	Oran (%)	Toplam Oran (%)
OGTT	10	0,6	0,6
HbA1C	133	8,3	8,9
OGTT+HbA1C	4	0,2	9,1
İLAÇ RAPORU	1001	63,0	72,1
OGTT+ İLAÇ RAPORU	21	1,3	73,4
HbA1C+İLAÇ RAPORU	398	25,0	98,4
OGTT+HbA1C+ İLAÇ RAPORU	20	1,26	100
TOPLAM	1587		100

4.6. Antidiyabetik İlaç Seçimleri

Diyabet tanısı alan 1157 hastaya tek ajan metformin tedavisi başlanmıştır. Çalışmaya katılan kadın hastaların 798 (%74,4) tanesine ve erkeklerin 359 (%69,8) tanesine sadece metformin tedavisi başlanmıştır olup 67 (%13) erkek hastanın metformin ve başka bir antidiyabetik ilaç (akarboz, pioglitazon, sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, insülin vb) raporu bulunurken, 32 (%6,2) hastanın metformin haricinde antidiyabetik ilaç raporu bulunmaktadır. Kadın

hastaların 113 (%10,5) tanesinde metformin ve başka bir antidiyabetik ilaç raporu bulunurken, 73 (%6,8) hastada metformin haricinde antidiyabetik ilaç raporu bulunmaktadır. Diğer yöntemler ile tanı alan 149 hastanın hiç bir antidiyabetik ilaç kullanım verilerine ulaşılamamıştır. **Tablo 4.5'**de antidiyabetik ilaçların cinsiyetlere göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.5- Antidiyabetik İlaçların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Antidiyabetik ilaç	Katılımcı sayısı	Kadın	Erkek
Metformin	1157	798(%74,4)	359(%69,8)
Metformin + diğer antidiyabetik ilaç	180	113(%11,5)	67(%13)
Diğer antidiyabetik ilaç	105	73(%6,8)	32(%6,2)

4.7. Ek tedavi ihtiyacı

Metformin ve diğer antidiyabetik ilaçlar ile diyabet regülasyonu sağlanamayan 188 hastada ek tedavi ihtiyacı doğmuş olup bu ihtiyacın oluştuğu süre en fazla 78 ay en az 1 ay olarak saptanmıştır. Ek tedavi ihtiyacı için medyan değer 26 ay olarak bulunmuştur. Cinsiyetler ayrı ayrı incelendiğinde 110 kadın hastada en erken 1 en geç 78 ay içinde ek tedavi ihtiyacı doğmuştur. Medyan süre 29 aydır. Erkek hastalarda ise 78 hastanın ek tedavi ihtiyacı en erken 1 en geç 64 ay içerisinde doğmuş olup medyan süre 29,5 aydır. Ek tedavi ihtiyacı olan hastaların ortalama yaşı 55 olarak saptanmıştır. Ek tedavi ihtiyacı gelişen hastaların %79,2'sinde 1. saat plazma glikoz düzeyi 179 mg/dl üzerinde saptanmıştır. **Tablo 4.6'**da cinsiyetlere göre ek tedavi başlanma süreleri gösterilmiştir.

Tablo 4.6- Cinsiyetlere Göre Ek Tedavi Başlanma Süreleri

Cinsiyet	Ek tedavi başlanan hasta sayısı	Medyan	Minimum	Maksimum
----------	---------------------------------	--------	---------	----------

Kadın	110	29	1	78
Erkek	78	29,5	1	64

4.8. OGTT Plazma Glikoz Değerleri

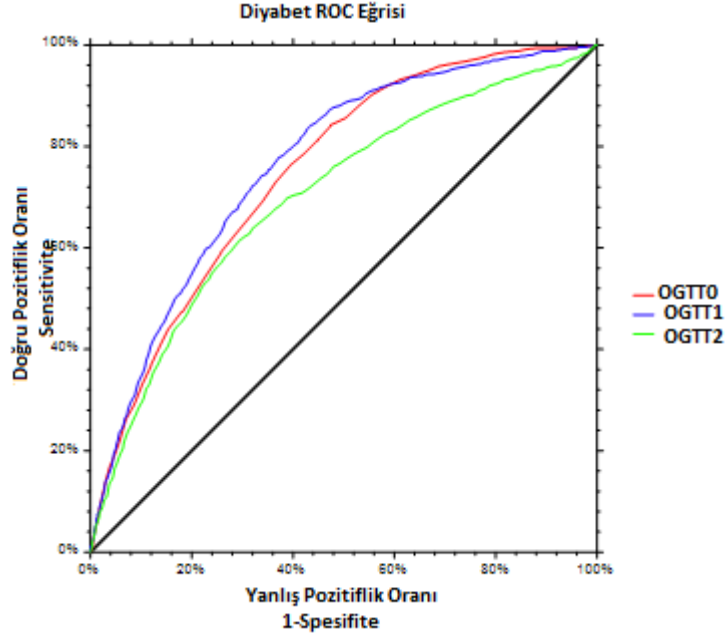
Tüm katılımcıların OGTT plazma glikoz değerleri saatler bazında incelendiğinde OGTT 0. saat için en yüksek değer 125 en düşük değer 51 olarak saptanmış olup medyan değer 99,2 olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların OGTT 1. saat değerlerinde en düşük değer 49 en yüksek değer 413 olarak saptanmıştır. Medyan değer 168,1 olarak bulunmuştur. OGTT 2. saat değerlerine bakıldığında ise en düşük değer 34 en yüksek değer 199 olarak saptanmıştır. Medyan değer 126 olarak saptanmıştır. **Tablo 4.7**'da OGTT saatlerine göre plazma glikoz değerleri ile ilgili veriler gösterilmiştir.

Tablo 4.7- OGTT Saatlerine Göre Plazma Glikoz Değerleri

OGTT	Plazma glikoz değeri medyan	Minimum	Maksimum	P
OGTT 0. saat	99,2	51	125	0.001
OGTT 1. saat	168,1	49	413	
OGTT 2. saat	126	34	199	

4.9. OGTT 1. Saat Plazma Glikoz Değerleri ve Diyabet Risk Prediksiyonu

OGTT 0. saat, 1. saat ve 2.saat plazma glikoz yüksekliği ile diyabet gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde OGTT 1. saat için eğri altında kalan alan (AUC) 0.76 olarak saptanmıştır. Bu değer OGTT 0. saat (0.75) ve OGTT 2. saat (0.69) ile kıyaslandığında değerler çok yakın olmasına rağmen anlamlılık teşkil etmektedir. İstatiksel analiz sonucunda OGTT 0. saat ile 1. saat birbirlerine çok yakın bulunmasına rağmen ikisi kendi arasında kıyaslandığında diyabet delişimi açısından OGTT 1. saatin daha yüksek prediksiyon oranına sahip olduğu (p değeri 0.02) saptanmıştır. **Grafik 4.2**'de OGTT saatleri ve diyabet gelişimi arasındaki ilişkiye ait ROC eğrisi görülmektedir.



Grafik 4.2- OGTT Saatleri ve Diyabet Gelişimi Arasındaki İlişki ROC Eğrisi

ROC analizinde bakıldığında sınır değer olarak sensitivite (0,70) ve spesifite (0,69) açısından en anlamlı değer 179 mg/dl olarak saptanmıştır. Youden index (0,406 baz alınarak yapılan değerlendirmelerde ise sınır değer 161mg/dl olarak saptanmıştır. Cinsiyetler ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise kadınlarda bu değer 160mg/dl erkeklerde 203mg/dl olarak bulunmuştur. (Tablo 4.7 ve 4.8 OGTT 1. saat plazma glikoz değeri için ROC analizleri)

Cutoff Value	Table Counts				Youden Index	Sens. + Spec.	Dist. to Corner	LR+	LR-	DOR (LR+/LR-)
	TPs A	FPs B	FNs C	TNs D						
≥ 156,00	1371	1994	215	2293	0,3993	1,3993	0,4845	1,8585	0,2534	7,3329
≥ 157,00	1362	1967	224	2320	0,3999	1,3999	0,4801	1,8716	0,2610	7,1715
≥ 158,00	1350	1931	236	2356	0,4008	1,4008	0,4744	1,8897	0,2708	6,9793
≥ 158,73	1343	1901	243	2386	0,4034	1,4034	0,4692	1,9096	0,2753	6,9368
≥ 159,00	1343	1900	243	2387	0,4036	1,4036	0,4689	1,9106	0,2752	6,9433
≥ 160,00	1335	1871	251	2416	0,4053	1,4053	0,4642	1,9287	0,2808	6,8680
≥ 161,00	1323	1834	263	2453	0,4064	1,4064	0,4588	1,9499	0,2898	6,7283
≥ 162,00	1307	1809	279	2478	0,4021	1,4021	0,4572	1,9529	0,3043	6,4170
≥ 163,00	1296	1782	290	2505	0,4015	1,4015	0,4541	1,9658	0,3129	6,2821
≥ 164,00	1280	1757	306	2530	0,3972	1,3972	0,4530	1,9692	0,3269	6,0233
≥ 165,00	1272	1727	314	2560	0,3992	1,3992	0,4489	1,9909	0,3315	6,0049
≥ 166,00	1263	1698	323	2589	0,4003	1,4003	0,4454	2,0106	0,3372	5,9620
≥ 167,00	1252	1663	334	2624	0,4015	1,4015	0,4414	2,0350	0,3441	5,9147
≥ 168,00	1240	1627	346	2660	0,4023	1,4023	0,4378	2,0601	0,3516	5,8592
≥ 169,00	1235	1595	351	2692	0,4066	1,4066	0,4329	2,0929	0,3524	5,9385
≥ 170,00	1220	1567	366	2720	0,4037	1,4037	0,4323	2,1045	0,3637	5,7860
≥ 171,00	1208	1540	378	2747	0,4024	1,4024	0,4311	2,1203	0,3719	5,7005
≥ 171,76	1195	1514	391	2773	0,4003	1,4003	0,4307	2,1335	0,3811	5,5978
≥ 172,00	1195	1513	391	2774	0,4005	1,4005	0,4305	2,1349	0,3810	5,6035
≥ 173,00	1183	1491	403	2796	0,3981	1,3981	0,4307	2,1447	0,3896	5,5048
≥ 174,00	1176	1452	410	2835	0,4028	1,4028	0,4261	2,1892	0,3909	5,6003
≥ 175,00	1165	1427	421	2860	0,4017	1,4017	0,4257	2,2067	0,3979	5,5461

Tablo 4.7- OGTT 1. Saat Plazma Glikoz Değeri İçin ROC Analizi- Youden İndekse Göre

Cutoff Value	Table Counts				TPR (Sens.)	TNR (Spec.)	PPV	Accuracy	TPR + TNR
	TPs A	FPs B	FNs C	TNs D					
≥ 161,00	1323	1834	263	2453	0,8342	0,5722	0,4191	0,6429	1,4064
≥ 162,00	1307	1809	279	2478	0,8241	0,5780	0,4194	0,6445	1,4021
≥ 163,00	1296	1782	290	2505	0,8172	0,5843	0,4211	0,6472	1,4015
≥ 164,00	1280	1757	306	2530	0,8071	0,5902	0,4215	0,6487	1,3972
≥ 165,00	1272	1727	314	2560	0,8020	0,5972	0,4241	0,6525	1,3992
≥ 166,00	1263	1698	323	2589	0,7963	0,6039	0,4265	0,6559	1,4003
≥ 167,00	1252	1663	334	2624	0,7894	0,6121	0,4295	0,6600	1,4015
≥ 168,00	1240	1627	346	2660	0,7818	0,6205	0,4325	0,6641	1,4023
≥ 169,00	1235	1595	351	2692	0,7787	0,6279	0,4364	0,6687	1,4066
≥ 170,00	1220	1567	366	2720	0,7692	0,6345	0,4377	0,6709	1,4037
≥ 171,00	1208	1540	378	2747	0,7617	0,6408	0,4396	0,6734	1,4024
≥ 171,76	1195	1514	391	2773	0,7535	0,6468	0,4411	0,6756	1,4003
≥ 172,00	1195	1513	391	2774	0,7535	0,6471	0,4413	0,6758	1,4005
≥ 173,00	1183	1491	403	2796	0,7459	0,6522	0,4424	0,6775	1,3981
≥ 174,00	1176	1452	410	2835	0,7415	0,6613	0,4475	0,6830	1,4028
≥ 175,00	1165	1427	421	2860	0,7346	0,6671	0,4495	0,6853	1,4017
≥ 176,00	1153	1396	433	2891	0,7270	0,6744	0,4523	0,6886	1,4014
≥ 177,00	1145	1374	441	2913	0,7219	0,6795	0,4545	0,6910	1,4014
≥ 178,00	1129	1349	457	2938	0,7119	0,6853	0,4556	0,6925	1,3972
≥ 179,00	1121	1320	465	2967	0,7068	0,6921	0,4592	0,6961	1,3989
≥ 180,00	1104	1293	482	2994	0,6961	0,6984	0,4606	0,6978	1,3945
≥ 180,46	1087	1262	499	3025	0,6854	0,7056	0,4628	0,7002	1,3910
≥ 181,00	1087	1261	499	3026	0,6854	0,7059	0,4629	0,7003	1,3912

Tablo 4.8- OGTT 1. Saat Plazma Glikoz Değeri İçin ROC Analizi-Sensitivite ve Spesiviteye Göre

5. TARTIŞMA

DM dünya çapında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda dünya çapında olduğu gibi ülkemizde de prevalansı artış eğilimindedir (11,12). OGTT prediyabet ve diyabet tanılarının konulması için yüksek sensitiviteye sahip olması nedeniyle değerli bir tanı metodudur. OGTT 2. saat dünya genelinde tanı testi olarak kullanılmasına rağmen 1. saat ölçümleri rutinde yapılmamaktadır.

2009 yılında yapılan bir çalışmada 1. saat plazma glikozu yüksekliğinin normal, BAG, BGT ve kombine bozukluğu olan bireylerde gelecekte diyabet gelişimi açısından yüksek öngördürücülüğe sahip olduğu belirtilmiştir (10). Sonrasında yapılan pek çok çalışmada OGTT 1. saat plazma glikoz yüksekliğinin gelecekte diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu ve 2. saat plazma glikoz yüksekliğinden daha öngördürücü olduğu saptanmıştır (9,10,112-116). İsrail’de yapılan 24 yıllık prospektif bir çalışmada katılımcılarda BGT bulunması halinde bu riskin daha yüksek olduğu saptanmış (116). Ancak Amerika’da yapılan bir çalışmada araştırmacılar diğer çalışmaların aksine gelecekte diyabet gelişim riskini ön görmede 1. saat ve 2. saat plazma glikoz düzeylerinin eşit güçte olduğunu sonucuna varmışlar (118).

2007 yılında yapılan 1551 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 1. saat glikoz yüksekliğinin insulin sekresyonu/insulin rezistansı indeksi ile kıyaslandığında gelecekte Tip 2 diyabet gelişimi açısından eşit öngördürücü olduğu saptanmıştır (112). Buna karşın 2016 yılında yayımlanan Japonya merkezli bir çalışmada 1. saat plazma glikoz yüksekliği ve gelecekte diyabet gelişmesi arasındaki ilişkinin insulin salınımı ve aktivitesinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (117). 1. saat glikoz yüksekliği ve insulin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada ise 1. saat plazma glikoz yüksekliğinin (eşik değer ≥ 161 mg/dl) total insulin sekresyonu, beta hücre duyarlılığı ile daha yakın ilişkili olduğu saptanmış. 1. saat glikoz yüksekliği olan katılımcıların daha yüksek bel çevresi, yüksek VKI, düşük insulin duyarlılığı, açlık glikozunda yükseklik ve daha yüksek insulin sekresyonu olduğu saptanmış (119).

Çalışmaların büyük bir kısmında (112-114,116,117) 1. saat plazma glikoz değeri için sınır değer 155 mg/dl olarak alınmasına karşın Güney Kore’de yapılan

12 yıllık toplum bazlı bir çalışmada 144 mg/dl üzerindeki değerler artmış diyabet riski ile ilişkili görülmüştür. Araştırmacılar Avrupada yapılan diğer çalışmalar ile kesim değeri arasındaki farkın nedeninin Korelilerin Kafkas ırkından daha düşük seviyede beta hücre rezervine sahip olmaları olduğunu belirtmişler (115). Avrupa merkezli 2 kohort çalışmasında ise eşik değerler ≥ 152 mg/dl ve ≥ 160 mg/dl olarak saptanmış (9).

1. saat plazma glikoz yüksekliği diyabet için ön gördürücü olduğu kadar kardiyovasküler mortalite açısından da anlamlı bulunmuştur. 2011 yılında yayımlanan bir çalışmada tedavi edilmemiş hipertansif hastalarda 1. saat plazma glikoz yüksekliğinin sol ventrikül hipertrofi gelişimine etkisi değerlendirilmiş. 1. Saat glikoz yüksekliği olan bireylerde BGT ve diyabet ile benzer oranlarda sol ventrikül hipertrofisi geliştiği saptanmış (120). İsrail de yapılan 24 yıllık uzun dönem kohortun sonuçlarında 1. saat glikoz yüksekliği olan bireylerin daha kötü kardiyovasküler profile ve daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu saptanmış (121). Avrupa merkezli bir çalışmada ise 1. Saat glikoz yüksekliğine sahip olan grupta KAH, retinopati, periferik arter hastalığı ve bunların sonucunda mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmış (113).

Çalışmamıza 18 yaş üzerinde diyabeti olmayan 5874 hasta alınmış olup bu sayı pek çok çalışmanın üstünde yer almaktadır. Hastaların 1587'sinde (%27) ortalama altı yıllık takip sonucunda diyabet geliştiği tespit edilmiştir. Çalışmamızın diyabet gelişim oranı bir çok çalışmadan daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç ülkemizde diyabetin katlanarak artan hızını gözler önüne sermektedir. Daha uzun gözlem sürelerine sahip olunan çalışmalarda (9) diyabet gelişim oranının yüksekliği de göz önüne alınır ise diyabetin ülkemiz açısından geldiği sonuç çok daha çarpıcı hale gelmektedir.

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 52,6 olarak saptanmış olup bu oran diğer çalışmalarla (9,113,116,118) kıyasla daha yaşlı bir popülasyonu temsil etmektedir. Bu diyabet gelişim oranının bu çalışmalardan daha yüksek saptanmasının nedeni olabilir. Cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde çalışmaya alınan hastaların 4300'ü kadın cinsiyete sahipti ve kadınlarda diyabet gelişim oranı yapılan analizlerde daha yüksek oranda saptandı.

Katılımcıların diyabet gelişimleri hastane bilgi sistemde yer alan güncel OGTT ve HbA1C sonuçları ile ulusal veri sisteminden ulaşılan antidiyabetik ilaç kullanımlarının taranması ile belirlendi. Hastaların bazal OGTT sonrasında takiplerine başka merkezlerde devam etmesi durumunda diyabet tanıları ulusal veri sisteminden ulaşılan antidiyabetik ilaç kullanımlarından yola çıkılarak netleştirildi. Ancak prediyabetik hasta gruplarına da antidiyabetik ilaç başlanmış olabileceğinden ulaşılan bu antidiyabetik ilaç kullanma oranları çalışmamızın güvenilirliği konusunda çekinceler yaratmaktadır. Diyabet tanısı alan hastaların %9'unun antidiyabetik ilaç kullanım verilerinin olmaması ülkemizde diyabet takibinin daha sıkı bir şekilde yapılması gerekliliği açısından önemli bir veridir.

Antidiyabetik ilaç tercihlerinin alt grupları incelendiğinde kadınlarda %74,4 erkeklerde %69,8 oranında metformin ilk sıra tercih edilen ilaç olarak halen güncelliğini korumaktadır. Başlangıç tedavisinde kombine ilaç kullanma gerekliliği kadınlarda %11,5 erkeklerde %13 düzeyinde saptanmıştır. 1. basamak tedavilerden sonra ek tedavi ihtiyacı 188 hastada gelişmiş olup ortalama 29 ayda ek tedavi gerekliliği doğmuştur. Bu veriler bize kombine tedavi başlanan ve ek tedavi ihtiyacı olan hastaların diyabet ve komplikasyonları için yakından değerlendirilmesi konusunda ön gördürücüdür.

Ek antidiyabetik ilaç ihtiyacı olan hastaların 149'unun (%79,2) 1. saat plazma glikoz düzeyi 179 mg/dl üzerinde saptanmıştır. Bu veri bize 1. saat plazma glikoz düzeyinin diyabet gelişim riskinin yanı sıra diyabetin seyrini de öngördürebileceğini göstermektedir.

Çalışmamız sonucunda 1. saat plazma glikoz düzeyi diğer çalışmalarda olduğu gibi sensitivite ve spesifite baz alınarak değerlendirildiğinde 179 mg/dl üzerinde olan bireylerin diyabet gelişimi açısından yüksek riskli oldukları saptanmıştır. Önceki çalışmalar (9,112-117) ile olan sınır değer farklılığı etnisite, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve obezite ile daha detaylı açıklanabilir ancak çalışmamızda antropometrik ölçümler ve yaşam tarzı açısından veriler bulunmadığından bu veriyi açıklama açısından kısıtlı kalınmaktadır.

OGTT 1. saat sınır değeri için cinsiyetler ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise kadınlarda bu değer 160mg/dl erkeklerde 203mg/dl olarak bulunmuştur. Bu

veri çalışmamıza dahil edilen hastalarda kadın hastaların yoğunlukta olması ve pratikte erkek hastalarda yüksek şüphe olduğunda OGTT yapılması alışkanlığı ile açıklanabilir.

Dünya çapında bir çok sağlık kuruluşu diyabetin önlenmesi açısından programlar yürütmektedir (95,104,107). Ancak son yıllarda artan obezite, sedanter yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri nedeniyle diyabetin önümüzdeki yıllarda daha da artan sorunlara neden olabileceği öngörülmektedir. Diyabet açısından yüksek riskli grupların belirlenmesi, bu grupların belirli aralıklar ile taranması ve gerekli olan durumlarda tedavi edilmeleri diyabet gelişimini engelleyebilmekte veya gelişim hızını yavaşlatabilmektedir.



6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmamızda istatistiksel olarak baktığımız zaman OGTT 1. saat plazma glikoz yüksekliğinin gelecekte diyabet gelişimini öngördüğü saptanmıştır.
- 2) 1. saat plazma glikoz değeri ≥ 179 mg/dl olarak alındığında bu öngördürücülün yüksek olduğu belirlenmiştir.
- 3) Kadınlarda diyabet gelişim oranı erkeklerden yüksek olarak saptanmıştır.
- 4) Çalışma popülasyonunda diyabet saptanan hastalarda antidiyabetik ilaç kullanımları açısından değerlendirildiğinde tek ajan metforminin diğer antidiyabetik ilaçlardan daha yüksek oranda tercih edildiği saptanmıştır.
- 5) Diyabet saptanan hastaların bir kısmında ortalama 29 ay içerisinde ek antidiyabetik ilaç ihtiyacı gelişmiştir. Bu hastaların büyük kısmında (%79,2) 1. saat plazma glikoz yüksekliği belirlenen sınır değer üzerinde saptanmıştır.

7. ÖZET

Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)'yle diyabet tanısı konmayan hastalarda elde edilen glikoz değerleri diyabet gelişme riskini belirler mi?

Diabetes Mellitus dünya çapında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda dünya çapında olduğu gibi ülkemizde de prevalansı artış eğilimindedir. OGTT diyabet tanısında yüksek sensitiviteye sahip bir tanı methodudur. OGTT 2. saat dünya genelinde tanı testi olarak kullanılmasına rağmen 1. saat ölçümleri rutinde yapılmamaktadır. Bu çalışmanın amacı diyabeti olmayan hastaların başlangıç OGTTleri baz alınarak diyabet öngördürücülüğünün belirlenmesidir.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde herhangi bir nedenle OGTT yapılan 18 yaşından büyük hastalar alınmıştır. Araştırmaya alınan toplam hasta sayısı 5874'tür. Çalışmadan çıkarılma kriteri olarak OGTT yapıldığı dönemde diyabet saptanmasıdır. Bu hastalarda diyabet gelişiminin yanı sıra yaş, diyabet tanısı tespit edilme yöntemi, antidiyabetik ilaç kullanımı ve ek tedavi gereksinimi incelenmiştir.

Çalışmamızda yer alan 5874 hastanın 1587'sinde (%27) diyabet saptanmıştır. Diyabet saptanan 1587 hastanın 1072 tanesi kadın, 514 tanesi erkektir. Diyabet tanısı alan hastaların bazal OGTTlerinde 1. saat plazma glikoz düzeyi yüksekliği gelecekte diyabet gelişimi açısından açlık plazma glikozu ve 2. saat plazma glikoz yüksekliğinden daha ön gördürücü olarak saptanmıştır (AUC:0.76). 1.saat plazma glikoz sınır değeri olarak 161mg/dl belirlenmiştir.

Diyabet tanısı alanlarda ilk sıra tedavide en sık metformin tercih edildiği (%72,9), 188 hastada ek tedavi ihtiyacı geliştiği saptanmıştır. Ek tedavi ihtiyacı gelişen hastaların %79,2'sinde 1. saat plazma glikoz değeri ≥ 179 mg/dl saptanmıştır. Bu veri bize 1. saat plazma glikoz yüksekliğinin diyabet gelişimini öngördürmesinin yanısıra diyabetin seyri açısından da öngördürücüdür.

Sonuç olarak araştırmamızda OGTT 1. saat plazma glikoz düzeyinin ≥ 179 mg/dl olmasının gelecekte diyabet gelişimini ön gördürmede anlamlı olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda bu değerin gelecekte diyabetin seyri konusunda da fikir verebileceği anlaşılmıştır.

Tip 2 diyabet gerekli önlemler alınır ise önlenabilir bir hastalıktır. Hastalık riski olan bireylerin önceden belirlenmesi çeşitli tedavi yaklaşımları ile gelecekte karşılaşılabilecek morbiditeler ve mortalitelerin önüne geçilebilir ve ülkeleri yüksek düzeydeki tedavi masraflarından koruyabilir. 1. saat plazma glikoz yüksekliği bu anlamda değerli bir parameter olup günlük pratikte kullanılması ile diyabet riski taşıyan bireyler daha erken tespit edilebilir ve diyabet gelişimi engellenebilir.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, OGTT, 1. saat plazma glikozu

8. ABSTRACT

Does the glucose levels in Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) determine the risk of developing diabetes patients who are not diagnosed with diabetes in basal OGTT?

Diabetes Mellitus is an important cause of morbidity and mortality worldwide. In recent years, its prevalence has been increasing in our country as well as in the world. OGTT is a diagnostic method with high sensitivity in the diagnosis of diabetes. Although OGTT 2. hour plasma glucose level is used as a diagnostic test in the world, the first hour measurements are not performed in the routine. The aim of this study was to determine the diabetes predictors based on the initial OGTT of patients without diabetes.

Patients older than 18 years of age who had undergone OGTT were included in the study for any reason at Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital. The exclusion criterion is the diagnosis of diabetes when OGTT is performed. . The total number of patients included in the study was 5874. In addition to the development of diabetes, age, diagnosis of diabetes, the use of antidiabetic drugs and the need for additional treatment were investigated in these patients.

In our study 1587 (%27) patient have been diagnosed with diabetes. Of 1587 patients with diabetes, 1072 were female and 514 were male. In the basal OGTTs of patients diagnosed with diabetes, the plasma glucose level at the 1st hour was found to be more predictive of fasting plasma glucose and the 2nd hour plasma glucose elevation in terms of diabetes development in the future (AUC: 0,76). At the 1st hour plasma glucose limit value was determined as 179 mg / dl.

It was determined that metformin was the most preferred treatment in patients diagnosed with diabetes (72.9%), and additional treatment was needed in

188 patients. In 79,2% of patients who needed additional treatment, 1 hour plasma glucose value was ≥ 179 mg / dl. This data is predictive of the prognosis of diabetes as well as predicting the development of diabetes at the 1st hour of plasma glucose.

In conclusion, in our study, OGTT 1 hour plasma glucose level ≥ 179 mg / dl was woluble to be significant in predicting the development of diabetes in the future. It is also understood that this value may give an idea about the course of diabetes in the future.

Type 2 diabetes is a preventable disease if necessary precautions are taken. Predetermination of patients at risk of disease can prevent future morbidity and mortality with various treatment approaches. This protect countries from high-level treatment costs. At the 1 st hour of plasma glucose is a valuable parameter in this sense, and the use of it in daily practice can be detected earlier in individuals with diabetes risk and may prevent the development of diabetes.

Key words: Diabetes Mellitus, OGTT, one hour postload plasma glucose

9. KAYNAKLAR

- 1-NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4*4 million participants. *Lancet* 2016; 6736(16)00618-8
- 2- Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The economic costs of type 2 diabetes: A global systematic review. *PharmacoEconomics*. 2015; 33(8): 811–31
- 3- IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, International Diabetes Federation; 2013
- 4- WHO Mortality Database [online database]. Geneva: World Health Organization;(http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath_query/, accessed 12 January 2016)
- 5- International Diabetes Federation Diabetes Atlas Eight Edition 2017 pg:9
- 6- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–97.
- 7- WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva,1999 WHO/NCD/NCS/99.2
- 8-2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Diabetes Care 2018 Jan;41(Suppl 1): S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002
- 9-Alyass A, Almgren P, Akerlund M, Dushoff J, Isomaa B, Nilsson P, Tuomi T, Lyssenko V, Groop L, Meyre D; Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts.*Diabetologia* January 2015, Volume 58, Issue 1, pp 87–97
- 10-Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA, Groop L;Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care*. 2009 Feb;32(2):281-6. doi:10.2337/dc08-1264. Epub 2008 Nov 18.

- 11- WHO Global Report on Diabetes 2016, S: 25-27
- 12- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-180
- 13- Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care.* 2014;37(1):9-16. doi:10.2337/dc13-2112
- 14- de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study *Diabetologia.* 1999; 42: 926-931
- 15- Patrick W. Sullivan, PHD, Elaine H. Morrato, MPH, Vahram Ghushchyan, MS, Holly R. Wyatt, MD and James O. Hill, PHD Obesity, Inactivity, and the Prevalence of Diabetes and Diabetes-Related Cardiovascular Comorbidities in the U.S., 2000–2002 *Diabetes Care* 2005 Jul; 28(7): 1599-1603
- 16- H. Beck-Nielsen and Groop LC Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1994 Nov; 94(5): 1714–1721
- 17- Kahn CR Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes.
- 18- Robertson RP, Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis. *J Lab Clin Med.* 1995 May;125(5):560
- 19- DeFronzo RA, Ferrannini E Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14(3):173

- 20- Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350(7):664
- 21- Bennett, PH. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus, Rifkin, H, Porte, D Jr (Eds), Elsevier, New York 1990. p.363
- 22- Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care.* 1996;19(8):827.
- 23- Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia.* 1981;20(2):87
- 24- Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widén E, Schalin C, Groop L Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1989;321(6):337
- 25- Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, Tierney EF, Rios-Burrows N, Mokdad AH, Ford ES, Imperatore G, Narayan KM The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):945
- 26- DeFronzo RA, Ferrannini E Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14(3):173
- 27- Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(5):917
- 28- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793
- 29- Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, Ravussin E, Stephens JM, Dixit VD The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17(2):179. Epub 2011 Jan 9

- 30- Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, Folsom AR, Heiss G, Atherosclerosis Risk in Communities Study
Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003;52(7):1799
- 31-Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327
- 32-Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA
High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):455
- 33-de Rekeneire N, Peila R, Ding J, Colbert LH, Visser M, Shorr RI, Kritchevsky SB, Kuller LH, Strotmeyer ES, Schwartz AV, Vellas B, Harris TB Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1902
- 34- Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:258S.
- 35- Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S
Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011;305(24):2525
- 36- Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, Howard BV, Ravussin E A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia*. 1995;38(10):1213.
- 37- Boden G, Chen X Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*. 1995;96(3):1261
- 38- TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Klavuzu 2018; syf 119
- 39- Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-

diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36

40- Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:543-50

41- Bacci S, Vilella M, Vilella A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *Eur J Endocrinol* 2002;147:649-54

42- ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:233.

43- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560.

44- The VA Diabetes Trial. In ADA, 68th annual meeting. 2008

45- d-Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93

46- Zhang X et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*, 2010. 304 (6): p. 649-56

47- Taş A, Erdem Ü, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gülhane Tıp Dergisi*, 2005. 47: p. 164-174

48- Bai XL et al. [A cross-sectional study of moderate or severe visual impairment and blindness in residents with type 2 diabetes living in Xinjing Town, Shanghai]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2016. 52 (11): p. 825-830.

49- Kahn, H.A. and R. Hiller, Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1974. 78 (1): p. 58-67

- 50- Nathan DM. Understanding the long-term benefits and dangers of intensive therapy of diabetes. *Arch Intern Med* 2012; 172:769
- 51- Süleymanlar G, Seyahi N, Altıparmak MR, Serdengeçti K. Current status of renal replacement therapy in Turkey: A summary of Turkish society of Nephrology 2009 Annual registry report. *Turk Neph Dial Transpl* 2011; 20 (1): 1-6
- 52- TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Klavuzu 2018; syf 100-101
- 53- American Diabetes Association Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: 11-14
- 54- Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-2290.
- 55- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665-1673.
- 56- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):800-811.
- 57- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al: For the Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364 (9), 829-841
- 58- Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic Criteria in Europe. *Diabetes Metab*. 2000 Sep; 26 (4): 282-6.
- 59- IDF Diabetes Atlas Seventh Edition 2015
- 60- Satman I, Yilmaz T, Sengül A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6
- 61- a-CDC national diabetes statistics report 2014

- 62- Karve A, Hayvard RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults
Diabetes Care 2010; 33; 2355-2359
- 63-Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. N Engl J Med 1991; 325:938.
- 64-Semple RK, Savage DB, Cochran EK, et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance. Endocr Rev 2011; 32:498.
- 65:Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. Adv Endocrinol Metab 1995; 6:193 'dan uyarlanmıştır.
- 66- Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? Diabetologia. 2009 Sep; 52 (9): 1714-23
- 67- Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016, 19: 394-399
- 68- Lind, L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. J Hypertension 1995; 13: 1457-62 36
- 69- Kashyap SR, DeFronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. Diabetes Vasc Dis Res 2007; 4: 13-19 37
- 70- The Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes Mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375: 2215-2222
- 71- Türkiye Diyabet Vakfı Prediyabet Çalışma Grubu Prediyabet Klavuzu 2017: syf 18-19

- 72- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B, American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diab Care*. 2007; 30 (3): 753
- 73- Weber MB, Ranjani H, Staimez LR, Anjana RM, Ali MK, Narayan KM, Mohan V. The Stepwise Approach to Diabetes Prevention: Results From the D-CLIP Randomized Controlled Trial. *Diab Care*. 2016; 39 (10): 1760-7
- 74- Melsom T, Schei J, Stefansson VTN, Solbu MD, Jenssen TG, Mathisen UD et al. Prediabetes and risk of glomerular hyperfiltration and albuminuria in the general nondiabetic population: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67 (6): 841-850
- 75- Chen X et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in Chongqing pre-diabetes patients. *Eye (Lond)*, 2012. 26 (6): p. 816-20
- 76- Knowler WC et al., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002. 346 (6): p. 393-403
- 77- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Fieldman EL, Freeman R et al. Diabetic neuropathies. *Diab Care* 2005; 28 (4): 956-62
- 78- Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, Yitmen I, Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 563-9
- 79- Hsu WC, Yen AM, Liou HH, Wang HC, Chen TH. Prevalence and risk factors of somatic and autonomic neuropathy in prediabetic and diabetic patients. *euroepidemiology* 2009; 33: 344-9
- 80- Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP: Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006; 63: 1075-9
- 81- Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J*. 2007; 153 (4): 552-8

- 82- Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (13): 1310-7
- 83- Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am.* 2011; 95 (2): 327-39
- 84- DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001; 161 (3): 397-405
- 85- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol.* 2011; 108 (3 Suppl): 3B-24B
- 86- Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RTL. Nonalcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust* 2000; 173: 476-479
- 87- Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012;61: 409-15
- 88- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 112-7
- 89- Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1139-44
- 90- Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-2009
- 91- Ertek S, Cicero A, Erdoğan G. Factors Related with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Normolipidemic Patients with 1-Hour Hyperglycemia *Türk Jem* 2012; 16: 85-8

- 92- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800
- 93- Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 946-51
- 94- Seicean S, Kirchner H. L, Gottlieb D. J, Punjabi N. M, Resnick H, Sanders M, Budhiraja R, Singer M, Redline S. Sleep disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1001-1006
- 95- Koivusalo SB et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008 May 24; 371 (9626): 1783-9
- 96-Li G et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2012 Jun 16; 379 (9833): 2243-51
- 97- Davidson MB. Clinical implications of the DREAM Study. *Diabetes Care*. 2007 Feb; 30 (2): 418-20.
- 98- Chiasson JL et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15; 359 (9323): 2072-7.
- 99- DeFronzo RA et al., Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocr Disord*. 2009 Jul 29;9:17. doi: 10.1186/1472-6823-9-17
- 100- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic b-cell function anprevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796-803.
- 101- Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368: 1096-105.

- 102- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27: 155:61
- 103- Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009 Nov 7; 374 (9701): 1606
- 104- Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of theDPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012; 35: 723-30
- 105- Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4774-79
- 106- Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1646-53
- 107- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indiansubjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006 Feb; 49 (2): 289-97
- 108- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 374:1321-31
- 109- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance todabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia*. 2009 Jun; 52 (6): 1019-26

110- Standards of medical care in diabetes 2016. Approaches to glycemetic targets. Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 1): S52-S59

111- Zinman B, Harris SB, Neuman J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. Lancet. 2010; 376 (9735): 103-11

112-Abdul-Ghani MA¹, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? Diabetes Care. 2007 Jun;30(6):1544-8. Epub 2007 Mar 23

113-Pareek M ve ark;Enhanced Predictive Capability of a 1-Hour Oral Glucose Tolerance Test: A Prospective Population-Based Cohort Study. Diabetes Care. 2018 Jan;41(1):171-177. doi: 10.2337/dc17-1351. Epub 2017 Nov 14

114-Narasimma Sai Prasanna ve arkadaşları, The 1 h post glucose value best predicts future dysglycemia among normal glucose tolerance subjects, Journal of Diabetes and its Complications Volume 31, Issue 11, November 2017, Pages 1592-1596

115-Oh TJ ve ark;One-hour postload plasma glucose concentration in people with normal glucose homeostasis predicts future diabetes mellitus: a 12-year community-based cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Apr;86(4):513-519. doi: 10.1111/cen.13280. Epub 2016 Nov 28

116-Bergman M, Chetrit A, Roth J, Jagannathan R, Sevick M, Dankner R. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts dysglycemia: Observations from the 24-year follow-up of the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension. Diabetes Res Clin Pract. 2016 Oct;120:221-8. doi: 10.1016/j.diabres.2016.08.013. Epub 2016 Aug 26.

117-Oka R, Aizawa T, Miyamoto S, Yoneda T, Yamagishi M. One-hour plasma glucose as a predictor of the development of Type 2 diabetes in Japanese adults. Diabet Med. 2016 Oct;33(10):1399-405. doi: 10.1111/dme.12994. Epub 2015 Nov 14.

118- Paddock VE et al; One-hour and two-hour postload plasma glucose concentrations are comparable predictors of type 2 diabetes mellitus in Southwestern Native Americans. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1704-1711. doi: 10.1007/s00125-017-4332-1. Epub 2017 Jun 29

119- Manco M, Panunzi S, Macfarlane DP, Golay A, Melander O, Konrad T, Petrie JR, Mingrone G; Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk (RISC) Consortium. One-hour plasma glucose identifies insulin resistance and beta-cell dysfunction in individuals with normal glucose tolerance: cross-sectional data from the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk (RISC) study. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2090-7

120- Sciacqua A et al; One-hour postload plasma glucose levels and left ventricular mass in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1406-11. doi: 10.2337/dc11-0155. Epub 2011 Apr 22

121- Bergman M, Chetrit A, Roth J, Dankner R. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts mortality: observations from the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension. *Diabet Med* 2016;33:1060–6

