

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ  
Klinik Şef Yardımcısı Uzm. Dr. Mert Özbakkaloğlu

**BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU SAPTANAN HASTALARDA BOZULMUŞ  
GLUKOZ TOLERANSI VE DİYABET SIKLIĞININ ORAL GLUKOZ TOLERANS  
TESTİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi  
Dr. AYŞEGÜL ERTINMAZ ÖZKAN

İzmir-2009

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik sanatı ve deontoloji konularında rehberlik eden, her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm mesleki gelişimim sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyerek katkıda bulunan, asistanı olmaktan gurur duyduğum değerli hocam, ağabeyim T.C.S.B Tepecik Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şef Yardımcısı Sayın Dr. Mert ÖZBAKKALOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beş yıllık klinik çalışmam süresince yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm bilgisinden ve deneyimlerinden faydalandığım sevgili ağabeyim Uz.Dr. Alper AYGİN'e, sevgili ablalarım Uz.Dr. Sezgi KAYIKÇIOĞLU ve Uz.Dr. Gülnur GÖRGÜN 'e teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Rotasyonlarım sırasında engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, T.C.S.B Tepecik Eğitim Hastanesi İntaniye Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Şükran KÖSE'ye, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.B.D Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr.Zeki ÖNGEN'e, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.B.D Öğretim Üyesi Prof.Dr.Cüneyt TETİKKURT'a , T.C.S.B İzmir Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Servis Şefi Sayın Dr. Baysal KARACA'ya

Birlikte çalıştığım tüm uzmanlarım, asistan arkadaşlarım, hemşirelere teşekkürlerimi sunuyorum.

Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan, hoşgörülerini ile her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Hayatta en büyük şansım olduğuna inandığım, her konuda sınırsız destek sağlayan sevgili eşim Uz.Dr. Hasan ÖZKAN'a teşekkür ederim.

Dr. Ayşegül ERTINMAZ ÖZKAN

## İÇİNDEKİLER

|                 | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|-----------------|------------------------|
| GİRİŞ VE AMAÇ   | 1                      |
| GENEL BİLGİLER  | 2                      |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 32                     |
| BULGULAR        | 34                     |
| TARTIŞMA        | 40                     |
| SONUÇ           | 46                     |
| KAYNAKLAR       | 47                     |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus son yıllarda artan sıklığı ile önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diabetes mellitus tüm toplumlarda giderek yaygınlaşmakta ve daha büyük bir insan grubunu etkilemektedir. 1995 yılı itibariyle dünya nüfusunun %4' ü diyabetli iken bu rakamın 2025 yılında %5,4 seviyesine tırmanacağı tahmin edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde diyabet oranındaki büyümenin daha da hızlı olacağı ve erişkin toplumdaki diyabetli sayısının 30 yılda %170 artacağı hesaplanmıştır. Tüm dünyada, oldukça ciddi oranlarda morbidite ve mortaliteye yol açan bu hastalığın mümkün olduğunca erken tespit edilerek gerekli yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması hem birey hem de toplum açısından büyük öneme sahiptir.

2009 American Diabetes Association (ADA) kriterlerine göre; Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) terimi, açlık kan şekerinin 100–125 mg/dl arasında bulunması olarak tarif edilmektedir. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ise Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sonrası serum glukoz düzeyinin 140–199 mg/dl olması ile tanımlanır ve geri dönüşümün mümkün olduğu bir evredir. Aslında her iki durum da sonuç olarak normal glukoz homeostazı ile diyabet arasında yer alan aradaki metabolik evreler olarak kabul edilmiştir ve hiperglisemi durumudur. ADA, bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı olan kişilere uygulanmak üzere “prediyabet” terimini kullanıma sunmuştur. Bu kategorinin önemi gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olmasıdır. Bozulmuş açlık glukozu olan kişilerde OGTT yapılması tip 2 DM olan bazı kişileri erken ayırt edecektir. Bozulmuş açlık glukozu bulunan kişilerde yoğun yaşam tarzı değişiklikleri tip 2 DM gelişimini geciktirecektir.

Çalışmamızda amacımız, bozulmuş açlık glukozu olan, OGTT yapılmış olan bireylerde bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansını saptamaktır. Bu söz konusu hasta grubunda OGTT yapılma endikasyonlarını yeniden değerlendirmektir.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Diabetes Mellitus**

#### **2.1.1 Tanım**

Diabetes Mellitus (DM), pankreas  $\beta$  hücresinden insülinin sekresyonunda ve/veya insülinin periferik hücrelere etkisinde meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat yağ ve protein metabolizmalarını etkileyen, ağır komplikasyonlara neden olan, hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolizma hastalığıdır (1).

#### **2.1.2 Epidemiyoloji**

Tip 2 DM prevalansı dünyada hızla artmaktadır. Tip 2 diyabet en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'u tip 2 diyabetlidir. Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının %90-95'ini tip 2 diyabet, %5-10'unu tip 1 diyabet ve %2-3'ünü ise diğer diyabet formları oluşturmaktadır. Diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla, tip 2 diyabetlilerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir. Diyabet sıklığı yaşlanma ile artmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle de bu ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinin bahsedilmektedir. Toplam olarak ele alındığında, dünya nüfusunda önümüzdeki 30 yıl için %37 artış beklenirken, diyabetli sayısında %114 oranında artış kaydedileceği öngörülmektedir.

Nüfus artış hızının ve özellikle yaşlı nüfusun yüksek olmasının beklendiği toplumlarda diyabetli sayısındaki artışın da çok yüksek olacağı tahmin edilmektedir (2). Türkiye'de yapılmış olan en kapsamlı çalışma olan TURDEP çalışmasına göre, diabetes mellitus nüfusun %7,2 sinde, bozulmuş glukoz toleransı ise %6,7 sinde bulunmaktadır (3).

#### **2.1.3 Tanı**

Bu hastalığın önemli bir halk sağlığı problemi olması, erken dönemde asemptomatik bir evresinin bulunması ve tedavi edilebilir bir hastalık olması nedeniyle tarama testlerinin yapılması görüşü giderek önem kazanmaktadır. Diyabetlilerin %30-50'sinin henüz tanı konulmamış vakalar oldukları sanılmaktadır. Diyabetin kişiye ve topluma yükünü azaltmak için hastalığın olabildiğince erken dönemde tanınması, böylece uygun şekilde tedavi edilmesi şarttır. Bu sebeple diyabet ve diyabet açısından risk teşkil eden durumların tanı ve izlem kriterleri sağlık otoriteleri tarafından düzenli olarak gözden geçirilmektedir. Ayrıca tanı almamış diyabetik hastalarda ilerleyici mikrovasküler olay olabilmektedir. Yeni tanı alan

hastaların yaklaşık %20'sinde diyabetik retinopati, %10'unda ise diyabetik nefropati saptanmaktadır. Randomize büyük kontrollü çalışmalar sıkı glisemik kontrolün diyabetik komplikasyonların gelişimi ve ilerleyişini önleyebileceğini göstermiştir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Ancak diyabet için taramanın kimlere, ne zaman yapılacağı henüz netlik kazanmamıştır (4).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) vücut kitle indeksi  $\geq 25\text{kg/m}^2$  olan ve diyabet için en az bir risk faktörü taşıyan kişilerin taranmasını önermektedir (5).

DM için risk faktörleri:

- Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- İri bebek doğuran veya daha önce gestasyonel DM tanısı almış kişiler
- Hipertansif bireyler
- Dislipidemikler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup olma
- Daha önce bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) saptanan bireyler
- Polikistik over sendromu olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan bireyler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler

Diyabet için risk faktörü taşımayan kişilerde ise 45 yaş ve üzerinde tarama önerilmektedir (5).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) diyabet çalışma grubunun 2008'de yayınladığı kılavuzda vücut kitle indeksi  $\geq 25\text{kg/m}^2$  ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında  $>88$ , erkekte  $> 102$  cm) olan kişilerde, 45 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen açlık kan şekeri ile diyabet taraması önerilmektedir. Ayrıca vücut kitle indeksi  $\geq 25\text{kg/m}^2$  olan kişilerin diyabet risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerektiği bildirilmektedir (6).

Tarama testi olarak en sık kullanılan test açlık kan şekeri (AKŞ)'dir. İdrarda glukoz ölçümü yüksek oranda yalancı negatiflik olabileceği için önerilmemektedir (7). AKŞ, 100 mg/dl altında ise normaldir ve üç yılda bir tekrarı önerilmektedir. AKŞ, 100 mg/dl ve üzerinde ise test tekrarlanmalıdır (8). Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi

ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Tam kan glukozu, kapiller kan glukozu ve serum glukoz değerleri biraz daha düşüktür.

1997’de ADA; diyabet tanısı için AKŞ değerini 140 mg/dl ‘den 126 mg/dl’e indirmiştir (9). Bu daha düşük değer, mikrovasküler hastalık riskinin arttığı kan glukoz konsantrasyonunu daha iyi yansıtmakta ve diyabet tanısı için herhangi bir saatte ölçülen eşik değer olan 200 mg/dl ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir. Bu yeni kriterlerle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre konulan diyabet tanısı yaklaşık iki kat artmıştır (10). ADA 1997 kriterlerinde AKŞ’ nin üst sınırı 110 mg/dl olarak belirlenmiştir. ADA 2003’de tanı kriterlerinde bazı değişiklikler yaparak AKŞ üst sınırını 100 mg/dl olarak belirlemiştir (11). Bu değişiklik ile BAG prevalansı yaklaşık 3–4 kat artmıştır (4,12).

#### Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2009 DM tanı kriterleri (13)

1) Bir hafta arayla ölçülen, en az 8 saatlik tam açlık sonrası venöz plazma glukoz seviyesinin iki ayrı ölçümde 126 mg/dl veya üzerinde saptanması.

2) Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi klinik bulguların eşlik ettiği, rastlantısal (herhangi bir saatte veya toklukta) venöz plazma glukoz seviyesinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması.

3) OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol) olması.

Yukarıdaki üç kriterden herhangi birisinin varlığı DM tanısı için yeterli bulunmuştur.

AKŞ  $<100$  mg/dl ise normal kabul edilir. 100–125 mg/dl ise bozulmuş açlık glukozu (BAG) olarak tanımlanır ve bu durumda oral glukoz tolerans testi (OGTT) endikasyonu vardır. 75 gr glukoz kullanılarak yapılan OGTT ile 2. saat kan şekeri  $<140$  mg/dl ise normal olarak kabul edilir. 140–199 mg/dl arası ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak değerlendirilir.

## Diyabetes mellitus' un etiyolojik sınıflaması (ADA)

### **I- Tip 1 Diyabetes Mellitus (IDDM)**

A- İmmünolojik

B- İdiyopatik

### **II- Tip 2 Diyabetes Mellitus (NIDDM)**

İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu ağırlıklı nedendir.

### **III- Diğer Spesifik Tipler**

A- Hücre fonksiyonunda genetik bozukluk

1- Kromozom 12, HNF-1 Alfa (MODY 3)

2- Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)

3- Kromozom 20, HNF-4 Alfa (MODY 1)

4- Mitokondriyal DNA

5- Diğerleri

B- İnsülin etkisinde genetik bozukluk

1- Tip A insülin rezistansı

2- Leprechaunizm

3- Rabson-Mendenhall sendromu

4- Lipoatrofik diyabet

5- Diğerleri

C- Endokrin pankreas hastalığı

1- Pankreatit

2- Travma/Pankrektomi

3- Neoplazm

4- Kistik fibrozis

5- Hemakromatozis

6- Fibrokalkülöz pankreas

7- Diğerleri

D- Endokrinopati

1- Akromegali

2- Cushing sendromu

3- Glukagonoma

4- Feokromasitoma

5- Hipertiroidizm

6- Somatostatinoma

7- Aldesteronoma

8- Diğerleri

E- İlaç yada kimyasallara bağlı

1- Vacor

2- Pentamin

3- Nikotinik asit

4- Glukokortikoidler

F- Enfeksiyonlar

1- Konjenital Rubella

2- Sitomegalovirüs

3- Diğerleri

5- Tiroid hormonu

6- Diyazoksit

7- Beta-adrenerjik agonistler

8- Tiazidler

9-Dilantin

10- Alfa-interferon

11- Digerleri

G-İmmün diyabetin bilinmeyen formları

1- Stiff-mann sendromu

2- Anti-insülin antikoru

3-Digerleri

H- Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar

1- Down Sendromu

2- Klinefelter Sendromu

3- Turner Sendromu

4- Wolfram Sendromu

5- Friedreich Ataksisi

6- Huntington Koresi

7- Laurence-Moon-Biedl Sendromu

8- Miyotonik Distrofi

9- Porfiria

10- Prader-Willi Sendromu

11- Digerleri

### **Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)**

OGTT diyabet tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Ancak testin standardize edilememesi ve hastalar tam olarak hazırlanmadan uygulanması hatalı değerlendirmelere yol açabilmektedir. OGTT sırasında birçok faktör glukoz toleransına etki ederek hiperglisemik bir eğrinin ortaya çıkmasına yol açabilir. Açlık plazma glukoz değerleri en az iki kez 126 mg/dl nin üzerinde ise diyabetin tanısı için OGTT gerekmez.

### **Tablo 1. OGTT Endikasyonları (14)**

- 1- Taramalar sırasında AKŞ nin 100-125mg/dl arasında bulunması
- 2- Gestasyonel diyabet tanısı koymak için
- 3- Obeziteye eşlik eden diyabet ya da glukoz tolerans bozukluğunu göstermek için
- 4- MODY tipinde diyabet öyküsü olan ailelerin bireylerini taramak için
- 5- Genç yaşta açıklanamayan nöropati, retinopati, nefropati, koroner veya periferik damar hastalığı olması
- 6-Travma, cerrahi girişim, miyokard infarktüsü gibi stresli akut durumlarda hiperglisemi saptandığında, akut durum geçtikten sonra karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek için

### **Tablo 2. Standart OGTT protokolü**

- Testten önce en az 3 gün > 150 g karbonhidrat içeren diyet alınmalı
- Enfeksiyon, diğer akut hastalıklar, ağır stres, uzun sürmüş inaktivite, aşırı fizik aktivite bulunmamalı
- Kortikosteroidler, diüretikler, oral kontraseptifler, difenilhidantoin, psikotrop ajanlar, tiroksin, b-blokerler, nikotinik asit gibi ilaçlar testten en az 1 hafta önce kesilmeli
- Malabsorbsiyonlarda, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliklerinde, hipopotasemi durumunda, Addison Hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromositoma gibi hastalıkların aktif dönemlerinde test ertelenmelidir.

Bu testten önce kişinin en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmesi (en az 150 gr/gün) gerekmektedir. Teste tercihen sabah erken saatlerde başlanmalı ve kişi test günü 10 ile 12 saat açlıkla teste gelmelidir. Sakin bir ortamda gerçekleştirilen test sırasında kahve, sigara içilmesine izin verilmemeli ve hasta glukoz toleransını bozabilecek ilaçlar (oral hipoglisemikler, beta blokerler, tiyazid grubu diüretikler, nikotinik asit türevleri vb.) kullanılıyorsa, en az bir hafta önce kesilmiş olmalıdır. OGTT yapılırken hastanın yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon, akut ağır stresler, travma, büyük cerrahi girişimler, akut kardiyovasküler veya serebrovasküler olaylar gibi bir öyküsü olmamalıdır. OGTT

değerlendirilmesinde kullanılan tanı kriterlerinin akut ve kronik hastalıklar sırasındaki durumlara göre değil, tamamen sağlıklı bireylere göre saptanmış olduğu unutulmamalıdır (15,16).

AKŞ <100 mg/dl ise normal kabul edilir. 100-125 mg/dl ise bozulmuş açlık glukozu (BAG) olarak tanımlanır ve bu durumda oral glukoz tolerans testi (OGTT) endikasyonu vardır. 75 gr glukoz kullanılarak yapılan OGTT ile 2. saat kan şekeri <140 mg/dl ise normal olarak kabul edilir. 140-199 mg/dl arası ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak değerlendirilir.

2004 ADA diyabet tanı kriterleri tablo 3' de gösterilmektedir.

**Tablo 3. DM Tanı kriterleri (ADA 2004)**

|                                       | Normal     | Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) | Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) | Diyabetes Mellitus (DM)                                                           |
|---------------------------------------|------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Açlık Plazma Glukozu                  | <100 mg/dl | 100–125 mg/dl                |                                 | >125 mg/dl                                                                        |
| Postprandiyal 2.saatte plazma glukozu | <140 mg/dl |                              | 140-199mg/dl                    | >199mg/dl                                                                         |
|                                       |            |                              |                                 | DM bulguları* ile beraber herhangi bir zamanda alınan kan şekeri >199mg/dl olması |

\* DM bulguları; Poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı

## TİP 2 DİABET OLUŞUMU ÖNCESİ KLİNİK DÖNEMLER

Tip 2 diyabet oluşumu öncesi klinik dönemler;

1. Bozulmuş açlık glukozu ( BAG)
2. Bozulmuş glukoz toleransı ( BGT )
3. Tip 2 diabetes mellitus olarak özetlenebilir.(14)

Açlık plazma glukozu düzeyi 100-125mg/dl arasında olmasına rağmen OGTT ile 2. saat plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl ‘nin altında olan bireylerde, açlık plazma glukoz homeostazisinin bozukluğu söz konusudur ( BAG ). Bir süre sonra bu bireylerde BGT gelişir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, BGT olan hastalarda diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riskinin % 26, 10 yıl içinde diyabet gelişme riskinin %30 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu dönemin tanıdan yaklaşık 2 – 12 yıl önce oluştuğu tahmin edilmektedir. Tip 2 diyabetlilerde ise açlık hiperglisemisi ve postprandiyal hiperglisemide artış karakteristiktir. Bu duruma hepatik glukoz üretiminin baskılanamaması ve periferik glukoz kullanımının azalması neden olmaktadır. Daha sonraki dönemlerde insülin direncinin artışı ve beta hücre fonksiyonundaki azalmaya bağlı olarak diyabetin tüm semptom ve klinik bulguları açığa çıkmakta, çevresel faktörlerin etkisi ile de hiperglisemi ağırlaşmaktadır (14).

Daha önce “sınırdaki diyabet” veya “latent diyabet” olarak anılan BAG ve BGT için “prediyabet” terimi kullanılmıştır (18). Hem BAG hem de BGT, Tip2 DM gelişimi riskini arttırmaktadır. Ancak her ikisi bir arada olduğunda risk çok daha fazladır.

European Diabetes Epidemiology Group 2006 yılında AKŞ için normal değerin <110 mg/dl olarak kalması ve BAG terimi yerine non-diyabetik hiperglisemi teriminin kullanılmasını önerdi (17). WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2006 yılında yayınladıkları raporda AKŞ’nin 100 mg/dl düzeyine inmesinin BAG prevalansında ciddi artış yaratacağı, fakat AKŞ 100–110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında diyabet olabileceği, bu kişilerde yapılması gereken oral glukoz tolerans testi (OGTT) nin ek maliyet getireceği düşüncesini öne sürdü. Buna ek olarak BAG ve BGT için “glukoz metabolizmasının ara bozuklukları” teriminin kullanılması önerisinde bulunuldu (18). Ancak ADA ve EASD (Avrupa Diyabet Çalışma Grubu) normal AKŞ üst sınırının 100 mg/dl olmasını ve “prediyabet” teriminin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır. ADA’nın amacı basit ve pratik bir şekilde diyabet tanısı koydurmadır. Böylece diyabetin erken tanısının konulması sağlanarak morbidite ve mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir. Bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada açlık kan şekeri 100 ve 110 mg/dl olan hastalar

karşılaştırılmıştır. ADA 2003 BAG diagnostik kriterlerinin açıklanması ( açlık glukozunun 100 mg/dl değerine çekilmesi ) BAG prevalansında ve dolayısıyla da tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişimi açısından risk potansiyeli olan kişi sayısında belirgin artışa yol açmıştır. Yeni BAG eşik değeri BAG ve BGT ‘li kişilerde benzer oranları tanımlayabilmekle BAG ve BGT ‘nin prediyabetik kategorilerden açık diyabete progresyonu için eşit prediktif güç olması amacıyla belirlenmiştir.

Diyabet gelişmeden çok önce prediyabet olarak tanımlanan dönemde kardiyovasküler risk artmaktadır. Çevresel ve genetik nedenlerle ortaya çıkan insülin direnci, diyabet ortaya çıkmadan yıllar önce gelişir. Eğer bireyin genetik veya çevresel olarak beta hücre yetmezliğine yol açacak alt yapısı var ise zaman içerisinde beta hücrelerini insülin salgılama yeteneği azalır, yükselen kan şekeri ile beraber BAG, BGT ve diyabet gelişir. Tip 2 diyabetin gelişmesi için insülin direnciyle birlikte beta hücre disfonksiyonunun da bulunması gerekir (19).

Nurses’ Health Study 20 yıllık takip çalışmasında başlangıçta diyabet olan bireylerde myokard enfarktüsü ve inme riski diyabetik olmayanlara göre 5 kat yüksek bulunmuştur (19). Bonora ve arkadaşları BGT olanlarda stenotik karotis ateroskleroza oranını normal bireylere göre 2,8 kat fazla bulmuşlardır (20).

Kardiyovasküler riskin arttığı prediyabet dönemindeki bireylerin tespit edilerek mümkün olduğu kadar hem kardiyovasküler hem de diyabet gelişme riskinin azaltılması son yıllarda klinisyenlerin önemli hedefi haline gelmiştir. Bu ise BAG, BGT ve metabolik sendrom tanılarının mümkün olduğunca erken tespit edilmesi anlamına gelmektedir. Bu dönemde altta yatan patofizyolojik mekanizmaların tam olarak aydınlatılması ve buna yönelik tedavi yaklaşımlarının uygulanmasıyla hem diyabete gidiş sıklığını, hem de kardiyovasküler olay riskini azaltacaktır.

### **BAG tanımı**

Bozulmuş açlık glukozu da bozulmuş glukoz homeostazının bir evresidir. Bu kavram ilk olarak 1997 ADA ve 1999 WHO kılavuzlarında açlık glukozu normal değerlerin üzerinde olup, aşikâr diyabet için gerekli olan düzeylerin altında olan bireylerin sınıflandırılmasında kullanılmıştır (21,22).

Bugün için açlık plazma glukozu 100–125 mg/dl olan bireylerde bozulmuş açlık glukozu olduğu kabul edilmektedir (23). Bu hastalara oral glukoz tolerans testi yapıldığında bazılarında bozulmuş açlık glukozu bazılarında ise diyabet olduğu saptanmıştır. Bunun sonucu olarak WHO bu hastalara mümkün ise diyabeti ekarte etmek açısından oral glukoz tolerans testi yapılmasını önermektedir (24).

Bozulmuş açlık glukozu kavramı 1997 yılında ADA tarafından diyabet tanısı için açlık kan glukoz değerinin 126 mg/dl ye düşürülmesi ile eş zamanlı olarak kullanılmaya başlandı. Bozulmuş açlık glukozu tanısı için ilk başta belirlenen kan glukoz düzeyleri 110–125 mg/dl iken 2003 yılında gözden geçirilerek 100–125 mg/dl aralığına düşürüldü. Bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu popülasyonda farklı hasta gruplarını oluşturmaktadır (25). Her iki grubun da tip 2 diyabet gelişme riski yüksek hastaları içeriyor olmasına rağmen bozulmuş açlık glukozunda diyabet görülme sıklığı bozulmuş glukoz toleransına nazaran daha düşüktür (26).

### **BGT tanımı**

Glukoz toleransı geleneksel normal sınırların üzerinde olup, diyabet için tanısall değerlerin altında olduğu bozulmuş glukoz regülasyonu evresine Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) denir (21,22). Bozulmuş glukoz toleransı, açlık glukoz konsantrasyonlarına bakılarak belirlenemez. Bu durumun ortaya konulabilmesi için Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılması gerekir. Venöz sistemden alınan plazma veya serum, glukoz düzeyleri hematokritten bağımsız olarak dokuların maruz kaldığı glukozu belirlediği için kan örneği alınımında tercih edilmelidir. Bir hastanın kan glukoz düzeyi 126 mg/dl'nin altında olmakla beraber klinik olarak diyabet şüphesi varsa glukoz tolerans testi yapılmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların hepsi olmasa da büyük bir kısmı Tip 2 diyabet gelişimi açısından risk altındadır (27). Bazıları normal glukoz toleransına geri dönerken bazıları uzun yıllar bozulmuş glukoz toleransı ile yaşamaya devam eder. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar aynı yaş grubu içinde olup, glukoz toleransı normal olanlara kıyasla arteriyel hastalık gelişimi açısından daha yüksek riske sahiptir fakat bu hastalarda aşikar diyabet gelişmemişse nadiren retinopati veya nefropati gibi daha spesifik olan mikrovasküler komplikasyonlar geliştiği bilinmektedir (28).

Bozulmuş glukoz toleransı; obezlerde, non-obezlere göre daha sık görülür ve genellikle hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkilidir. Bozulmuş glukoz toleransı, belirli ilaç tedavilerine, spesifik genetik sendromlara veya diyabet ile ilişkili durumlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Sebep her ne olursa olsun, çoğu bireyde bozulmuş glukoz toleransı, normal glukoz toleransı ve tip 2 diyabet gelişimi arasında geçici bir aşama olarak görünmektedir (24).

Tokluk kan şekeri yüksekliğinin kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkisi açlık kan şekeri değerlerinden daha fazla bulunmuştur. Tanı koymada sadece açlık kan şekeri dikkate alınırsa önemli oranda glukoz intoleransı ve diyabet vakasının atlanacağı açıktır. Açlık kan şekeri ölçümü diyabet ya da BAG için yüksek spesifite gösterir. Ancak diyabet için sensitivitesi düşüktür. Glukoz toleransı hakkında bilgi vermez. Sinha ve arkadaşları sadece

açlık kan şekeri değerlendirildiğinde 60 obez çocukta %4 DM, %25 BGT tanısının atlandığını ortaya koydular (29).

Weiss ve arkadaşları 439 obez çocuğa OGTT yaparak, metabolik sendrom prevalansının obezitenin şiddetiyle arttığı ve ılımlı obez çocuklarda %38,7, aşırı obez çocukların %49,7 sinde metabolik sendrom saptandığını bildirmişlerdir (30).

Atabek ve arkadaşları 169 obez çocukta yapılan araştırmalarında %27,2 metabolik sendrom, %29 insülin direnci, %19 BGT ve %2 oranında Tip 2 diyabet prevalansı bildirmişlerdir (31).

Hoorn çalışması; glukoz toleransı karşılaştırmasında açlık kan şekeri için 110 mg/dl alt sınırının kardiyovasküler mortalite açısından 100 mg/dl alt sınırına oranla daha güçlü prediktör olduğunu vurgulamıştır (32).

Singleton ve arkadaşları BGT'nin insülin direnci ve mikro-makrovasküler komplikasyonları göstermede bir belirteç ve hastaların diyabete ilerleyişinde bağımsız bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. BGT 'li hastalarda myokard enfarktüsü ve ölüm açısından anlamlı derecede risk artışı mevcuttur. BGT, BAG 'e göre kardiyovasküler morbidite açısından daha prediktiftir. İnsülin direnci açısından bu durum daha anlamlıdır. BGT ayrıca diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıyla da ilişkilidir (33).

Tip 2 diyabet gelişimini önlemek için prediyabet döneminin etyopatogenezi belirlemek gerekir. Yakınlarda yapılan Botnia çalışmasında BGT de erken faz insülin cevabı BAG e göre düşük saptanmıştır (34). Buna karşın Pima yerlilerinde yapılan çalışmada izole BAG de BGT e göre erken faz insülin cevabında daha ciddi bozukluk vardır (35). RIAD çalışmasında ise BAG' da erken faz insülin sekresyonunda, BGT' de ise hem erken hem de 2.saat geç faz insülin sekresyonunda azalmanın öne çıktığını gösterdiler (36).

Hoorn çalışmasında 2484 hastaya OGTT yapıp WHO'ya göre AKŞ bazal değeri 110 mg/dl olarak alındığında %12 BAG, %5 yeni tanı diyabet; ADA 'ya göre AKŞ bazal değeri 100 mg/dl alındığında ise %35 BAG, %4 yeni tanı diyabet saptamışlardır (37).

Diğer yandan ADA kriterlerine göre BGT li bireyler, WHO kriterlerine göre BGT tanısı alan bireylere göre diyabet açısından daha düşük riske sahiptir (38).

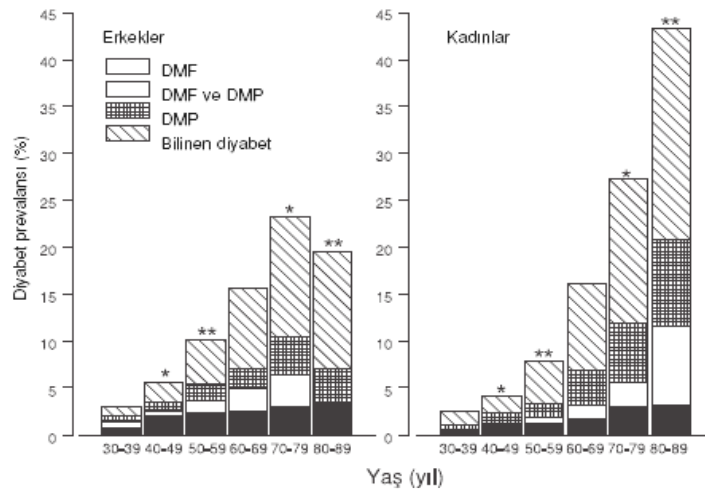
Botnia çalışmasında HOMA ile hesaplanan insülin direncinin izole BAG 'de BGT'e göre daha yüksek olduğu görülmüştür (34). Diğer taraftan Festa ve arkadaşları ise intravenöz glukoz tolerans testi ile belirledikleri insülin direncinin ve kardiyovasküler morbidite riskinin BGT de daha fazla olduğunu ortaya çıkardılar. Bu çelişki, OGTT ve intravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT) ile hesaplanan insülin direncinde hem karaciğer, hem kasta insülin duyarlılığının ölçüldüğü, buna karşılık sadece açlık kan şekeri ve açlık

insülini değerlerine dayanan HOMA ile daha çok karaciğerdeki insülin duyarlılığının belirlendiği bilgisi ile açıklanmaya çalışıldı. BAG ve BGT nin her ikisinde de insülin direnci vardır. Fakat insülin direncinin olduğu yerlerde farklılık gösterirler. Buna göre BGT’de IVGTT ile belirlenen tüm vücut insülin direncinin önemli kısmını teşkil eden kastaki direnç ön planda iken, BAG da HOMA ile belirlenmiş karaciğerdeki insülin direnci ön plana çıkıyordu. Iras çalışması da bu sonuçları desteklemiştir (39).

Festa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IVGTT ile yapılan tespitlerde BAG’de erken faz insülin salgısının bozulduğu gösterildi. Bu verilere göre BGT’de ise geç dönemi de içine alan ciddi insülin sekresyon bozukluğu bildirilmiştir (40).

Glukoz metabolizması bozukluklarının prevalansı incelendiğinde BAG nin erkeklerde 1,4 kat daha sık, BGT nin ise kadınlarda 1,7 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (36).

DECODE çalışmasında yaşa göre çıkarılan prevalanslar şekil1 de verilmiştir. Yaşa özgü diyabet prevalansı hem erkek hem de kadınlarda, yetmişli-seksenli yaşlara kadar artmaya devam eder. Altmışlı yaşın altındakilerde prevalans %10’dan az, 60-69 yaş arasında %10-20 arasındadır. En ileri yaş gruplarında yer alanların %15-20’sinde önceden bilinen diyabet bulunur ve buna yakın orandaki bölümünde, taramayla saptanan asemptomatik diyabet vardır. Bu, Avrupalılarda yaşam boyu diyabet riskinin %30-40 olduğunu düşündürmektedir. BGT prevalansının yaşın ilerlemesiyle birlikte doğrusal bir şekilde artmasına karşılık, BAG prevalansı değişmez. Orta yaşlılarda BGH prevalansı yaklaşık %15 iken, yaşlı Avrupalıların %35-40’ında BGH vardır. İzole yükleme sonrası hiperglisemi şeklinde tanımlanan BGT ve diyabet prevalansı, kadınlarda erkeklerden daha yüksek olmakla birlikte, izole açlık hiperglisemisi ile tanı konulan BAG ve diyabet prevalansı erkeklerde kadınlardakinden daha yüksektir (25).



Şekil 1: DECODE çalışmasında yer alan topluma dayalı 13 Avrupa kohortunda yaş ve cinsiyete özgü diyabet prevalansı

Ülkemizde yapılan TURDEP çalışmasının sonuçlarına göre BGT %6,7 olarak belirlenmiştir. Türkiye’ de BAG prevalansına dair yeterli veri henüz yoktur (3).

Gerek diyabet gelişme riskini gerekse kardiyovasküler riski azaltmak için toplumda BAG ve BGT sıklığını düşürmek, bu gruptaki hastaların diyabete ilerleyişini engellemek toplum sağlığının önemli hedeflerinden biri haline gelmiştir.

Komplikasyonları göz önüne alındığında; diyabetin, erken tanı konulması gereken hastalıkların başında geldiği görülür. Birçok çalışmaya göre komplikasyonlar, tanıyı izleyen ilk yıllarda ortaya çıkmakta, ya da tanı konulduğunda hastaların etkilenmiş oldukları görülmektedir. Hastalığın seyri ve prognozu açısından son derece önemli olan diyabet komplikasyonları, tanı sırasında ve sonrasında yakından izlenmeli, erken teşhis ve tedavileri sağlanmalıdır. Diyabetiklerle yapılan prospektif çalışmalarda, diyabete bağlı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar ve tüm ölüm nedenleri ile hiperglisemi düzeyi arasında doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir (41,42,43,44). Diyabetiklerin mortalite ve morbidite artışının asıl nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Tip 2 diyabet gelişiminden önceki prediyabet döneminde kardiyovasküler hastalık risk göstergeleri olan hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendromun diğer komponentleri olan hiperinsülinemi, mikroalbüminüri, hemostatik ve inflamatuvar göstergelerin arttığı gösterilmiştir. İzole BAG’ye göre, hem BAG hem BGT’si olan vakalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (45,46,47,48).

Son yapılan çalışmalardan olan DECODE çalışmasında, ikinci saat glikoz seviyesinin bozulmuş açlık değerine oranla, kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha prediktif olduğu gösterilmiştir (49). OGTT sonrası ikinci saat glisemi seviyesinin kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız risk faktörü olduğu bazı büyük çalışmalarda bildirilmektedir (50,51,52,53)

## **TİP 2 DİYABETES MELLİTUS PATOFİZYOLOJİ**

Heterojen bir hastalık olan Tip 2 diyabetin patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur.

Hepatik glukoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur (54). Bunun yanında beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında karşılıklı bir

etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogeneizde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir (55). Öte yandan, Tip 2 diyabetteki primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaşın, etnik farklılıkların, şişmanlığın ve diyabetin bu heterojenitesinin, kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir. Ancak Tip 2 diyabet oluşmasında en önemli 2 patogenetik faktör insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direncidir.

**a) Beta hücre fonksiyon bozukluğu:** Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve hafif Tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2–2,5 artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücrelerinin insülin salgılaması daha fazla artamaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılaması da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısının azalmaya başladığı bu sırada hepatik glukoz üretimi artmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine büyük katkıda bulunur. 250–300 mg/dl arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgılanması ciddi olarak hızlanır. İnsülin direnci ile birlikte olsun veya olmasın eğer rölatif bir insülin eksikliği varsa Tip 2 diyabet kaçınılmazdır (56).

İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etiyolojik faktörler aşağıda sıralanmıştır:

1- İnsülin salgısında bozukluklar: Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl 'ye yükseldiğinde artan insülin düzeyi, 140 mg/dl'den sonra hiperglisemiye bağlı olarak gittikçe azalır. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin salgısının azalması yanında hedef dokuda insülin etkisini potansiyelize eden insülinin salgı kinetiğinde de belirgin değişiklikler olur. İntravenöz glukoz verilmesini izleyen ilk 10 dakikada insülin salgılanmasında hızlı bir artış olur. İlk 2–4 dakikalar arasında zirve yapan insülin salgılanması 6. dakikadan sonra bu hızını kaybeder. Birinci faz insülin salgılanması adı verilen bu 10 dakikalık dönemden sonra insülin salgısı giderek azalmakta olup bu sürece de ikinci faz insülin salgılanması denir. Tip 2 DM gelişecek olanlarda birinci faz insülin salgısının kaybolması erken saptanabilen bir bulgudur. Bu defekt açlık plazma glukozu 115- 120 mg/dl'yi geçmedikçe oluşmaz (56).

2- Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması: Normalde insülin her 5–15 dakikada bir periyodik olarak salgılanır. Salgılanmalar hızlı ve kısa süreli dalgalanmalar şeklindedir. Tip 2 diyabetli veya IGT'li bireylerde ve Tip 2 diyabetli bireylerin birinci derecede yakınlarında bu hızlı ve kısa süreli dalgalanmalar yerine düzensiz ve daha kısa süreli dalgalanmaların oluşması karakteristiktir (56).

3- Proinsülin salgılanmasında anomaliler: Proinsülin, insülinin ancak % 5 'i kadar biyolojik etkiye sahiptir. Normalde proinsülin, sekrete edilen total insülinin % 10'unu oluşturmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda Tip 2 diyabetlilerde plazma proinsülin düzeylerinin yüksek bulunduğu bildirilmektedir (57).

4- Düşük doğum ağırlığı: Son yıllarda yapılan çalışmalar düşük doğum ağırlığı ile erişkin yaşta ortaya çıkan IGT ve Tip 2 diyabet arasında bir bağlantının olabileceğini göstermektedir. İn utero malnütrisyonu maruz kalan fetus aldığı nütrisyonu idareli kullanmak için bir takım stratejiler geliştirilerek beyin gibi hayati organlara öncelik vererek karaciğer ve pankreas gibi daha az hayati organların daha az beslenmesine yol açar. Sonuçta pankreas ve beta hücrelerinin yetersiz gelişimi düşük doğum ağırlığıyla birliktedir. Fötal gelişim sırasında sağlanan bu adaptasyon programı erişkin yaşamda beta hücresi için ek risk faktörlerinin eklenmesi ile bozulabilir ve Tip 2 diyabet gelişebilir (58).

5- Glukoz toksisitesi: Hipergliseminin kendisi hem beta hücresi üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar hem de periferik dokularda insülinin kullanılmasını azaltır. Hipergliseminin beta hücresi üzerine olan bu olumsuz etkisine glukoz toksisitesi adı verilir.

6- Amilin (Adacık amiloid polipeptid): Amilin veya adacık amiloid polipeptid beta hücresindeki insülin salgı granüllerinden insülin ile birlikte üretilip beraberce salgılanan bir hormondur. Amilinin kanda insülininden çok daha düşük bir seviyede bulunmasına rağmen insülinin etkisine karşı etkide bulunabileceği yada insülinin etkisini inhibe edebileceği düşünülmektedir (56).

7- İncretinler: Oral glukoz verildiğinde insülin sekresyonunun artmasına neden olan faktörlere "inkretin" denir. Bunlar Glukagon like peptide 1 (GLP-1), kolesistokinin ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP)dir. Bu faktörlerin etkilerindeki bozuklukların Tip 2 diyabet patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (59).

8- Lipotoksosite: Son yıllarda IGT 'den Tip 2 diyabete geçişte beta hücre fonksiyonlarında ilerleyici azalmayı açıklamak için tıpkı glukotoksosite gibi lipotoksosite kavramı ortaya atılmıştır. Beta hücrelerinin artmış serbest yağ asit düzeylerine uzun süre maruz kalması olarak adlandırılan lipotoksosite, insülin salgı bozukluğunun önemli sebepleri arasında gösterilmektedir (56).

**b) İnsülin direnci:** İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması, glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen hiperinsülinemiye bağlı olabilir (56).

Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durumu kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1,5–2 kat yüksek bir seviye oluşur. Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve diyabet ortaya çıkmaktadır. İnsülin direnci Tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmektedir. Ancak obez olmayan ve normal OGTT' si olan sağlıklı bireylerin % 25'inde ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da % 25'inde insülin direnci saptanmıştır.

Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktör insülin duyarlılığını etkileyebilir. Bunlar; yaş, cins, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimidir (59).

İnsülinin glukoz metabolizması üzerine biyolojik etkilerini gösterebilmesi için önce hedef dokulardaki insülin reseptörlerine bağlanması gerekir. Bağlanmadan sonra reseptördeki tirozin kinaz aktive olur ve bu esnada oluşan ikincil haberciler fosforilasyon -defosforilasyon reaksiyonlarını içeren bir seri olayları başlatarak hücre içi glukoz metabolizmasının uyarılmasına yol açarlar. İnsülin direnci hücresel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç yerde görülür. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar. Öte yandan insülin direnci anatomo-patolojik olarak da iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere sınıflandırılmaktadır. İnsülin kas ve yağ dokusunda glukozun uptake'ini, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlayarak ve de glikoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glukoz üretiminin azalmasına yol açar. İnsülin direnci gelişince tüm bu fonksiyonlar bozulur (56).

İnsülin plazma seviyelerinin yüksek oluşu, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak aterosklerotik kalp hastalığı gelişiminin bir habercisidir. Tip II DM hastalarıyla yapılan çift kör planlanmış çalışmalarda da insülin, serbest insülin ve C peptid seviyeleriyle aterosklerotik kalp hastalığı sıklığı oranında bağlantı saptanmıştır. Tip 2 DM'lu hastalarda insülin direnci ile

birlikte gelişen endojen hiperinsülinemi bulunur. Tip 2 diyabetik hastalarda tip 1 diyabetiklere göre daha fazla oranda aterosklerotik damar hasarının tespit edilmesinin nedenlerinden biri hiperinsülinemi ve insülin direnci olabilir (60).

Şişmanlık ve tip II DM'un müşterek özelliği, her ikisinde de insülin direncinin bulunmasıdır. Diyabette buna ek olarak hiperglisemi bulunur. Obez ve obez olmayan iki kişiye OGTT uygulanacak olursa, obez olanlarda glukoz yüklemeyi takiben hiperinsülineminin geliştiği görülür. Hiperinsülinemi, insülin direncinin kompensatuvar gelişen bir işareti olarak kabul edilebilir. Devamlı bir hiperglisemiden ise beta hücre defekti sorumludur. Şişmanlarda ve tip II DM'ta saptanan en karakteristik bulgu, fizyolojik plazma insülin düzeylerinde tüm vücut glukoz uptake'inin azalmasıdır. İskelet kası ve insüline bağımlı organlar glukozun yaklaşık %70-80'ini metabolize etmektedir. Obezlerde ve tip II DM'ta insülin direncinin bulunduğu kesindir (61).

İnsülin direnci nedenlerine göz attığımızda;

- 1- Obezitenin neden olduğu direnç,
- 2- İnsülin yokluğu veya tutulması sonucu oluşan insülin direnci,
- 3- Anormal proinsülin veya insülin sentezi ile oluşan direnç,
- 4- Kontrinsülinler hormonların uyarısı ile oluşan insülin direnci.
- 5- İnsülin reseptörüne karşı antikor oluşması insülin direnci,
- 6- Çeşitli hereditör sendromlar (Akantozis nigrikans) sonucu oluşan insülin direnci olduğu görülür (61,62).

Hiperinsülineminin oluşturduğu vasküler patolojiler ve hipertansiyon gelişimi, aterosklerozdan nefropatiye ve anormal renin anjiyotensin uyarısına ve sonunda hipertansiyona yol açmaktadır. İnsülin direnci tip 2 diyabetin doğal sürecinde anahtar patogenetik parametredir ve ateroskleroz gelişimini kolaylaştırmaktadır. İnsülin direnci varlığı beta hücre disfonksiyonu gelişinceye kadar sürdürülen kompensatuvar hiperinsülinemiye neden olur. Beta hücre disfonksiyonu geliştiğinde ise artan insülin direncine kompensatuvar yanıt yetersiz gelir ve tip 2 diyabet tanısı koyduran hiperglisemi düzeylerine ulaşılır (63).

Tip 2 DM'ta en önemli insülin direnci nedeni, post reseptör alanda trans-membran glukoz transportunda oluşan bozukluktur. Bunun yanında karaciğerin insülini degrave etmesinde artış, aşırı glikoz salgılanması, kontrinsülinler sistem hormonlarının aktivasyonlarında artış, aşırı şişmanlık, enfeksiyonların varlığı insülin direncini artıran diğer bazı nedenlerdir. Hiperinsülineminin oluşturduğu vasküler patolojiler ve hipertansiyon gelişimi, aterosklerozdan nefropatiye ve anormal renin anjiyotensin uyarısına ve sonunda hipertansiyona yol açmaktadır. İnsülin direnci tip 2 diyabetin doğal sürecinde anahtar

patogenetik parametredir ve ateroskleroz gelişimini kolaylaştırmaktadır. İnsülin direnci varlığı beta hücre disfonksiyonu gelişinceye kadar sürdürülen kompensatuar hiperinsülinemiye neden olur. Beta hücre disfonksiyonu geliştiğinde ise artan insülin direncine kompensatuar yanıt yetersiz gelir ve tip 2 diyabet tanısı koyduran hiperglisemi düzeylerine ulaşılır.

**c) Hepatik Glukoz Üretimi artışı:** Tip 2 diyabetin patogenezindeki üçüncü ana metabolik bozukluk artmış hepatik glukoz üretimidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış, açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Artmış hepatik glukoz üretimi açlık glukoz düzeyi ile pozitif ilişkilidir. Karaciğerden glukoz yapımı glukojenoliz veya glukoneogenez yolu ile olur. Hepatik glukoz üretimindeki artışın diyabetiklerde primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glukoz toksisitesini daha da arttırdığı düşünülmektedir (64).

Bir kez tip 2 DM klinik ve laboratuvar olarak oluşunca, karaciğer glukoz üretimi de sürekli olarak yüksek kalır ve hastalığın daha da kötüleşmesine yol açar. Kan şekerinin sürekli olarak yüksek bulunması da periferde glukozu alacak olan dokulardaki insülin reseptörleri üzerinde toksik etki oluşturarak reseptörlerin insülin hassasiyetini azaltmaktadır. Buna glukoz toksisitesi denilmektedir. Aynı toksisite sadece insülin reseptörleri üzerinde değil, bizzat pankreas beta hücreleri üzerinde de etkili olarak insülin salınımını bozmakta ve tabloyu kötüleştirmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) evresinde de tip 2 DM 'a benzer patofizyolojik bulgular vardır. Yine açlık glukozu yüksek, karaciğer glukoz üretimi ise normaldir. Açlık plazma insülini ise tipik olarak yüksektir. Hepatik insülin duyarlılığı normal olduğu için mevcut hiperinsülinemi, hepatik glukoz üretimini baskılayabilmektedir. Bu kişilerde kan şekeri yüksekliğine neden olan durum glukozun özellikle kas dokusu tarafından kullanımındaki azalmadır ki buda periferik insülin rezistansının mevcut olduğunu doğrulayan bir bulgudur (65).

## **İnsülin Direncinin Ölçülmesi**

### **1- İndirekt Metodlar**

(İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi)

1. Açlık insülin düzeyi
2. Açlık insülin/glisemi oranı
3. Açlık insülin/c-peptid oranı
4. OGTT de 1. saat insülin düzeyi
5. OGTT de 1. saat insülin/glisemi oranı

### **2- Direkt Metodlar**

(İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi)

#### **A- İnsülin Direncini ve Sekresyonunu Birlikte Ölçen Metodlar:**

1. Homeostasis model assesment (HOMA)
2. Continuous infusion of glucose with model assesment (CIGMA)
3. Minimal model (sık aralıklı IVGTT)
4. Hiperglisemik klemp

#### **B- Sadece İnsülin Direncini Ölçen Metodlar:**

1. Öglisemik hiperinsülinemik klemp (HECT)
2. İnsülin tolerans testi.

HOMA yönteminde kararlı metabolik durumda açlık insülin ve glikoz düzeyinden yararlanılır. Diğer testlerde ise dışarıdan uygulanan glikoza karşın insülin sekresyon kapasitesi ve insülin direnci hesaplanır.

## **İnsülin Direncinin İndirekt Ölçümü**

### **Açlık İnsülin Düzeyleri**

Son yıllarda yapılan gözlemler, açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi 13 mU/ml olanların %74.ünde,  $\geq 18$  mU/ml olanların da tümünde, insülin direnci saptanmıştır. Açlıkta normal insülin düzeyi 2-10 mikroU/ml.dir (66).

### **İnsülin, Glikoz ve C-peptid Oranları**

Klinik pratikte, geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında, hastalardan elde edilen, açlık insülin, c-peptid ve glikoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak, insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar, periferik insülin direnci ölçümünde, altın standart olan

hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler ( $p<0.01$ ). İnsülin (pM) / glisemi oranı (pM)  $>22$  veya glisemi (mg/dl) / insülin (mU/ml) oranı  $<6$  veya insülin (pM) / c-peptid (pM) oranı  $>0,1$  bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir (67,68).

### **OGTT.de 1.Saat İnsülin Düzeyi**

Normal bireylerde OGTT.de, glikoz verilmesinden 1 saat sonra, insülin düzeyi 150mU/ml.nin altındadır. Bunun üzerindeki insülin değerleri insülin direncini gösterir. Bu hiperinsülinemik yanıt insülin sekresyonu bozulmaya başlayıp, hiperglisemi ön plana geçtiğinde kaybolur (69).

### **İnsülin Tolerans Testi**

İnsülinin, İV verilmesini izleyerek, lineer olarak azalan glisemi düzeyi, insülin duyarlılığını yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası, bazal kan örneği alınıp, nondiyabetiklerde 0,05 ve diyabetiklerde 0,1 IU/kg dozunda, kısa etkili insülin, İV verildikten sonra, 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden, glukoz yarılanma zamanı( $T_{1/2}$ ), Least Square Analysis yöntemi ile bulunur. KITT:  $0,693/T_{1/2}$  (%dk-1) olarak hesaplanır (67,68).

### **İnsülin Direncinin Direkt Ölçümü**

#### **Homeostasis Model Assesment (HOMA)**

Bireyden alınan, glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile, beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan üçer kan örneğinin ortalaması, glukoz mmol/litre, insülin mU/ml, c-peptid mmol/litre birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda, Beta hücre fonksiyonlarında (%B), ve insülin direnci (IR) hakkında bir bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde ( $r:0.83$ ,  $p<0,000$ ) ve diyabetik hastalarda ( $r: 0.92$ ,  $p<0,001$ ) güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı, varyasyon katsayısının yüksek oluşudur. (%B için 32; R için %31) (70).

#### **Sürekli Glukoz İnfüzyon Modeli (CIGMA)**

Hem glukoz intoleransı, insülin rezistansı, hem de beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven arteriyelize edilir (60 °C sıcaklıktaki sıvı olmayan ortamda, 30 dakika bekletilerek). Diğer koldan vücut yüzey alanına göre, 180 mg/metrekaare/dk dozunda %20 glukoz infüzyonu başlatılır. Testin 50, 55 ve 60. dakikalarında kan örnekleri alınır. Bu üç değerlerin ortalamasından elde edilen rakamlar (glukoz, mmol/l.ye; insülin, mU/ml.ye; c-peptid, mmol/l.ye dönüştürülerek), hastanın betahücre fonksiyonunu,

insülin direncini değerlendirmek amacıyla kullanılır. CIGMA ile HECT arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır(normal bireylerde  $r: 0,79, p<0,002$ ; diyabetik hastalarda  $r: 0,91, p<0,002$ ) (71).

#### **Minimal Model (Sık Aralıklı İVGT)**

İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen, glukoz ve insülin (veya c-peptid) değerlerinden, glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. 08:00.de 10 saatlik açlık sonrası başlatılır ve -15, -10, -5, -1 ve 0. dakikalarda insülin ve glukoz için kan örnekleri alınır. 300 mg/kg glukoz 2 dakika içinde İ.V verildikten sonra 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60,70, 80, 90, 100, 120, 160 ve 180. dakikalarda kan örnekleri tekrar alınır.

Bergman ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir bilgisayar programı (MINMOD) yardımıyla glukoz duyarlılığı ve beta hücre fonksiyonları hakkında bilgi edinilir. Minimal model, daha az invaziv oluşu, yapılımlı için çok kompleks donanım ve özel eğitim görmüş kişi gerektirmemesi test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle özellikle bilimsel çalışmalarda yaygın kullanılan değerli bir testtir. Ancak; programın kullanım bedeli pahalıdır (71, 72).

#### **Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp**

İlk kez DeFronzo tarafından tarif edilmiştir. Periferik insülin direncini Belirlemede altın standart. olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Eğer hasta insülin kullanıyorsa 24 saat öncesinden orta etkili insülinler kesilir, normoglisemi insülin infüzyonu ile sağlanır, testten 2 saat sonra infüzyona son verilir. Kan örneklerinin alınacağı ven arteriyalize edilir, bu damara retrograd yönde 18-20 numara musluklu anjioket takılır. Diğer damardan hem insülin, hem de glukoz infüzyonu yapılacak şekilde sistem hazırlanır ve testin ilk 10 dakikasında 127,6 mU/m<sup>2</sup>.den başlayıp 1 dakikalık azalan periyodlar halinde 40mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlatılır. Testin 4. dakikasında glukoz infüzyonu 2mg/kg/dk hızında başlatılır. 10. dakikadan sonra test bitimine kadar insülin hızı sabit kalır; ancak 5-10 dakikalık periyodlarla hastadan glisemi ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glukoz infüzyon miktarı gerektiğinde değiştirilir. Test süresi 120 dakikadır. Normal bireylerde glikoz kullanım hızı 4,7-8,8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. Periferik insülin rezistansı olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv bir işlem olduğu için, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (73).

## DİYABET VE ATEROSKLEROZ

Diyabetli hastalarda; dislipidemi, hipertansiyon, obezite ile serebrovasküler ve koroner olayların sık görülmesi bilinen bir gerçektir (74).

Diyabet patogenezinde; aşikar hipergliseminin ortaya çıkıp da klinik olarak diyabet tanımlanmasından çok önce, kompensatuar hiperinsülinemi sayesinde kan glukozunun normaldüzeylerde tutulduğu, uzun süren bir insülin direnci dönemi olduğu ve bunun bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olarak tespit edilebildiği dönemlerden çok önce aterosklerozla ilişkili olayların gelişmeye başladığı düşünülmektedir (75). DM birden fazla mekanizmayla ateroskleroza yol açar. Hipertrigliseridemi ve düşük HDL yanısıra, bazı büyüme faktörleri ve insülinin dolaşımında artmasının aterogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda plazminojen aktivatör inhibitör düzeylerinde artış ve tromboza eğilim de vardır. DM'li hastalarda lipoproteinler glikolize olabilir ve bu da fonksiyonlarında anormalliklere yol açar.

Tek başına diyabet, KAH riskini iki ile dört kat artıran bir faktördür ve kardiyovasküler hastalıklar diyabetiklerde en sık görülen ölüm nedenidir (76). Özellikle, Tip 2 diyabet hastalarında KAH daha sık görülmektedir. Bu hastaların yaklaşık %85 inde ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (77). Batı popülasyonunda diyabetik olmayan kişilerde ise bu oran yaklaşık %50 dir. Glisemik kontrol, KAH morbidite ve mortalitesi için önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (78). Kardiyovasküler riskin prediyabetik dönemde de arttığı gösterilmiştir (79,80). Prediyabetik dönemde hastalardaki yüksek kardiyovasküler hastalık riski, çoğunlukla ateroskleroz gelişiminin sonucudur (81). Sağlıklı bireylerde patolojik düzeylerde hiperinsülineminin endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiş olmasına karşın, diyabetik hastalarda uygulanan insülin tedavisinin endotel disfonksiyonunu düzelttiği saptanmıştır.

Diyabet ve KAH birlikteliği oldukça sık rastlanan bir olgudur ve kadınlarda daha belirgindir. LDL boyutu ile glukoz konsantrasyonu arasındaki etkileşimin, kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu durum, KAH riskinin diyabetik kadınlarda neden daha yüksek çıktığını açıklamaya yardımcıdır. Diyabetiklerde görülen akut myokard infarktüsünün etkileri, diyabet olmayanlarla karşılaştırıldığında, komplikasyon oranı daha yüksek ve prognozu daha kötüdür.

Diyabet ve KAH birlikteliğinin birden fazla nedeni vardır ancak, hipertansiyon sıklığı, lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklar, insülin direnci ve glikozilasyon-oksidasyon reaksiyonları bu nedenlerin en önde gelenleridir. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar

kıyaslandığında sessiz veya daha az ağrılı infarktların diyabetiklerde %32 ile 42 oranında, diyabetik olmayanlarda %6 ile 15 görüldüğü saptanmıştır (82).

UKPDS çalışmasında diyabetik hastalara uygulanan agresif insülin tedavisi ile makrovasküler hastalık insidansında önemli değişiklik gözlenmezken, mikrovasküler hastalık insidansında azalma izlendiği bildirilmiştir.

Diyabet ve makrovasküler hastalık ilişkisinde en geniş kapsamlı bilgi veren çalışma DECODE çalışmasıdır (83). Diyabet prevalansını belirlemenin yanı sıra tüm nedenlere bağlı mortalite oranını ve kardiyovasküler prognozu ortaya koymayı amaçlayan bu araştırmanın sonucunda, postprandial glukoz düzeyi ile koroner kalp hastalığı ve kardiyovasküler mortalite arasında lineer bir ilişki olduğu, postprandial glukoz seviyesi 200 mg/dl 'yi aştığında mortalitenin de arttığı saptanmıştır (84).

Literatürdeki bazı çalışmalarda açlık kan şekeri; hiperglisemi ile ilişkili ölüm riskini göstermede tek başına yetersiz olduğu ortaya konulmuş ve OGTT 'nin bozulmuş glukoz toleransını göstererek prognostik bilgi vereceği ifade edilmiştir (85).

Funagata çalışmasında ise bozulmuş glukoz toleransının kardiyovasküler risk oluşturduğu ancak bozulmuş açlık glukozunun risk oluşturmadığı iddia edilmiştir (86). Nurkalem Z. Ve Sargın M. Yaptıkları çalışmada akut koroner sendrom vakalarını incelemişlerdir. Bu çalışma sonunda hem BGT hem de diyabet sıklığı ile tutulan koroner damar sayısı arasında korelasyon saptamışlardır (87). Ayrıca tutulan koroner damar sayısı ile postprandial glukoz düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Diğer ülkelerde yapılan yayınlar da daha önce tanı konulmamış diyabet prevalansının arttığını göstermektedir. Bu durum bozulmuş glukoz toleransının tanı konulmamış diyabetin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya çıkarmıştır (88). BGT ve BAG 'nin benzer kardiyovasküler risk oluşturduğu ve BAG 'u olan hastaların yaklaşık % 50 'sinde BGT saptandığı göz önünde tutulursa benzer sonuçların BAG 'u olan hasta gruplarında da görülmesi beklenir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada koroner anjiyografi yapılmış 225 olguda, diyabetik ve BGT olan hastaların nondiyabetik hastalara göre yüksek oranda koroner arter hastalığına yakalandığı gösterilmiş ve BGT olan grupta hipertansyon ve hipertrigliserideminin ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (89).

Bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada açlık kan şekeri 100 ve 110 mg/dl olan hastalar karşılaştırılmıştır (90). Bu çalışmada BAG 100 ve BAG 110 'lu kişilerin kardiyovasküler risk faktörü profillerinin farklı olduğu yönünde kanıtlar bulunmuş. Önceki prospektif çalışmaların diyabet ve BAG kategorisi arasındaki birlikteliğinin oranının BAG

110 ‘da BAG 100 ‘den daha fazla olmasıyla birlikte bu çalışmada BAG 110 ‘un daha yüksek 2. saat sonu plazma glukoz seviyesiyle birlikte olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca BAG 100 ile kıyaslandığında BAG 110 ‘lu kişilerde belirgin olarak dolaşımda daha az IGF-1 seviyeleri olduğuna dair kanıtlar da elde edilmiştir. Daha önceki çalışmalar düşük IGF-1 konsantrasyonlarının tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı riskinde artışla birliktelik olduğunu göstermiştir. İnsülin direnci ve tip 2 diyabetin kronik düşük seviyeli inflamatuvar bir durumla bağlantılı olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Bu çalışmada BAG 110 ‘un BAG 100 ‘den farklı olarak CRP ve WBC gibi inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek seviyeleriyle normal açlık glukozu ile kıyasla daha fazla birlikte olduğu bulunmuş. Diyabetin en erken safhası olan BAG döneminde bile ateroskleroz sürecinin başlamış olduğu ve kardiyovasküler risk oluşturduğunu bilmek, BAG olan kişilerin erken tespiti, kardiyovasküler risklerin belirlenmesinde ve tedavinin modifikasyonunda yararlı bir yaklaşım olacaktır. Diyabetik yada BAG ‘u olan hastaların hipertansiyon, dislipidemi, obezite gibi eşlik eden risk faktörleri de göz önüne alınarak daha agresif tedavi yaklaşımları ile izlenmeleri önerilmekte ve bu sağlandığında da komplikasyonların daha başarılı bir şekilde önlenebileceği düşünülmektedir. Diyabet riski taşıyan kişilerde (örn: obezite, ailede diyabet hikayesi, makrozomik bebek doğurma hikayesi) açlık kan şekeri bakılarak varsa BAG ‘nun saptanması, gerekirse OGTT yapılarak BGT saptanan hastalarda önerilen tedavi yaklaşımları ile diyabet oluşumunun engellenmesi veya ertelenmesi KKH riskini azaltmada faydalı gibi görülmektedir.

## **DIYABET VE HİPERTANSİYON**

Hipertansiyona, tip 2 diyabetli hastalarda, diyabetli olmayanlardan üç kat daha sık rastlanılmaktadır. Tip 1 diyabetli hastalarda da oldukça sıktır. Tip 1 diyabetlilerde genellikle nefropati hipertansiyondan önce gelişir ve mikro ve makrovasküler komplikasyonların ilerlemesini hızlandırır. Obezite, ilerleyen yaş ve böbrek hastalığı ortaya çıkması, diyabetik hastalarda hipertansiyon prevalansını daha da fazla artırır (91).

Diyabet ve hipertansiyon, ateroskleroz ile KVH için aditif risk faktörleridir. Birden Çok Sayıda Risk Faktörüne Girişim Çalışması (92,93) ve İleriye Dönük Kardiyovasküler Munster (PROCAM) çalışması tarafından gösterilmiş olduğu gibi, hipertansiyon riski, diyabetli hastalarda, hipertansif normoglisemik kişilerden daha da fazla artmaktadır. Bu risk artışının birkaç olası nedeni söz konusudur; bir neden, basınca bağlı damar duvarı stresine yatkınlığın artmış olmasıdır (94). Diyabetik miyokard, KVH için öteki risk faktörlerine karşı daha duyarlı olabilir ve miyokardiyal hipertrofi, iskemi ile kalp yetersizliği riskini arttırabilir. Ayrıca, diyabetik nefropati yüksek kan basıncı tarafından yavaş yavaş hızlandırılır ve bir kez

nefropati ortaya çıktıktan sonra bir kısır döngü oluşur. Diyabetik hastalarda hem böbrek yetersizliği hem de hipertansiyondan, renal arter darlığının sorumlu olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. Tedaviye yanıtız hipertansiyon ve/veya böbrek yetersizliği bulunan hastalarda bu durumun araştırılması gerekir (91).

Tansiyonun 140/90mmHg dan 160/95mm/Hg ya çıkması, KAH riskini yaklaşık 5 kat artırmaktadır. Kan basıncındaki artma, endotelin mekanik olarak zedelenmesine ve buralarda hücre proliferasyonu ile kalınlaşmasına yol açar. Subintimal difüzyon mesafesi artar ve bu durum rölatif hipoksiye neden olur. Basıncın etkisiyle LDL moleküllerinin dokudaki çözünürlüğü artar ve intramural transportu hızlanır. Bu durum hem aterosklerotik lezyon oluşumuna, hem de oluşan lezyonların ilerlemesine yardımcı olur (95). Hipertansiyon, diyabetik hastalarda hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarda artışa neden olur (96). Yapılan çalışmalar, Tip 2 diyabetin başlangıcı olarak kabul edilen bozulmuş açlık glukozu evresinin dahi, HT gelişimi ile bağlantılı olduğunu göstermektedir (97).

## METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom (MS) bireyde bir grup metabolik risk faktörünün varlığı ile karakterizedir. Bu risk faktörleri abdominal obesite, aterojenik lipid profili (trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve LDL kolesterol yüksekliği), insülin direnci ve glukoz intoleransı, pıhtılaşma sürecinde bozukluk, inflamatuvar süreçte bozukluktur. Metabolik sendromlu bireyler koroner arter hastalıkları, arter duvarlarında plak oluşumu ile ilgili diğer hastalıklar (periferik damar hastalıkları ve inme gibi) ve tip 2 diyabet açısından yüksek risk taşırlar. Bu sendromun belirleyicisi olan risk faktörleri abdominal obesite ve insülin direncidir. Sendromla ilgili diğer risk faktörleri fiziksel inaktivite yaşanma, hormonal dengesizlik ve genetik yatkınlıktır (98).

Aşık diyabet olmaksızın, metabolik sendroma sahip kişilerde kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (99,100). Eşlik eden patolojiler tanımlanmış olmasına rağmen, tanı kriterleri açısından tam bir standart oluşturulamamıştır (101). Bugün itibarıyla en çok kabul gören tanı kriterleri Dünya Sağlık Örgütü ( WHO ) ve NCEP ATP III kriterleridir (102). ( NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı – Yetişkin Tedavi Paneli III - National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel ) 2005’de Uluslararası Diyabet vakfı (IDF, International Diabetes Foundation) ATP III tanımını değiştiren yeni kriterler yayınlamıştır (103). ATP III tanımını klinik basitliği nedeni ile beğenmişlerdir. Dahası, abdominal obesitenin insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiğini ve bu nedenle zahmetli insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadığını düşünmüşlerdir. IDF klinik tanımı, abdominal obesiteyi tanı için gerekli kılmaktadır. Dahası, abdominal obesitenin insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiğini ve bu nedenle zahmetli insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadığını düşünmüşlerdir. IDF klinik tanımı, abdominal obesiteyi tanı için gerekli kılmaktadır. Bu olduğunda, ATP III tanımında daha önce sıralanmış olan ek 2 faktör tanı için yeterli olmaktadır. IDF, abdominal obezite ile diğer metabolik sendrom risk faktörleri arasındaki korelasyonda, etnik farklar bulunduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle, abdominal obezite kriterleri eldeki en iyi popülasyon tahminlerine dayanarak ulusal ve etnik olarak belirlenmiştir. Avrupa orijinli kişiler için IDF, abdominal obezite eşik değerlerini erkeklerde  $\geq 94$  cm ve kadınlarda  $\geq 80$  cm bel çevresi olarak belirlemiştir. Asyalı popülasyonlarda, Japonlar dışında eşik değerleri erkeklere  $\geq 90$  cm ve kadınlarda  $\geq 80$  cm.dir. Japonlar için bu değerler erkeklerde  $\geq 85$  cm ve kadınlarda  $\geq 90$  cm dir. IDF ayrıca bozulmuş açlık glukozu eşik değerini 110mg/dL den 100 mg/dL’ye düşürmektedir. Bu değişiklik yakın zamanda değiştirilmiş olan bozulmuş açlık glukozu için Amerikan Diyabet Topluluğu (ADA)

kriterlerine karşılık gelmektedir. ATP III kriterlerinin klinik koşullarda kullanımının kolay ve tek bir nedeni vurgulamaktan kaçınma avantajı vardır. Ayrıca metabolik sendrom için ATP III kriterlerini değerlendirmek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aksi yönde yeni kanıtlar olmadığından orijinal ATP III tanımı metabolik sendrom tanısı için geçerliliğini korumaktadır (104).

**Tablo 4: WHO ve NCEP ATP III'e göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri**

| Kriterler            | WHO                                                                                                                                            | NCEP ATP III                                                                                                                    |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hipertansiyon        | Mevcut antihipertansif ilaç kullanımı ve/veya KB > 140/90                                                                                      | Hipertansiyon tedavisi veya KB >130/85                                                                                          |
| Dislipidemi          | Plazma trigliserid düzeyinin 150 mg/dL den yüksek olması ve/veya erkeklerde HDL-K düzeyinin 35 mg/dL kadınlarda ise < 40 mg/dLden düşük olması | Plazma trigliseridlerinin 150 mg/dL den fazla olması veya erkeklerde HDL kolesterol 40 mg/dL, kadınlarda 50 mg/dL den az olması |
| Obezite              | BMI > 30 ve/veya bel/kalça oranının erkeklerde 0.90, kadınlarda 0.85 ten büyük olması                                                          | Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm den geniş olması                                                             |
| Glukoz               | Tip 2 diyabet veya ( BGT )bozulmuş glukoz Toleransı                                                                                            | Açlık kan şekerinin 110 mg/dL den fazla olması                                                                                  |
| Diğerleri            | Mikroalbüminüri                                                                                                                                |                                                                                                                                 |
| Tanı için gerekenler | Tip 2 diyabet veya IGT ve yukarıdaki kriterlerden herhangi 2 tanesi. Eğer glukoz toleransı normale en az 3 diğer kriter gereklidir.            | Yukarıdaki kriterlerden herhangi 3 tanesi tanı için yeterlidir.                                                                 |

WHO, metabolik sendromu, diyabet olsun veya olmasın, mutlaka bulunması gereken bozulmuş glukoz regülasyonu veya insülin direncinin yanında, hipertansiyon, lipid metabolizması bozuklukları, obezite ve mikroalbüminüri gibi risk faktörlerinden en az ikisinin varlığı olarak tanımlamıştır (105). İnsülin Direnci Avrupa Çalışma Grubu (EGIR) ise, sendromu, diyabet olmadan hiperinsülinemisi bulunanlar için insülin direncinin göstergesi olarak tanımlar (106). Metabolik sendromun, NCEP ATP III tanımı, WHO kriterlerini temel almıştır ve en az üç risk faktörünün (hipertansiyon, dislipidemi, santral obezite, açlık glukoz yüksekliği) bulunması gerekir, ancak insülin direncine ait herhangi bir kriter tanımlanmamıştır (104).Tüm tanımlarda visseral yağ oranı artışının önemi vurgulanmaktadır,

ancak bel çevresi için en eşik alt değeri, NCEP ATP III tanımında daha az sıkı iken, WHO, bel çevresi yerine bel/kalça oranının ölçümünü önermektedir. Obezite, metabolik sendromun altında yatan en önemli nedenlerden biridir. Beden kitle indeksi (BKİ) ile araştırılır, ve hastalar bu indeksle, WHO'ya göre normal, fazla kilolu ve obez olarak sınıflandırılırlar (105)(Tablo5)

**Tablo 5.**

| <b>.BMI(kg/m2)</b> | <b>WHO Sınıflandırması</b> | <b>Genel tanım</b> |
|--------------------|----------------------------|--------------------|
| <18.5              | Düşük kilo                 | Zayıf              |
| 18.5-24.9          | Normal                     | Sağlıklı,normal    |
| 25.0-29.9          | Pre-obez                   | Fazla kilolu       |
| 30.0-39.9          | Obez                       | Şişman(Obez)       |
| 40 ve üstü         | Morbid obez                | Aşırı obez         |

Ancak, bel çevresi ölçümü veya bel/kalça oranı, ile belirlenen koroner kalp hastalığı (KKH) risk artışı genel vücut ağırlığı artışından daha iyi bir KKH risk artışı göstergesi olabilir. Finlandiya'da erkeklerde yapılan Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü Çalışması, bel/kalça oranı 0.91 veya daha büyük olan erkeklerde koroner riskin, 0.91'den küçük olanlara göre yaklaşık 3 kat fazla olduğunu, bu artmış riskin BKİ'den etkilenmediğini ortaya koymuştur (107).

Vücut ağırlığının artması, ileri derecede koroner ateroskleroza ile de ilişkilidir. Yaşları 15-50 arasında olan kadınlarda ani ölüm olgularının ölüm sonrası incelemeleri, en ağır koroner lezyonların hafif-orta derecede fazla kilo ya da visseral adipozite (abdominal ciltaltı yağ dokusunun kalınlığı) ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (108).

Metabolik sendromun altında yatan fizyopatolojik mekanizmanın insülin direnci olduğu öne sürülmüştür (109). Ancak bu fazlaca basitleştirilmiş teori, sendromda etkili faktörlerin birbirleri ile etkileşimini dikkate almamaktadır. Çinli hastalarda yapılan faktör analizi, diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda, metabolik sendromun farklı komponentlerinin farklı şekillerde etkileştiğini göstermektedir. İnsülin direnç faktörleri ve obezite, tip 2 diyabetin en güçlü belirleyicileri iken, aşikar diyabeti olmayan kişilerde kan basıncı ve lipidler daha önemli idi (110).

Metabolik sendromun tüm tanımlarında, spesifik trigliserid (TG) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyleri de yer almakla birlikte, sınır değerler açısından farklılıklar görülmektedir.

Metabolik sendromlu hastalarda çeşitli lipid bozuklukları tipiktir. Aterojenik dislipidemi [yüksek TG düzeyleri, düşük HDL-K ve küçük-düşük dansiteli lipoprotein kolesterol-LDL partiküllerinde artış] sıklıkla görülür (111). Hastaların çoğunda LDL-K düzeyleri de yüksektir. LDL-K düzeyleri  $\geq 160$  mg/dl olan hastaların %33'ünün, NCEP ATP III metabolik sendrom tanısına uyduğu görülmüştür (112). Ayrıca, metabolik sendromlu hastalarda KKH riski, tüm LDL-K düzeylerinde artmıştır (102).

MS sıklığı tüm Dünya'da hızla artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 20-30 yaş grubunda %6,7 iken, 60-70 yaşlar arasında %43' tür. Türkiye genelinde yapılan 4264 kişinin tarandığı Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) 'na göre 20 yaş üstü nüfusun üçte birinden fazlası (%35) MS sorunuyla karşı karşıya bulunmaktadır. Kır kent arasında önemli fark görülmezken (kırsal bölgede % 35,3, kentsel bölgede % 34,8) MS kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmektedir (sırasıyla %41, %29)(113).

Sosyal ve arkadaşlarının İzmir'de yaptıkları çalışmada MS sıklığı 20-29 yaş arası erkeklerde %3.6, kadınlarda %7,5; 30-39 yaş erkeklerde %19,6, kadınlarda %24 olarak bulunmuştur (114).

Amerika Birleşik Devletleri'nde III. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırmasına (Third National Health and nutrition Examination Survey (NHANES III) katılan 8814 yetişkinde metabolik sendromun prevalansı değerlendirilmiştir (115). Genel prevalans % 22 olarak görülmüş olup yaşa bağlı artış göstermiştir. Prevalans, yaşları 20-29, 60-69 ve 70yaş üzeri olanlar için sırası ile % 6.7, % 43.5 ve % 42 olarak belirtilmiştir. En yüksek yaşa-bağlı prevalans Meksikalı-Amerikalılar arasında görülmüştür (%31.9). Afrikalı-Amerikalılar ve Meksikalı-Amerikalılar arasında kadınlarda prevalans, erkeklere göre daha yüksek idi (sırası ile % 57 ve % 26 daha yüksek). 1999-2000 NHANES verileri prevalansın özellikle kadınlarda artmaya devam ettiğini göstermiştir (116).

İrk ve artan yaşa ek olarak metabolik sendrom riskinde artış ile ilişkili diğer bazı faktörler vardır. Artan vücut ağırlığı majör bir risk faktörüdür. NHANES III'de normal kilolu kişilerin % 5'inde, aşırı kilolu kişilerin % 22'sinde ve obezlerin % 60'ında metabolik sendrom varlığı görüldü (117). Benzer bulgular Framingham Kalp Çalışması'nın bir raporunda not edilmiştir. 16 yıl boyunca ağırlıkta 2,25 kg veya daha fazla artış olması, sendrom gelişimi riskinde %21-45 artış ile ilişkilendirilmiştir (118). NHANES III'de metabolik sendrom riskinde artış ile ilişkili diğer faktörlere menopoz sonrası durum, sigara içilmesi, düşük

gelirlilik, diyetin yüksek oranda karbonhidrat içermesi, alkol tüketiminin olmaması ve fiziksel aktivitenin azlığı da dahil edilmiştir. Ebeveynde metabolik sendrom hikayesinin olması riski artırır ve genetik faktörler; metabolik sendrom özelliklerinin çocuğa geçiş düzeylerinde % 50 kadar varyasyonu açıklamaktadır (119-122).

Ülkemizde Onat ve ark. tarafından, 1990 yılından bu yana yürütülmekte olan “Türk Erişkinleri Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması” (TEKHARF) çalışmasında metabolik sendrom komponentlerinin ayrı ayrı sıklıkları ve artış oranları ile birlikte sendromun sıklığı da değerlendirilmektedir. TEK HARF çalışmasında yeni NCEP kılavuzunun önerdiği kriterlerin uygulanması yoluyla Türkiye’de metabolik sendromun 30 yaş ve üstü nüfusun %37’sinde yani 9,1 milyon yetişkinde bulunduğu tahmin edilmektedir. Aynı çalışmada metabolik sendromun Türkiye’deki koroner kalp hastası olgularının yarısından sorumlu olduğu, bu oranın erkeklerde %42, kadınlarda %64 olduğunu da belirtilmiştir. TEK HARF çalışmasının verilerine göre toplumumuzda erişkinlerde 1990 yılında hipertansiyon sıklığı % 33,7 bulunmuş ve takipte 1998 yılında bu sıklığın % 10.0 arttığı görülmüştür. Bu çalışmada obezite sıklığı 1990 yılında kadınlarda % 28 erkeklerde % 9 bulunmuş ve bu sıklığın erkeklerde daha fazla olmak üzere takipte arttığı gözlenmiştir (123).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan, Amerikan Diabetes Mellitus Assosiation (ADA) kriterlerine göre Tip 2 DM tanısı almamış, endokrin hastalığı olmayan, nefropatisi olmayan ve ADA kriterlerine göre Bozulmuş Açlık Glukozu (100-125 mg/dl) olan hastalara, üç günlük yeterli karbonhidrat içeren (150 g) diyet sonrası ve 12 saatlik açlık sonrası 75 g standard OGTT(oral glukoz tolerans testi) yapılmış olan olgular dahil edilmiştir. Olgular poliklinik kayıtlarından değerlendirilmiş olup, çalışmada T.C.S.B İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında Olympus AU2700 cihazı ile çalışıldı.Tüm veriler SPSS 16.1 bilgisayar programı ile istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma protokolünde ilk kez hipertansiyon tanısı koymak için JNC-VII kriterleri (124), ilk kez Tip 2 diyabet tanısı koymak için de ADA tanı kriterleri (13) kullanılmıştır. Çalışmaya 21 – 77 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak her hastanın sözlü onayı alınmıştır. Veriler, yüz yüze görüşülerek toplanmıştır. Kişisel Bilgiler ve Antropometrik Ölçümler çalışmaya dahil edilecek hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, özgeçmişi, soygeçmişi, alışkanlıkları, kullanmakta olduğu ilaçları sorgulandı; Boyu, kilosu, bel çevresi ölçüldü ve vücut kitle indeksleri hesaplandı. Tüm sorgulama ve ölçümler aynı hekim tarafından yapıldı. Ölçümler; hastalar aç iken ayakkabı ve çoraplar çıkarıldıktan sonra yapıldı.

Boy: Hasta ayakkabısını çıkarmış, sırtını düz bir duvara yaslamış ve anatomik pozisyonda tam karşıya bakar durumda iken, duvara monte edilmiş boy ölçüm cetvelinde ayak tabanından başının en yüksek noktasına kadar olan mesafe ölçülerek cm. cinsinden kaydedildi.

Kilo: Oda giysisi ile Nan su terazili baskül cihazında .kg. cinsinden ölçülerek kaydedildi.

Bel Çevresi: Hastalar aç iken ve ayakta dik dururken elastik bir mezura kullanılarak 12. kosta alt sınırı ile .spina ischiadica major. arasında kalan mesafenin orta noktasından yere paralel olarak .cm. cinsinden ölçüldü (125).

Vücut Kitle İndeksi: Ağırlığın (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesi ile hesaplandı (kg/m<sup>2</sup>). Normal vücut kitle indeksi, 18,5-25 kg/m<sup>2</sup> arası olarak kabul edildi

Kan Basıncı: JNC'nin önerisine uygun olarak aç olan hastalar ölçüm öncesinde en az 10 dakika dinlendirildi. Görüşme başlangıcı ve bitiminde en az 2 dakika aralarla toplam 3 ölçüm yapılarak son iki ölçümün aritmetik ortalaması alındı (124). Kan basıncı hasta otururken ve ayakları yere temas eder durumda iken, sağ kolu kalp seviyesinde tutularak, kol

manşeti 12,5 cm eninde ve 45 cm boyunda olan ERKA (D-83646 Bad Tölz, Germany) tansiyon aleti ile sağ koldan ölçüldü. Korotkoff'un 1. fazı sistolik, 2. fazı diyastolik kan basıncı olarak kabul edildi.

#### Biyokimyasal Analizler

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların her birinden 10 saat açlık sonrasında sabah 08:00-09:00 arasında açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi alındı.

Tüm tetkikler T.C.S.B İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Olympus AU2700 cihazı ile çalışıldı.

Açlık plazma insülin düzeyi, Bio DPC (Diagnostik Products Corporation) firmasının İmmulite 2000 cihazında DPC firmasının orijinal kitleri ile çalışıldı. Bu yöntemle İnsülin normal değeri 6-27 µIU/ml arasında idi.

Açlık plazma glukoz düzeyi ve 2.saat tokluk glukoz düzeyi, Olympus AU2700 cihazı orijinal kitleri ile çalışıldı. Bu yöntemle glikoz normal değeri 60-100 mg/dl arasında idi.

#### İnsülin Direnci Tayini

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, 10 saatlik açlık sonrası sabah 08:00.de ölçülmüş olan açlık plazma glukoz ve açlık plazma insülin düzeyleri kullanılarak Homeostasis Model Assessment. yöntemi ile  $[ (Açlık\ plazma\ glikozu\ (mmol/L) \times Açlık\ plazma\ insülini\ (mikro\dot{U}/L) / 22,5 ]$  formülü uygulanarak insülin direnci hesaplandı (126). Fontbonne ve arkadaşları sağlıklı kişiler üzerinde yaptıkları çalışmaları neticesinde HOMA değerinin kadınlarda 1,8 ve üzerinde olmasını, erkeklerde ise 2,12 ve üzerinde olmasını insülin direnci olarak tanımlamışlardır (127).

## BULGULAR

Çalışmaya 230 bozulmuş açlık glukozu olan hasta katıldı. Çalışma grubunun 96'sı erkek, 134'ü kadındı. 2saatlik OGTT sonucunda 134'ü bozulmuş açlık glukozu (yaş ortalaması:  $49.4 \pm 12.4$  SD yıl) , 32 (%14) yeni tanı DM (yaş ortalaması:  $52.8 \pm 12.4$  SD yıl), 61 (%26) bozulmuş glukoz toleransı (yaş ortalaması:  $54.5 \pm 9.9$  SD yıl) tanısı almıştır. (Tablo 1.)

Açlık kan şekeri değerleri DM grubunda (119mg/dl [ÇAA:114–124]); BAG (110mg/dl [107–116.5]) saptanan grupta BGT saptanan gruba (115mg/dl [111–120]) göre anlamlı yüksek saptandı ( sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.03$ ). BGT ve BAG arasında yine istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ( $p<0.001$ ). Bazal insülin ölçümleri DM ( $9.8 \mu\text{IU/ml}$  [8.2–14.5]) ve BGT grubunda (  $9.6 \mu\text{IU/ml}$  [7.8–12.4]) BAG grubuna ( $6.2 \mu\text{IU/ml}$  [4.2–8.3]) göre yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0.002$ ,  $p=0.003$ ). Ancak DM ve BGT grubu arasında fark saptanmadı ( $p=0.36$ ). DM ( $133.5 \text{ mg/dl}$  [121.5-145.7]) , BGT ( $117 \text{ mg/dl}$  [110-126.5]) ve BAG grupları ( $104 \text{ mg/dl}$  [99-112]) arasında OGTT bazal değerleri yüksek düzeyde anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

Vücut ağırlığı, BGT grubunda (75 kg [65.5–78]) BAG grubuna (78 kg [73.5–88]) göre yüksek saptandı ( $p=0.001$ ). DM grubu (74.5 kg [68.2–81.5]) ile BAG ve BGT grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0.06$ ,  $p=0.72$ )

HOMA-IR değerleri DM ( $2.82 \text{ mmol/LxU/L}$  [2.34-3.75]) ve BGT grubunda ( $2.65 \text{ mmol/LxU/L}$  [2.22-3.52]), BAG ( $1.68 \text{ mmol/LxU/L}$  [1.14-2.26]) göre anlamlı yüksek saptandı ( $p=0.001$ ). DM ve BGT grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.35$ ). T-KOL, TG, HDL, LDL değerleri gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla  $p=0.88$ ,  $p=0.25$ ,  $p=0.86$ ,  $p=0.86$ ) (Tablo2-3.)

Bel çevresi ölçümü DM ( $108.5 \text{ cm}$ [98.5–119.5]) ve BGT ( $109 \text{ cm}$  [99.5–117.5] grubunda BAG ( $99 \text{ cm}$ [90–112]) grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla;  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ). Yine DM ve BGT grubu arasında bel çevresi ölçümü açısından fark saptanmadı ( $p=0.44$ ).

Vücut kitle indeksi (VKİ), DM grubu ( $31 \text{ kg/m}^2$  [28.4-35.8]) ve BGT grubunda ( $30.8 \text{ kg/m}^2$  [28.-34.7] BAG grubuna ( $28 \text{ kg/m}^2$  [24.5-32]) göre yüksek saptandı (sırasıyla;  $p=0.01$ ,  $p<0.001$ ). DM ve BGT grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.89$ ). Bel çevresi ölçümü, VKİ 'den daha anlamlı bulundu.

Korelasyon analizinde DM saptanan grupta insülin düzeyi ile kilo arasında orta derecede korelasyon saptandı ( $p=0.01$ ,  $r=0.44$ ). Bel çevresi ile SKB ( $p<0.001$ ,  $r=0.59$ ) ve DKB ( $p=0.02$ ,  $r=0.39$ ) pozitif korelasyon tespit edildi.

BGT grubunda HDL düzeyi AKŞ(  $p=0.02$ ,  $r=0.29$ ) ve bel çevresi ( $p=0.002$ ,  $r=0.38$ ) ölçümü arasında negatif bir korelasyon tespit edildi. BGT grubunda bel çevresi ile SKB( $p<0.001$ ,  $r=0.43$ ) ve DKB ( $p=0.01$ ,  $r=0.30$ ) arasında orta düzeyde korelasyon saptandı. Yine DM grubunda bel çevresi ile SKB ( $p<0.001$ ,  $r=0.62$ ) ve DKB ( $p=0.01$ ,  $r=0.42$ ) değerleri arasında güçlü bir korelasyon saptandı.

BAG grubunda bel çevresi ile trigliserid ( $p=0.004$ ,  $r=0.24$ ) arasında zayıf, bel çevresi ile SKB ( $p<0.001$ ,  $r=0.35$ ), DKB ( $p<0.001$ ,  $r=0.38$ ) orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

BAG grubunda OGTT 2.saat glukoz düzeyi ile SKB ( $p=0.01$ ,  $r=0.21$ ) ve DKB ( $p=0.04$ ,  $r=0.17$ ) arasında zayıf düzeyde korelasyon saptandı. Ancak DM ve BGT grubunda bu ilişki saptanmadı.

ATP III kriterleri baz alınarak yapılan değerlendirmede tüm çalışma grubunda 79 (%58) kadın, 64 (%66) erkek toplam 143 (%62) hasta metabolik sendrom tanısı aldı.

Sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) açısından DM saptanan grup (SKB:145mmHg [135–160], DKB: 87mmHg [75–95] ) ve BGT grubunda (SKB:140mmHg[140–150], DKB: 85mmHg [77–92]), BAG grubunda (SKB:120mmHg [110–125], DKB: 70mmHg [65–80]) göre artmış bulundu ( $p<0.001$ ). Ancak SKB ve DKB açısından DM ve BGT grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla;  $p=0.075$ ,  $p=0.44$ ).

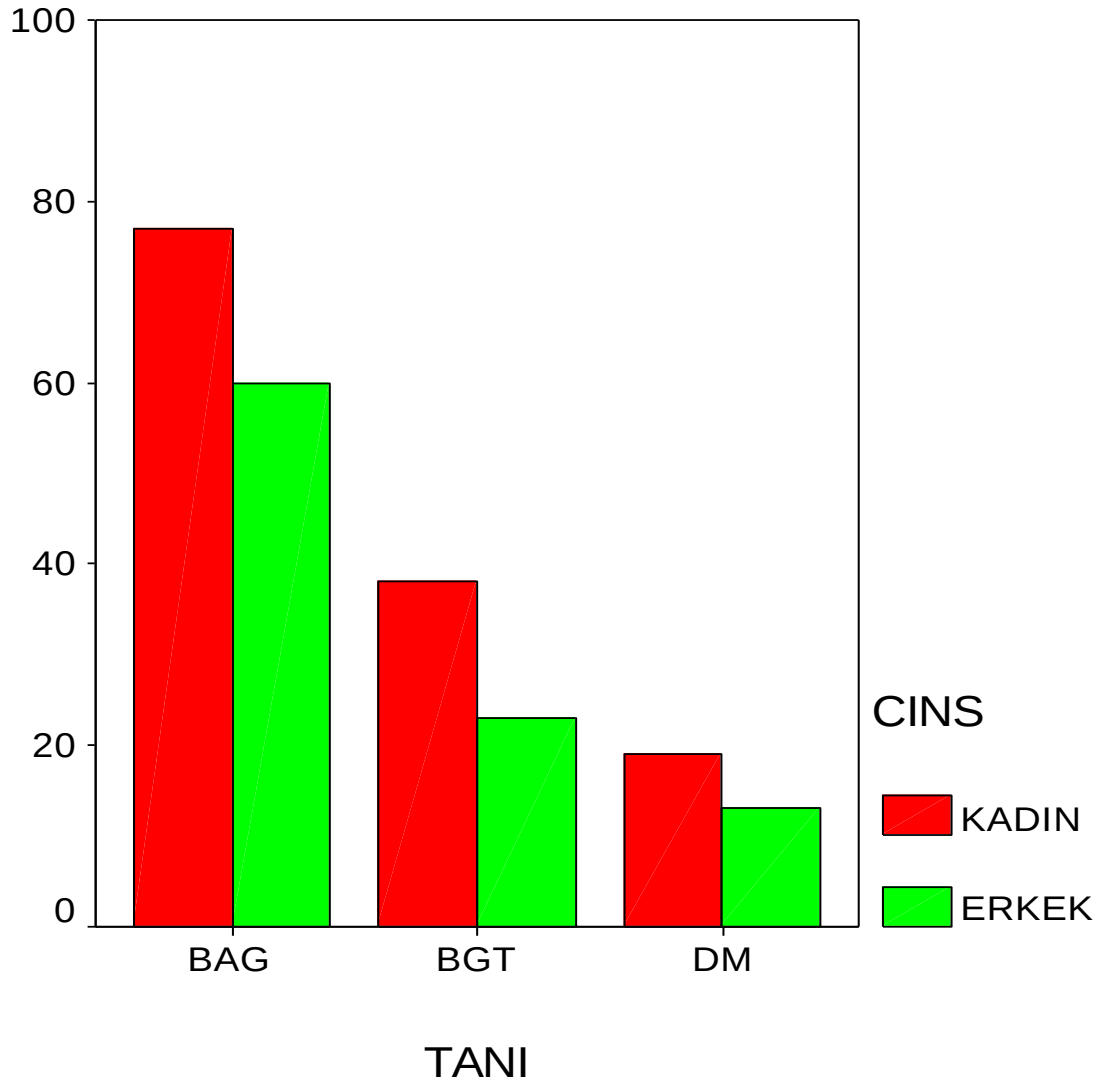
BAG grubunda, 19 (%14) kişide hipertansiyon ( $>130/85$  mmHg) (13 kadın(%16), 6 erkek (%10)) saptandı. 53 (%68) kadın hastanın bel çevresi 88cm'in üstündeydi. 26 (%43) erkek hastanın bel çevresi 102 cm'in üstündeydi. Trigliserid değeri 150'nin üstünde olan 51 (%37) hasta saptandı. HDL 40'dan küçük 13 (%16) kadın hasta, HDL 50'den küçük 35 (%58) erkek hasta tespit edildi. BAG grubunda toplam 65 (%47) ( 30 (%38) kadın, 35 (%58) erkek) kişide metabolik sendrom tanısı aldı.

BGT grubunda, 41 (%67) kişide hipertansiyon ( $>130/85$  mmHg) (28 kadın(%73), 13 erkek (%56)) saptandı. 36 (%94) kadın hastanın bel çevresi 88cm'in üstündeydi. 19 (%82) erkek hastanın bel çevresi 102 cm'in üstündeydi. Trigliserid değeri 150'nin üstünde olan 29 (%47) hasta saptandı. HDL 40'dan küçük 5 (%13) kadın hasta, HDL 50'den küçük 16 (%69) erkek hasta tespit edildi. BGT grubunda toplam 50 (%81) ( 31 (%81) kadın, 19 (%82) erkek) kişide metabolik sendrom tanısı aldı.

DM grubunda, 27 (%84) kişide hipertansiyon ( $>130/85$  mmHg) saptandı (19 kadın(%100), 8 erkek (%61)). 18 (%94) kadın hastanın bel çevresi 88cm'in üstündeydi. 8 (%61) erkek hastanın bel çevresi 102 cm'in üstündeydi. Trigliserid değeri 150'nin üstünde olan 15 (%46) hasta saptandı. HDL 40'dan küçük 2 (%10) kadın hasta, HDL 50'den küçük 10 (%76) erkek hasta tespit edildi. DM grubunda toplam 28 (%82)'si (18 (%94) kadın, 10 (%76) erkek) saptandı (Tablo 4.).

**Tablo1. OGTT 2.saat sonuçlarına göre hastaların dağılımı**

|        | TOPLAM |          |
|--------|--------|----------|
| BAG    | 137    | (% 59,6) |
| BGT    | 61     | (% 26,5) |
| DM     | 32     | (% 13,9) |
| TOPLAM | 230    | (% 100)  |



**Şekil 1. OGTT 2.saat sonucuna göre tanı**

**Tablo 2. BAG, BGT, DM gruplarda genel laboratuvar özellikleri:**

|                         | <b>BAG<br/>(n:137)</b> | <b>BGT<br/>(n:61)</b> | <b>DM<br/>(n:32)</b>   | <b>p</b>                                                          |
|-------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| AKŞ (mg/dl)             | 110<br>(107–116.5)     | 115<br>(111–120)      | 119<br>(114–124)       | p<0.001 <sup>a,b</sup><br>p>0.05 <sup>c</sup>                     |
| OGTT 0.saat<br>(mg/dl)  | 104<br>(99–112)        | 117<br>(110–126.5)    | 133.5<br>(121.5–145.7) | p<0.001 <sup>a,b,c</sup>                                          |
| OGTT 2.saat<br>(mg/dl)  | 102<br>(84–119)        | 167<br>(152.5–186)    | 226<br>(211–275)       | p<0.001 <sup>a,b,c</sup>                                          |
| İnsülin(µIU/ml)         | 6.2<br>(4.2–8.3)       | 9.6<br>(7.8–12.4)     | 9.8<br>(8.2–14.5)      | P<0.05 <sup>a</sup><br>P<0.05 <sup>b</sup><br>p>0.05 <sup>c</sup> |
| HOMA-IR<br>(mmol/LxU/L) | 1.68<br>(1.14–2.26)    | 2.65<br>(2.22–3.52)   | 2.82<br>(2.34–3.75)    | P=0.001 <sup>a,b</sup><br>p>0.05 <sup>c</sup>                     |
| T-KOL(mg/dl)            | 208<br>(173.5–241.5)   | 212<br>(181–241)      | 205<br>(172–246)       | p>0.05 <sup>a</sup><br>p>0.05 <sup>b</sup><br>p>0.05 <sup>c</sup> |
| LDL (mg/dl)             | 126<br>(102–160)       | 131<br>(104.5–153)    | 133.5<br>(91–165)      | p>0.05 <sup>a</sup><br>p>0.05 <sup>b</sup><br>p>0.05 <sup>c</sup> |
| TG (mg/dl)              | 120<br>(92.5–181.5)    | 145<br>(105–205.5)    | 142<br>(112–271.2)     | p>0.05 <sup>a</sup><br>p>0.05 <sup>b</sup><br>p>0.05 <sup>c</sup> |
| HDL(mg/dl)              | 49<br>(40–56.5)        | 49<br>(41.5–57)       | 47<br>(37–52)          | p>0.05 <sup>a</sup><br>p>0.05 <sup>b,c</sup>                      |

Ölçümler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak gösterilmiştir.

a: p<0.05; BAG – BGT; Student t testi ile karşılaştırıldı.

b: p<0.05; BAG-DM; Student t testi ile karşılaştırıldı

c: p<0.05; BGT-DM; Student t testi ile karşılaştırıldı

**Tablo 3. BAG, BGT, DM gruplarda fizik muayene ve genel laboratuvar özellikleri:**

|                              | <b>BAG</b><br><b>(n:137)</b> | <b>BGT</b><br><b>(n:61)</b> | <b>DM</b><br><b>(n:32)</b> | <b>p</b>                                                            |
|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg)  | 120<br>(110–125)             | 140<br>(140–150)            | 145<br>(135–160)           | p<0.001 <sup>a,b</sup><br>p=0.07 <sup>c</sup>                       |
| Diastolik Kan Basıncı (mmHg) | 70<br>(65–80)                | 85<br>(77–92)               | 87<br>(75–95)              | p<0.001 <sup>a,b</sup><br>p=0.44 <sup>c</sup>                       |
| Bel Çevresi (cm)             | 99,0<br>(90–112)             | 109,0<br>(99.5–117.5)       | 108.5<br>(98.5–119.5)      | p<0.001 <sup>a,b</sup><br>p=0.44 <sup>c</sup>                       |
| Kilo (kg)                    | 78,0<br>(73.5–88)            | 75,0<br>(65.5–78)           | 74,5<br>(68.2–81,5)        | p=0.001 <sup>a</sup><br>p=0.006 <sup>b</sup><br>p=0.44 <sup>c</sup> |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )     | 28<br>(24.5–32)              | 30.8<br>(28–34.7)           | 31<br>(28.4–35.8)          | p<0.001 <sup>a</sup><br>p=0.01 <sup>b</sup><br>p=0.89 <sup>c</sup>  |

Ölçümler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak gösterilmiştir.

a: p<0.05; BAG- BGT; Student t testi ile karşılaştırıldı.

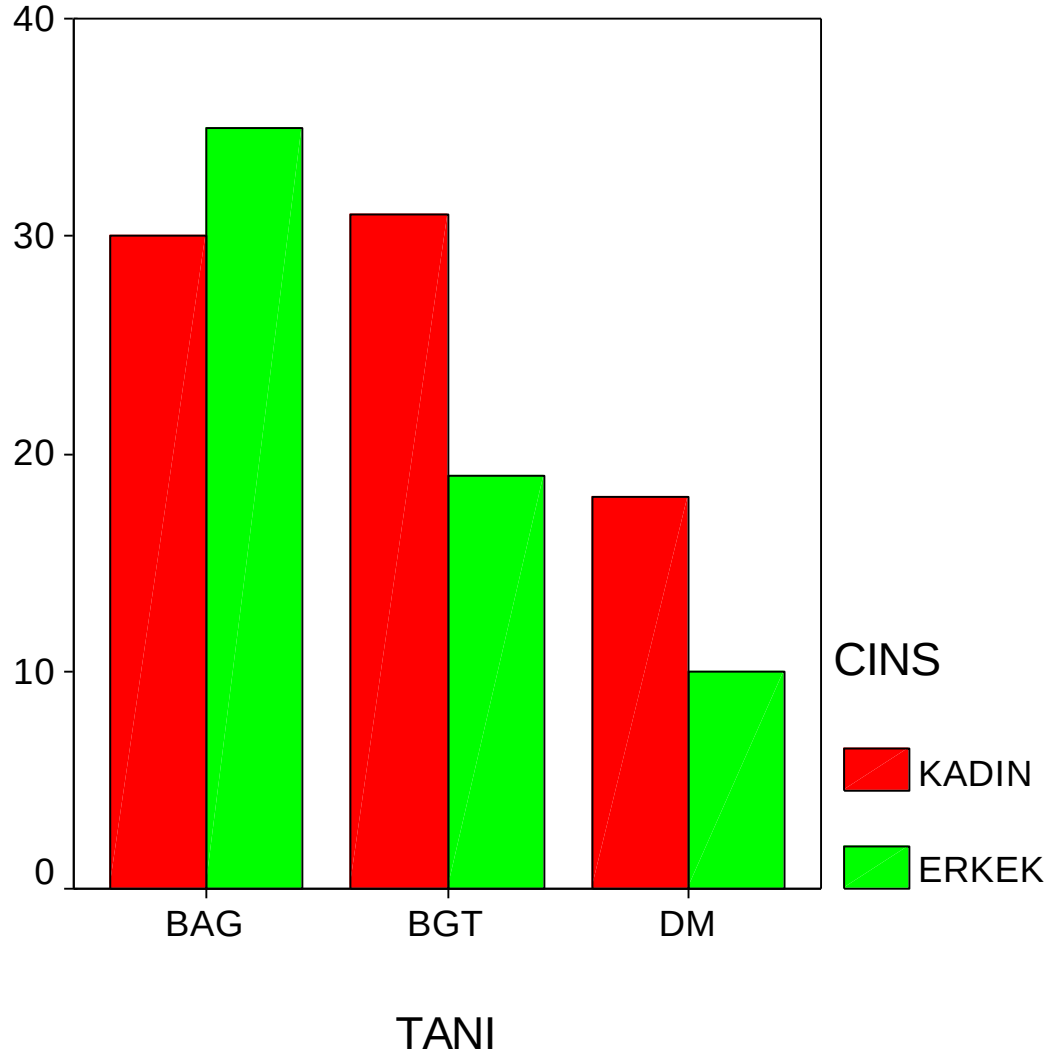
b: p<0.05; BAG-DM; Student t testi ile karşılaştırıldı

c: p<0.05; BGT-DM; Student t testi ile karşılaştırıldı..

**Tablo4. ATP III kriterlerine göre Metabolik Sendrom tanılı hastaların dağılımı**

|        | TOPLAM     |
|--------|------------|
| BAG    | 65 (%45)   |
| BGT    | 50 (%34)   |
| DM     | 28 (%21)   |
| TOPLAM | 143 (%100) |

## METABOLİK SENDROM



**Şekil 2. Metabolik Sendrom BAG, BGT, DM gruplarında dağılımı**

## TARTIŞMA

Diabetes mellitus, insülin sekresyonu ve/veya insülinin periferik hücrelere etkisinde meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik sendromun adıdır (128).

Diabetes mellitusta zaman içinde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Tip 2 diyabet prevalansı arttıkça komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortalite de artmaktadır. Diyabetin en önemli komplikasyonlarından olan aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, özellikle koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabetlilerin önde gelen ölüm nedenidir ve dünyanın her tarafındaki bütün ölümlerin %34'ünden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Diyabet, metabolik olduğu kadar vasküler bir hastalıktır (129).

Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesi, hastalığın tanısının konulmasından yıllar önce (1–12 yıl) başlamaktadır. Bu durum, diyabetin tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesi gereğini ortaya çıkarmıştır. Bilindiği gibi 1997 yılında ADA bozulmuş glikoz homeostazına yeni bir tanımlama getirmiş ve açlık plazma glukoz değerlerinin 110–125 mg/dl arasında bulunmasını BAG (bozulmuş açlık glukozu) olarak isimlendirmiştir. Bu tarihten itibaren BAG ile ilgili çok sayıda ve geniş çaplı çalışmalar yapılmaya başlanmıştır; BAG'nun diyabet tanısındaki yeri ve diğer tanı kriterleri ile ilişkisi, BGT ile ilişkisi, diyabete dönüşüm riski, geleneksel kardiyovasküler risk kriterleri ile ilişkisi, genel mortalite ve kardiyovasküler mortalite artışındaki rolü araştırılmıştır. Son olarak yayınlanan ADA 2004 kriterlerinde BAG sınırları 100–125 mg/dl'ye indirilmiştir. Prediyabeti temsil eden BAG ve BGT hastalarını tanımlamak önemlidir. Çünkü bu hastaların %30'u diyabete dönüşür. Gerek BGT, gerekse BAG'nin diyabet gelişimi için yüksek risk taşıması yanında kardiyovasküler hastalık riskini de arttırdığı bildirilmektedir. Prediyabetik vakalara erken dönemde müdahale etmekle diyabet ve komplikasyonları önlenabilir. Paris Prospective Study olarak adlandırılan ve 1991'de yapılmış olan bir çalışmada, açlık kan şekeri 110 mg/dl'nin üzerinde olan orta yaşlı kadınlarda 3 yıl içinde diyabet gelişmesi riskinin, açlık kan şekeri daha düşük olanlara göre önemli derecede fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, açlık kan glukozunun 6.0 mmol/L üzerindeki değerlerinde hem retinopati hem de kardiyovasküler hastalık riskinin artmakta olduğu da gösterilmiştir (130) Hoorn çalışmasında 2484 hastaya OGTT yapıp WHO'ya göre AKŞ bazal değeri 110 mg/dl olarak alındığında %12 BAG, %5 yeni tanı diyabet; ADA 'ya göre AKŞ bazal değeri 100 mg/dl alındığında ise %35 BAG, %4 yeni tanı diyabet saptamışlardır (37).

Çoğaltılabilecek çalışma örneklerinden çıkan sonuç şudur ki; ister anormal glukoz toleransı, ister açlık hiperglisemisi, isterse belirgin diyabet biçiminde ortaya çıksın; bozulmuş glukoz

toleransı, kardiyovasküler olayların gelişeceğinin habercisidir (131,132). Sadece Açlık glukozu bakılarak yapılan diyabet prevalansı araştırıldığı bir çalışmada DM %4.7 gibi düşük bir oran saptanmıştır.(133). Son yapılan çalışmalardan olan DECODE çalışmasında, ikinci saat glikoz seviyesinin bozulmuş açlık değerine oranla, kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha prediktif olduğu gösterilmiştir (49).Toplum diyabet açısından tarandığında AKŞ 100-125 olan kişilere OGTT uygulandığında diyabet prevalansı önemli ölçüde artmaktadır (134).

Ülkemizde diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansının araştırıldığı TURDEP çalışmasında diyabet prevalansı %7.2, BGT prevalansı %6.7 olarak bulunmuştur. Ayrıca diyabetlilerin %32'sinin daha önce tanı konulmamış –yeni tanı- DM olduğu bildirilmiştir (3). Bizim çalışmamızda bilinen DM olan olgular çalışmaya alınmadığı halde OGTT uygulanan BAG olgularında %26 BGT, %14 DM saptandı. Bununla birlikte diğer ülkelerde yapılan çalışmalar da BGT ve yeni tanı DM olgularının arttığını göstermektedir (135).

İnsülin direnci ve bozulmuş beta hücre fonksiyonu tip2 DM gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Hipergliseminin düzeyi ile tip 2 DM gelişimi artar. DM gelişiminde aile öyküsü ile ilişkili genetik faktörlerin varlığı da önemlidir (136,137,138).Yapılan bir çalışmada glukoz metabolizmasının bozulmasıyla birlikte açlık insülinleri ile HOMA-IR değerleri korele bulunmuştur (139). Botnia çalışmasında HOMA ile hesaplanan insülin direncinin izole BAG 'de BGT' e göre daha yüksek olduğu görülmüştür (34). Diğer taraftan Festa ve arkadaşları ise intravenöz glukoz tolerans testi ile belirledikleri insülin direncinin ve kardiyovasküler morbidite riskinin BGT de daha fazla olduğunu ortaya çıkardılar. Bu çelişki, OGTT ve IVGTT ile hesaplanan insülin direncinde hem karaciğer, hem kasta insülin duyarlılığının ölçüldüğü, buna karşılık sadece açlık kan şekeri ve açlık insülini değerlerine dayanan HOMA ile daha çok karaciğerdeki insülin duyarlılığının belirlendiği bilgisi ile açıklanmaya çalışıldı. BAG ve BGT nin her ikisinde de insülin direnci vardır. Fakat insülin direncinin olduğu yerlerde farklılık gösterirler. Buna göre BGT de IVGTT ile belirlenen tüm vücut insülin direncinin önemli kısmını teşkil eden kastaki direnç ön planda iken, BAG da HOMA ile belirlenmiş karaciğerdeki insülin direnci ön plana çıkıyordu. Iras çalışması da bu sonuçları desteklemiştir (39).

Çalışmamızda bozulmuş açlık glukozu vakalarının %47'sinde diyabetik aile öyküsü mevcuttu. Ayrıca BGT ve DM saptanan hastalarda BAG olan gruba göre bazal insülin değerleri daha yüksek ve HOMA-IR ile saptadığımız insülin direnci daha anlamlıydı. Açlık kan şekeri düzeyi BAG saptanan gruba göre BGT ve DM saptanan grupta daha yüksekti. Hasta grubunda HOMA-IR ile saptadığımız insülin direnci çalışmada belirtilen karaciğer

insülin direncinden ziyade kaslardaki insülin direncinin daha fazla olduğunu gösteriyor olabilir (39).

Lindahl ve ark.nın yaptığı çalışmada, 30-60 yaşlarındaki 21057 erkek ve kadın incelenmiştir. Prediyabetik grupta sağlıklı kontrol grubuna göre hem kadınlarda hem erkeklerde VKİ, vücut ağırlığı, kan basıncı, açlık plazma glukozu, 2. saat plazma glukozu, plazma trigliserid konsantrasyonları daha yüksek, HDL kolesterolü daha düşük tespit edilmiştir (140). Çalışmalarda visseral obezitedeki artışın tip2 diyabet gelişimine öncülük ettiği bilinmektedir. Hu. ve ark 1980'dan 1996'ya kadar 84941 kadın hemşireyi izleyerek yürüttükleri çalışma (Nurses Health Study) sonucunda, obezitenin tek başına diyabetin en önemli belirteci olduğunu göstermişlerdir. Başlangıçta diyabeti olmayan bu kadınların 3300'üne takip süresince yeni diyabet tanısı konulmuştur. VKİ en az 35 kg/m<sup>2</sup> olan kadınların VKİ 23 kg/m<sup>2</sup> olan kadınlara göre 40 kat daha fazla risk taşıdığını vurgulamışlardır (19). Çalışmamızda VKİ, DM ve BGT saptanan grupta BAG olan gruba göre daha yüksek saptandı. BGT grubunda bel çevresi ölçümleri BAG grubuna göre, DM grubunda yine BGT grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Bel çevresi ölçümü veya bel/kalça oranı, ile belirlenen koroner kalp hastalığı (KKH) risk artışı genel vücut ağırlığı artışından daha iyi bir KKH risk artışı göstergesi olabilir. Finlandiya'da erkeklerde yapılan Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü Çalışması, bel/kalça oranı 0.91 veya daha büyük olan erkeklerde koroner riskin, 0.91'den küçük olanlara göre yaklaşık 3 kat fazla olduğunu, bu artmış riskin BKİ'den etkilenmediğini ortaya koymuştur (107). Ayrıca bel çevresi ölçümleri istatistiksel olarak VKİ ölçümlerinden daha anlamlı saptandı. Sonuçlar yapılan çalışmalar ile benzerlik gösteriyordu. Visseral obeziteyi daha iyi yansıtan bel çevresi ölçümleri çalışmamızda glukoz metabolizmasında bozulma arttıkça anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır.

MS sıklığı tüm Dünya'da hızla artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-30 yaş grubunda %6.7 iken, 60-70 yaşlar arasında %43 tür. Türkiye genelinde yapılan Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) 'na göre 20 yaş üstü nüfusun üçte birinden fazlası (%35) MS sorunuyla karşı karşıya bulunmaktadır. Kır kent arasında önemli fark görülmezken (kırsal bölgede % 35.3, kentsel bölgede % 34.8) MS kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmektedir (sırasıyla %41, %29)(113).

Soysal ve arkadaşlarının İzmir'de yaptıkları çalışmada MS sıklığı 20-29 yaş arası erkeklerde %3.6, kadınlarda %7.5; 30-39 yaş erkeklerde %19.6, kadınlarda %24 olarak bulunmuştur (114).

Amerika Birleşik Devletleri'nde III. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Araştırması'na [Third National Health and nutrition Examination Survey (NHANES III)]

katılan 8814 yetişkinde metabolik sendromun prevalansı değerlendirilmiştir (117). Genel prevalans % 22 olarak görülmüş olup yaşa bağlı artış göstermiştir. Prevalans, yaşları 20-29, 60-69 ve 70yaş üzeri olanlar için sırası ile % 6.7, % 43.5 ve % 42 olarak belirtilmiştir. 1999-2000 NHANES verileri prevalansın özellikle kadınlarda artmaya devam ettiğini göstermiştir (115).

Tai ES ve ark. ADA 2004 kriterlerinde BAG ile ilgili yapılan düzenlemeden sonra (BAG alt sınırının 100 mg/dl'ye indirilmesi) değişen BAG prevalansını, kardiyovasküler ve diyabet riskindeki değişikliği tespit etmek için geniş hasta popülasyonlu çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında açlık kan şekeri 100–126 mg/dl olan prediyabetik BAG grubunun %63.5'inde santral obezite, trigliserid yüksekliği ve hipertansiyon en yaygın olmak üzere en azından 1 tane metabolik sendrom parametresinin beraber bulunduğunu tespit etmişlerdir (141).

Baltimore Longitudinal Study on Aging çalışması, 937 nondiyabetik bireyin 9.5 yıl izlendiği bir çalışmadır. BGT veya BAG + BGT'den oluşan prediyabetik gruplarda normal glikoz toleransı olanlara göre aterojenik risk faktörlerinin daha fazla bulunduğu görülmüştür. (142).Çeşitli çalışmalarda tip 2 diyabetin gelişiminden önceki prediyabet döneminde (BAG ve BGT) kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendromun diğer komponentleri olan hiperinsülinemi, hemostatik ve inflamatuvar göstergelerin, mikroalbuminürinin arttığı gözlenmiştir. İzole BAG ve izole BGT' ye göre hem BGT hem BAG'si olan vakalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (43,143).

Tip 2 diyabetteki dislipidemi tanımlayan temel bileşenlerin; HDL kolesterol düzeyinde azalma, trigliserid düzeyinde yükselme ve VLDL kolesterol düzeyinde artış olduğu bilinmektedir. Diyabetik hastalardaki dislipidemide, normal plazma LDL kolesterolü bulunmakla beraber aterojenik küçük yoğun LDL parçacıkları sayıca artmaktadır (15,144). Tip 2 diyabeti olan hastalardaki dislipideminin, prediyabetik dönemde dahi var olan bir durum olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (43,143). Kametani ve ark.nın Japonya'da Japon popülasyonunda yaptığı bir çalışmada normoglisemik 7222 olgu yaklaşık 9 yıl izlenmiştir. İzlem süresince BAG ve diyabet tanısı konulanlarda yüksek trigliserid seviyeleri tespit etmelerinin ötesinde; çalışmalarında, hipertrigliserideminin IFG ve diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır (145). Özellikle diyabetle birlikteliği fazla olan obezite, hipertrigliseridemi, yüksek tansiyon gibi metabolik sendrom parametrelerinin prediyabetik dönemdeki olgularda da kümelenmiş olduğu çalışmamızda görülmektedir (13). ADA, Ocak 2005 tarihli bildirisinde BAG ve BGT' yi metabolik sendrom ile ilişkili parametreler olarak göstermektedir (128).

Yapılan bu çalışmalarda belirtilen prediyabet döneminde metabolik sendrom komponentleri benzer şekilde çalışmamızda da bulunmuştur. BAG grubunda; %14 hipertansiyon ( $>130/85$  mmHg), %57 bel çevresi artışı, %37 hipertrigliseridemi, %35 düşük HDL, BGT grubunda %67 hipertansiyon, %90 bel çevresi artışı, %34 düşük HDL, %47 hipertrigliseridemi, DM grubunda; %84 hipertansiyon, %46 hipertrigliseridemi, %81 artmış bel çevresi, %37 düşük HDL saptandı. Kadın/erkek orano 1.23 olarak kadınlarda daha fazla idi. BAG grubunda %47 ( 30 (%38) kadın, 35 (%58) erkek) kişide, BGT grubunda %81 ( 31 (%81) kadın, 19 (%82) erkek) kişide, DM grubunda, 28 (%82)'si (18 (%94) kadın, 10 (%76) erkek) hastada metabolik sendrom saptandı.

Nondiyabetik 937 bireyin ortalama 9.5 yıl izlendiği bu çalışmada prediyabetik olgularda; kan şekerlerinde ve bazal kardiyovasküler risk faktörlerinde takip süresinde artış gözlenmiş ve metabolik sendrom prevalansında artma tespit edilmiştir (147). Shaw J.E. ve ark.nın yaptığı geniş popülasyonlu ve 5 yıl takipli bir çalışmada, açlık plazma glikozundaki fazlalığın gelecekteki diyabet riski artışı ile paralel olduğu gösterilmiş, ancak BAG tanımı için bir eşik değerin belirlenemeyeceği iddia edilmiştir. Açlık kan glukozu alt sınırının düşürülmesi ile elde edilecek vaka gruplarının OGTT ile teşhis edilenlere oldukça benzediği ileri sürülmüştür (147). Bu durum; açlık kan şekerine göre belirlenmiş prediyabetik BAG grubunun, glukoz toleransı bozuk BGT grubunu da kapsayabileceği şeklinde yorumlanabilir ve gerek glukoz yüklemesinden sonraki konsantrasyonların gerekse postprandiyal glukoz konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalıklarla açlık glukozu düzeyinden bağımsız olarak doğrudan ilişkili olduğu göz önüne alındığında BAG'nin prediyabetik antite olarak kardiyovasküler riskteki öngörücü özelliğini arttırmaktadır (25,148). Gerek OGTT gerekse açlık glisemisiyle diyabet tanısı koymanın en önemli sakıncalarından biri tek testle karar verilmesidir. Bu ölçümlerin değişken olduğu bilinmesine ve OGTT'nin farklı bir zamanda tekrar edilmesi önerilmesine rağmen genellikle tek testle karar verme yoluna gidilmektedir. Açlık glisemi ölçümünün kolay tekrarlanabilir oluşu bu bakımdan avantajlıdır. Oral glukoz tolerans testi diyabet tanısı için altın standart olarak kabul edildiğine göre, ADA kriterlerinin alternatif olarak kabul edilebilmesi için, bu kriterler kullanılarak, WHO kriterlerine yakın, hatta bu kriterlerden daha güvenilir ve doğru bir şekilde tanı konulabilmesi gerekir. Yeni kriterler diyabet tanısının daha basit şekilde konulmasını sağlamakla birlikte özellikle bozulmuş glukoz toleransını tespit etmede, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre yetersiz kalmaktadır. BGT'nin prediktif değeri çeşitli toplumlarda yapılmış prospektif çalışmalar ile gösterilmiştir. Aynı özelliğin BAG için de olup olmadığını göstermek için geniş serilerde yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ADA kriterlerinin pratik, ucuz ve hızlı olmaları nedeniyle kitle taramalarında kullanılabilir olduğu ancak kişilere özgü tanı kararlarının alınmasındaki yeterliliğinin şüpheli olduğu düşünülmektedir. Bu konudaki şüphemizin giderilebilmesi için, kan şekeri 110-140 mg/dl arasında olan bireylerin OGTT sonuçları normal olsa bile, takibe alınmaları faydalı olacaktır. Sonuç olarak ADA kriterleri tamamlayıcı olarak değerlendirilebilir, ancak OGTT diyabet tanısında altın standart olma özelliğini daha uzun yıllar koruyacak gibi görünmektedir (150). Klinik tablosunda tip 2 diabetes mellitus ya da glikoz intoleransını da barındıran, çoğunlukla koroner arter hastalığı ile sonuçlanan aterosklerozun yer aldığı kardiyovasküler risk faktörleri kümesi olan metabolik sendromun başlıca komponenti insülin rezistansıdır (56, 149, 151, 152, 153). İnsülin direnci, tip 2 diyabetin öncülü ve kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olmanın yanında diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkilidir (154).

## SONUÇ

Açlık kan şekeri DM tanısında yeterli olmamaktadır. OGTT bozulmuş glukoz metabolizmasında daha açıklayıcı sonuçlar vermektedir

BAG ve BGT olan bireylerin diyabet gelişimi riski taşıdığını ortaya koymaktadır. Prediyabet dönemindeki bireylerin tespit edilerek mümkün olduğu kadar buna yönelik tedavi yaklaşımlarının uygulanmasıyla diyabet gelişme riskinin ve diyabete bağlı mortalite ve morbidite riskini azaltacaktır.

Çalışmamızda BGT ve DM tanısı alanlarda bel çevresi, BAG'e göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bel çevresi büyük olanlarda BGT ve DM sıklığı fazladır. Belki de bel çevresi ileride AKŞ ile birlikte DM taraması açısından anlamlı olabilecektir.

BAG olan bireylerde metabolik sendromun varlığının araştırılması ve buna yönelik önlemlerin alınması kardiyovasküler olay riskini de azaltacaktır ve bu nedenle BAG saptanan kişilerde OGTT yapmak gerekmektedir.

## ÖZET

Diabetes Mellitus çeşitli etyopatogeneze sahip, değişik komplikasyonlara yol açabilen metabolik bir hastalıktır. Riskli grupların erken dönemde saptanması ve hastalığın gelişimi ve hastalığa bağlı komplikasyonların önlenmesi mümkündür.

Bu çalışmada İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye polikliniğine başvuran hastalardan, Amerikan Diabetes Mellitus Assosiation (ADA) kriterlerine göre Tip 2 DM tanısı almamış, endokrin hastalığı olmayan, nefropatisi olmayan ve ADA kriterlerine göre Bozulmuş Açlık Glukozu (100-125 mg/dl) olan hastalara, üç günlük yeterli karbonhidrat içeren (150 g) diyet sonrası ve 12 saatlik açlık sonrası 75 g standard OGTT(oral glukoz tolerans testi) yapılmış olan olgular dahil edilmiştir. DM gelişimi için yüksek risk grubu kabul edilen BAG sahip 230 (134 kadın 96 erkek) 75 gr OGTT ile değerlendirilmiştir. Vakalar ADA 2004 kriterlerine göre BAG, BGT ve DM olarak sınıflandırılmıştır.

OGTT sonrası 61 (%26) hasta BGT, 32 (%13) hasta DM tanısı almış 137 (%59) hastada BAG tanısı devam etmiştir. DM olan grupta insülin düzeyi ile kilo arasında korelasyon saptandı. Bel çevresi ölçümleri bozulmuş glukoz metabolizmasında VKİ'ne göre daha anlamlıydı. İnsülin direnci bozulmuş glukoz metabolizması ile korele artış içindeydi. ATP III kriterleri göz önüne alındığında BAG grubunda 65 (%47) hasta, BGT grubunda 50 (%81) hasta ve DM grubunda 28 (%87) hasta metabolik sendrom tanısı almıştır.

AKŞ diyabet tanısında yeterli olmamaktadır. OGTT bozulmuş glukoz metabolizmasında daha açıklayıcı sonuçlar vermektedir. Bu sayede diyabet, eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi mümkün olacaktır.

## SUMMARY

Diabetes Mellitus is a metabolic disease that has various etiopathogenesis and can lead to various complications. It is possible to identify risky groups at an early stage and prevent the development of the disease and disease-related complications.

In this study, patients who applied to the internal medicine outpatient clinic of Izmir Tepecik Training and Research Hospital, were not diagnosed with Type 2 DM according to the American Diabetes Mellitus Association (ADA) criteria, did not have endocrine disease, did not have nephropathy, and had Impaired Fasting Glucose (100-125 mg/dl) according to the ADA criteria. Patients who had a standard OGTT (oral glucose tolerance test) of 75 g after a three-day diet containing sufficient carbohydrates (150 g) and 12 hours of fasting were included. 230 patients (134 women, 96 men) with BAG, who are considered to be at high risk for the development of DM, were evaluated with 75-g OGTT. Cases were classified as BAG, IGT and DM according to ADA 2004 criteria.

After OGTT, 61 (26%) patients were diagnosed with IGT, 32 (13%) patients were diagnosed with DM, and 137 (59%) patients continued to be diagnosed with BAG. A correlation was found between insulin level and weight in the DM group. Waist circumference measurements were more significant than BMI in impaired glucose metabolism. Insulin resistance increased in correlation with impaired glucose metabolism. Considering the ATP III criteria, 65 (47%) patients in the BAG group, 50 (81%) patients in the IGT group and 28 (87%) patients in the DM group were diagnosed with metabolic syndrome.

FBG is not sufficient for the diagnosis of diabetes. OGTT gives more descriptive results in impaired glucose metabolism. In this way, it will be possible to prevent and treat diabetes, accompanying diseases and complications.

## KAYNAKLAR

1. Powers AC. Diabetes Mellitus. Ed: Braunwald E, Fauci AS, KasperDL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed.Mc Graw Hill Company; 2001; 2: 2109-38.
2. Satman İ.Diabetes Mellitus Tanı Ve İzleminde Yeni Kriterler Ve Belirlenme Gerekçeleri Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007, 3(3):1-15.
3. Satman İ,Yılmaz T,Sengül A,Salman F,Uygur S,Bastar I,et al.Diabetes Care 2002;25:1551-56.
- 4.Toruner F.Diabetes Forum 2009;5:2 1-3.
- 5.Standards of medical care in diabetes 2009 Diabetes Care 2009;32:1-13.
- 6.Diabetes Mellitus Çalışma Grubu.TEMD Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2008.
- 7.McCulloch D, Holman R, Fletcher W,Mulder E.Screening for diabetes mellitus.Uptodate version 2009.
8. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U.The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.N eng J Med 1993;329:977-86.
- 9.Experts Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- 10.Dinneen S, Leibson CL,Maldonado D, Klee GG, Li H, Melton LJ ,et al.Effects of changing diagnostic criteria on the risk of developing diabetes.Diabetes Care 1998;21:1408-13.
- 11.The Experts Committeeon the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus .Folow up report on the diagnosis of diabetes mellitus.Diabetes Care 2003;26:3160-7.
- 12.Nathan DM, Davidson M, Defronzo R,Heine R, Henry R, Pratley R, et al. İmpaired fasting glucose and impaired glucose tolerance Diabetes Care 2007;30:753-9.
- 13.Diagnosis and classification of Diabetes mellitus Diabetes Care 2009;32: 62-7.
14. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Diyabetes Mellitus; 2000, p.137.
15. Altuntaş Y, Yenigün M Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflanması, Her Yönüyle Diabates Mellitus Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: p.51-62.
16. Büyükdevrim M,Yılmaz T, Satman I , Diabetolojiyegiriş,laboratuar ve klinik tanı kriterlerinin standardizasyonu 1996.
- 17.Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glümer C, Qiao Q,et al.The threshold for diagnosing impaired fasting glucose Diabetologia 2006;49:822-7.
- 18.Report of a WHO/IDF consultation.Definition and diagnosis of Diabetes mellitus 2006.

19. Frank B. Hu, Meir J. Stampfer, Steven M. Haffner, Caren G. Solomon, Walter C. Willett, and JoAnn E. Manson et al. Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes *Diabetes Care* 2002;25:1129-34.
20. Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, et al. Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study *Diabetologia* 2000;43:156-64.
21. Gavin JR III, Alberti KGMM, Davidson MB et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183–97.
22. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO / NCD / NCS / 99. Geneva: World Health Organisation, 1999:1–59.
23. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160–7.
24. Bennett PH, Knowler WC. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, King GL (Eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14 th ed. Boston: Joslin Diabetes Center; 2005. 331–9.
25. The DECODE study group. Age and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26:61–9.
26. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19:708–23.
27. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46:701–10.
28. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 WHO criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1113–8.
29. R Sinha, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88:4 1417-27
30. Weiss R. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350:2362-74.
31. M. Atabek, S. Kurtoglu, O. Pirgon, M. Baykara *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2006; 72:3. 315-21.
32. Rijkkelijkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Dekker JM: High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2007;30:326-32.

33. Singleton R. Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance Diabetes 2003;52:2867-73.
34. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC: Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. Diabetes 2000;49:975–80.
35. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE: Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. Diabetes 1999;48:2197–203.
36. Hanefeld M, Koehler K, Fuecker E, Henkel F, Schaper T, Temelkova-Kurktschiev, et al. Diabetes Care 2003;26:868-74.
37. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W: Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. Diabetologia 2004; 47:1396–402.
38. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glümer C, Qiao Q, Spijkerman A, Stolk R, Tabac A, Wareham NJ; EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. Diabetologia 2006; 49:822–7.
39. Hanley J G, Festa A, D'Agostino R B, Wagenknecht L E, Savage P J, Tracy R P et al. Diabetes 2004;53:1778-81.
40. Muhammed A. Contributions of  $\beta$ -Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose Diabetes Care May 2006;29 :5 1130-9.
41. Stratton MI, Adler IA, Neil WA, Matthews ND, Manley ES, Cull AC, et al. Rholman R on behalf of the UK Prospective Diabetes Group Study. Association of glycemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35). 2000; 321: 405-12.
42. Klein R, Klein BE, Moss SE. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995; 18: 258-68.
43. Vegt F, Decker JM, Ruhe HG, Sehovver CDA, Jippels G, Bouter LB, et al. Hyperglycemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: The Hoorn Study. Diabetologia 1999; 42: 926-31.
44. Plutzky J, Viberty G, Haffner S. Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus and insulin resistance: Mechanistic links and therapeutic targets. Journal of Diabetes and its Complications 2002; 16(6): 401-15.
45. Bjornholt VJ, Erikksen G, Aasar E, Sandvik L, et al. Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death. Diabetes Care 1999; 22: 45-50.

46. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95; 738 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 2: 233-8.
47. Lim SC, Tai ES, Tan BY, et al. Cardiovascular risk profile in individuals with borderline glycemia the effect of 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria and the 1998 World Health Organization provisional report. *Diabetes Care* 2000; 23: 278-82.
48. Haffner SM, Stern MP, Hazudo HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start tracking before the onset of clinical diabetes. *JAMA* 1990; 263: 2934.
49. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *The Lancet* 1999; 354: 617-21.
50. Bonura E, Muggeo M. Tip 2 diyabette kardiyovasküler risk faktörü olarak portprandiyal kan glikozu: Epidemiyolojik kanıtlar. *Diabetologia* 2001; 44: 2107-14.
51. Kaylan N. Kardiyovasküler bir risk faktörü olarak CRP. *AII Konseyi Bülten* 2005; 9(1): 1-4.
52. Ridker MP, Wilson PWF, Grundy SM. Should c-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk. *Circulation* 2004; 109: 2818-25.
53. Balkav B, Eschwege E, Tichet J, Marie M. Proposed criteria for diagnosis of diabetes: Evidence from a French epidemiological study. *Diabetes Metab* 1997; 23: 428-34.
54. De'fronzo RA, bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A. Balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 37: 667-708.
55. Kahn SE, Prigeon RL, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects: Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1663-72.
56. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. 2001. Nobel Tıp
57. Hales CN. The pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1994; 37(suppl 2): S 162-8.
58. Eriksson UJ. Life long consequence of metabolic adaptations in utero? *Diabetologia* 1996; 39: 126-30.
59. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu Ş. *Diabetes mellitus* 2000: 27-149.
60. Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Rad Biol Med* 1991; 10: 339-52.
61. Jaye M, Howk R, Burgess W, GA Ricca, IM Chiu, MW Ravera et al. Human endothelial cells growth factor: cloning nucleotide sequence and chromosome localization. *Science* 1986; 233: 541-5.

62. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-17.
63. Falkner B, Hulman S, Tannenbaum J, Kushner H. Insulin resistance and blood pressure in young black man. *Hypertension* 1990;16:706-11.
64. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989;38: 387-95 .
65. Ayvaz G. Diabetes mellitusta tanı, sınıflandırma, klinik, tedavi ve komplikasyonlar. In:İlicin G, Biberoglu K, Suleymanlar G, Unal S. İç Hastalıkları.2nd ed. Ankara:Güneş Kitabevi 1996;2279-331.
66. Hermans MP, Levy JC, Morris JC, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999;48(9):1779-86..
- 67- Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endoc and Metab* 1991;73(4):691-5.
- 68- Altuntaş Y. İnsülin Direnci ve Ölçüm Metodları. Yenigün M, Altuntaş Y.(eds), Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;839-52.
69. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *MJA* 1998;169:537-40.
70. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A, Turner RC. Homeostasis model Assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:401-11.
71. Bergman RN, Ider ZY, Bowden CR, Cobbelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979;26:667-77.
72. Scheen AJ, Paquot N, Castillo MJ, Lefebvre PJ. How to measure Insulin Action in Vivo *Diab Met Rew* 1994;10(2):151-88.
73. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237 (3):214-23.
74. Abacı A, Oğuzhan A, Karaman S, et al. Effects of diabetes mellitus on formation of coronary vessels. *Circulation* 1999; 99 : 2239-42
75. Zimmet P, Albertik. The changing face of macrovascular disease in noninsulin dependent diabetes mellitus in different cultures : an epidemic in progress *lancet* 1997; 350 :1-4
76. How to improve the cardiac prognosis for diabetes, Herlitz J, Malmberg K, *Diabetes Care*, March 1999;22:2, 89.

77. Diabetes and cardiovascular disease: pathogenesis, Rewers M, Kamboh M, Hoag S, Shetterly SM, Dialogue—1995, Diabetes Literature review service, p.47.
78. Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus, Schernthaner G, Diabetes Res Clin Pract, 1996;July, 31.
79. Haffner SM, Stern M, Hazuda HP, et al. cardiovascular risk factor in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary artery disease start ticking before the onset of clinical diabetes JAMA 1990;263: 2893-98.
80. Wheathcroft SB, Williams IL, Shah AM, et al. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function diabetic medicine 2003; 20: 255-68.
81. Ledru F, Ducimetie P, Battoglia S, et al. New Diagnostic criteria for diabetes coronary artery disease insights from an angiographic study. I am coll Cardiol 2001; 37 :1543-50.
82. İskemik Kalp Hastalığı İnceleme Yazıları, ed: Crake T, Lefroy D, Pennel D, p:7, Diyabetik kalp hastalığının olası klinik etkileri, Butler R, Morris A, Current Medical Literature, 2000.
83. Yılmaz MT, Salman S. diabetik hastada postprandial glukoz düzeyinin önemi. Aktüel tıp dergisi 2003;8(2) :14-8.
84. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. Engl J Med 1998;339 : 229-34.
85. Rodriguez BL, Curb JD, Burcfield CM, Hwang B, Sharp DS, Lu GY, Fujimoto W, Yano K. Impaired glucose tolerance diabetes and cardiovascular disease risk factor profiles. The Honolulu Heart Program Diabetes Care 1996; 19(6): 587-90.
86. Tominaga M, Eguchi H, Monaka H, Igarahi H, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose the Furugoto Diabetes study Diabetes care 1999;22(6) : 920-4 .
87. Nurkalem Z, Sargın M, Alper A, Uyarel H, Sargın H, Samur H, et al. Nondiabetic AKS vakalarında postprandial hipergliseminin koroner lezyonlarla ilişkisinin araştırılması. Endokrinolojide yönelişler 2003;12(5) : 175-9 .
88. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova T, Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima media thickness in non-diabetic individuals Atherosclerosis 1998;144(1) : 229-35.
89. Balkau B, Bertrais S, Ducimetie P, Eschwege E .Is there a glycemic threshold for

mortality risk Jpn Heart J. 1991;31(1) : 35-43.

90. Lawrance S. All prediabetes is not the same Diabetes Care, 2006;29:6:1405-7.

91. Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklara ilişkin ESC EASD Kılavuz: Türk Kardiyol Dern Arş Suppl 1, 2008.

92. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16: 434–44.

93. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort Study of men screened for MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial. JAMA 1997;278:2069–74.

94. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002;105:310–31.

95. Klinik Bilimler&Doktor, cilt:4, sayı:4, S:490, 1998, Sendrom X.

96. Diabetic hypertensive patients, Parving HH, Diabetes Care, March 1999,22,:2: 76 .

97. İmpaired fasting glucose and the risk of hypertension in Japanese men between the 1980s and 1990s, Suematsu C, Hayashi T, Fuji S, "Diabetes Care", February 1999:228, 22, number:2.

98. Neşe Özbey, Yusuf Orhan. Diabetes Mellitus. 2003; 69-70.

99. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2001; 24:683-9.

100. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002;288:2709-16.

101. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. Am J Epidemiol. 2002;156:1070-7.

102. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486- 97.

103. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: Metasyndrome definition.pdf. Accessed August 24, 2005.

104. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–421.
105. World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva 1999.
106. Balkau, B., Charles, M. A., Drivsholm, T., Borch-Johnsen, K. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes & Metabolism*, 2002;28, 364-76.
107. Lakka, H. M., Laaksonen, D. E., Lakka, T. A., Niskanen, L. K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., & Salonen, J. T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002; 288, 2709-16.
108. Kortelainen, M. Coronary atherosclerosis associated with body structure and obesity in 599 women aged between 15 and 50 years. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 1999; 23, 838- 44.
109. Reaven, G. M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiological Reviews*, 1995;75, 473-86.
110. Wang, J. J., Qiao, Q., Miettinen, M. E., Lappalainen, J., Hu, G., & Tuomilehto, J. The metabolic syndrome defined by factor analysis and incident type 2 diabetes in a Chinese population with high postprandial glucose. *Diabetes Care*, 2003;27, 2420- 37.
111. Grundy, S. M.. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. *American Journal of Cardiology*, 1999;83, 25-29.
112. Ballantyne, C. M., Olsson, A. G.. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation*, 2001;104, 3046-51.
113. METSAR grubu (Ö Kozan, A Oğuz, Ç Erol, Z Öngen, A Abacı, A Temizhan, Ş Çelik. M Şenocak) METAbolik Sendrom ARAştırması (METSAR) 20.Ulusal Kardiyoloji Kongresi, Antalya 2004
114. Soysal A. The prevalence of metabolic syndrome among young adults in İzmir, Turkey- Original Investigation. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 196-201.
115. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US

adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-59.

116. Ford ES; Giles WH; Mokdad AH Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. Diabetes Care 2004; 27 (10): 2444-9.

117. Park YW; Zhu S; Palaniappan L; Heshka S; Carnethon MR; Heymsfield SB The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003; 163 (4): 427-36.

118. Palaniappan L; Carnethon MR; Wang Y; Hanley AJ; Fortmann SP; Haffner SM ;Wagenknecht L Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 2004; 27 (3): 788-93.

119. Pankow JS; Jacobs DR Jr; Steinberger J; Moran A; Sinaiko AR Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. Diabetes Care 2004; 27 (3): 775-80.

120. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to Type 2 diabetes. Diabetologia 2004.

121. Meigs JB; Panhuysen CI; Myers RH; Wilson PW; Cupples LA A genome-wide scan for linked to plasma levels of glucose and HbA(1c) in a community-based sample of Caucasian pedigrees: The Framingham Offspring Study. Diabetes 2002; 51 (3):833-40.

122. Panhuysen CI; Cupples LA; Wilson PW; Herbert AG; Myers RH; Meigs JB A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study. Diabetologia 2003; 46 (4): 579-87.

123. Onat A. Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26: 425-31.

124. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-72.

125. Andersson BL, Bjorntorp P, Seidell JC, et al. Measuring obesity: classification and description of anthropometric data. Report on a WHO consultation on epidemiology of obesity. Copenhagen, Nutrition Unit, WHO Regional Office for Europe; EUR/ICP/NUT 1988;125:1-22

126. Matthews DR, Hosker SP, Rudenski AS. Homeostasis Model Assessment: Insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
127. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: The Paris Prospective Study, 15 years follow-up. *Diabetologia* 1991;34:356-61.
128. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 28: January 2005.
129. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
130. Balkav B, Eschwege E, Tichet J, Marie M. Proposed criteria for diagnosis of diabetes: Evidence from a French epidemiological study. *Diabetes Metab* 1997; 23: 428-34.
131. Ko GTC, Chan NCJ, Cockram CS. Change of glycaemic status in Chinese subjects with impaired fasting glycaemia. *Diabet Med* 2001; 18: 745-8.
132. Yenigün M. Kardiyovasüler Diyabet. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 639-97.
133. Schianka GPC, Rossi A. The Significance of Impaired Glucose Versus Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 2003;26:1333-7.
134. Shaw EJ, Zimmet PZ, Hodge AM, Cosurten M, et al. Impaired Fasting Glucose: How low should it go? *Diabetes Care* 2000; 23(1): 34-9.
135. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1998;144 (1): 229-35.
136. Kanauchi M. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance *J Clin Endocrinol metab* 2003;3444-6.
137. Ferrannini E. Influence of Ethnicity and Familial Diabetes on Glucose Tolerance *J. Clin. Endocrinol. metab* 2003;3251-7.
138. Jensen CC. American Diabetes Association GENNID Study Group *Diabetes* 2002;51:2170-8.
139. Çetinkalp Ş, Taşkın P. Metabolik Sendromlu Olguda Tanı Komponentlerinin Değerlendirilmesi. Tip 2 DM Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar Sempozyumu 2003 Konya poster.
140. Lindahl B, Asplund K, Weinehall L, Hallmans G. Screening for Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 1999; 22: 2.

141. Tai ES, Goh SY, Lee JJM, Wong M, et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: Impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1728.
142. Blake DR, Meigs JB, Müller DC, et al. Impaired Glucose Tolerance, but not, Impaired Fasting Glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors, Results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004; 53: 2095-100.
143. Hanefield M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, Henkel E, Siegert G, Koehler C. Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabet Med* 1999; 16: 212-8.
144. Krauss MR. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496-505.
145. Kametani, Koshida H, Nagaoka T, Miyakoshi H. Hypertriglyceridemia is an independent risk factor for development of impaired fasting glucose and diabetes mellitus: a 9 year longitudinal study in Japanese. *Intern Med* 2002; 41(7): 516-21.
146. Blake DR, Meigs JB, Müller DC, et al. Impaired Glucose Tolerance, but not, Impaired Fasting Glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors, Results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004; 53: 2095-100.
147. Shaw EJ, Zimmet PZ, Hodge AM, Cosurten M, et al. Impaired Fasting Glucose: How low should it go? *Diabetes Care* 2000; 23(1): 34-9.
148. Bonura E, Muggeo M. Tip 2 diyabette kardiyovasküler risk faktörü olarak portprandiyal kan glikozu: Epidemiyolojik kanıtlar. *Diabetologia* 2001; 44: 2107-14.
149. Stumvoll M, et al. Clinical features of insulin resistance and beta-cell dysfunction and relationship to type 2 diabetes. *Clin Lab Med* 2001; 21:31.
150. Salman. Diyabet ve Bozulmuş Glukoz Metabolizması Tanısında Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Birliği Tanı Kriterlerinin Karşılaştırılması *T Klin J Med Sci* 2001, 21:6368.
151. Miller JL. Insulin resistance syndrome: Description, pathogenesis and management. *Postgraduate Medicine* 2003 (spec); 27
152. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: How well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care* 2004; 27: 1011-3.
153. Oğuz A. Metabolik sendromun myokard enfarktüsü ve inme ile ilişkisi. *Folia Hipertansiyon, Diyabet ve Ateroskleroz Dergisi* 2004; 4(1). 40-3.
154. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A.Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004