



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADI KONUK
SAğLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Hastalarda
Bozulmuş Açlık Glukozunun Lipid Profili ile İlişkisi

Dr. Hakan Dinler

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK

SAĞLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

**Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Hastalarda
Bozulmuş Açlık Glukozunun Lipid Profili ile İlişkisi**

Dr. Hakan Dinler

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU

Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Özlem POLAT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

ÖNSÖZ

Büyük bir zevkle çalıştığım, mesleki bilgi ve becerimi geliştirdiğim asistanlık sürecimi tamamlamanın sevincini yaşamaktayım.

Hem idari hem de eğitim anlamında her türlü bilgi ve birikimini bizimle paylaşan, iyi ve donanımlı hekimler olabilmemiz için bize her türlü imkanı sağlayan, ufkumuzu açmak ve gelişimimiz için sürekli çabalayan, bizi teşvik eden; kıymetli başhekimimiz Prof. Dr. Gökhan Tolga ADAŞ'a;

Bu süreçte, kıymetli bilgi ve engin tecrübesini paylaşarak, aile hekimliğinin gerçek hedefini ve kıymetini anlamamı sağlayan, her zaman desteğini hissettiğim ve hocam olduğu için kendimi çok şanslı saydığım değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU'na;

Tez sürecimde her zaman yanımda olan, her konuda kapısı açık olan ve bunu belli eden, ilgi ve anlayışına müteşekkir olduğum yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Özlem POLAT'a;

Tez süresince her türlü sorunumda danışabildiğim ve fikir alışverişinde bulunduğum değerli arkadaşım Uzm Dr. Mehmet BAYKAL, Doç. Dr. Mahmut Oğuz ULUSOY'a ve Dr. Nur Banu AVCI'ya;

Hayatta bu seviyeye gelebilmemde en büyük katkıları olan ve desteklerini hayatımın her aşamasında hissettiğim annem Zehra DİNLER (merhum), babam Selaattin DİNLER ve kardeşim Nalan DİNLER'e;

Bu sürecin her aşamasında yanımda olup desteğini esirgemeyen en değerli varlıklarım olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Gülay Sibel HOCAOĞLU DİNLER, oğullarım Yiğit Kadir DİNLER ve Kağan Alp DİNLER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hakan DİNLER

İSTANBUL

2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO DİZİNİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 DİSLİPİDEMİ	4
2.1.1 DİSLİPİDEMİ TANIMI VE İNSİDANSI	4
2.1.2 DİSLİPİDEMİ VE OBEZİTE	4
2.1.3 LİPİT DEĞER ARALIKLARI	5
2.1.4 LİPİT TARAMASININ ÖNEM VE GEREKLİLİĞİ.....	6
2.1.5 LİPİT PANELİNDE İSTENEN TETKİKLER	6
2.1.6 DİSLİPİDEMİ TARAMASI İÇİN STANDART DIŞI ÖLÇÜMLER ..	7
2.1.7 DİSLİPİDEMİNİN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA OLAN İLİŞKİSİ	11
2.1.8 DİSLİPİDEMİ VE KARDİYOVASSKÜLER RİSK	13
2.1.9 DİSLİPİDEMİ VE METABOLİK SENDROM.....	13
2.1.10 DİSLİPİDEMİ TEDAVİ HEDEFLERİ.....	15
2.2 PREDİABET	16
2.2.1 PREDİABET TANIMI VE TANI KRİTERLERİ.....	16
2.2.2 PREDİABET EPİDEMİYOLOJİSİ	17
2.2.3 PREDİABET PATOGENEZ	18
2.2.4 PREDİABET VE CİNSİYET	18
2.2.5 PREDİABET GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN RİSK FAKTÖRLERİ.....	19

2.2.6 PREDİABET KLİNİK ÖNEMİ VE NEDEN OLDUĞU SAĞLIK PROBLEMLERİ	20
2.2.6.1 PREDİABET VE YENİ GELİŞEN DİABET	20
2.2.6.1a PREDİABET VE İNSÜLİN DİRENCİ	20
2.2.6.1b PREDİABET VE HGBA1C.....	21
2.2.6.2 PREDİABET VE NEFROPATİ	21
2.2.6.3 PREDİABET VE RETİNOPATİ	21
2.2.6.4 PREDİABET VE NÖROPATİ.....	21
2.2.6.5 PREDİABET VE BEYİN.....	22
2.2.6.6 PREDİABET VE VASKÜLER HASTALIKLAR.....	22
2.2.6.7 PREDİABET VE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH)	23
2.2.6.8 PREDİABET VE PKOS.....	23
2.2.6.9 PREDİABET VE OSAS	24
2.2.6.10 PREDİYABET VE METABOLİK SENDROM	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA	35
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	40
7.KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR

ADMA: Asymmetric Dimethyl Arginine

AH: Ailesel Hiperkolestrolemi

AIP : Atherogenic Index of Plasma

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ApoA: Apolipoprotein A

ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

ASKVO: Aterosklerotik Kardiyovasküler Olay

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BKİ: Beden Kütle İndeksi

CRP: C-reactive protein

DM: Diabetes mellitus

FERHDL: Fractional Esterification Rate in High Density Lipoprotein

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of İnsulin Resistance

HT: Hipertansiyon

IDL-K: Ara yoğunluklu lipoproteinler

IDF: International Diabetes Federation

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KB: Kan Basıncı

KGİ: Kombine glukoz intoleransı

KKH: koroner kalp hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Lp(a): Lipoprotein a

MetS: Metabolik sendrom

NCEP-ATP III : National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel

Non-HDL: Yüksek dansiteli olmayan lipoprotein kolesterol

NHANES: National Health and Nutrition Survey

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TG: Trigliserit

TK: Total kolesterol

TKD: Türkiye kardiyoloji derneği

TURDEP: Türkiye diabet epidemiyoloji çalışması

VLDL-K: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

YKH: Yağlı karaciğer hastalığına

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Lipid ölçümleri için ATP-3 klavuzunda istenen hedef değerler	5
Tablo 2. Glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	16
Tablo 3. Prediyabet Tanı Kriterleri	17
Tablo 4. Prediyabet Risk Grupları	19
Tablo 5. Açlık Kan Şekerine Göre Karşılaştırmalar	26
Tablo 6. Erkek Olgularda Açlık Kan Şekerine Göre Karşılaştırmalar	27
Tablo 7. Kadın Olgularda Açlık Kan Şekerine Göre Karşılaştırmalar	28
Tablo 8. Non HDL Ölçümü ile TK, TG, HDL-K ve LDL-K Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	29
Tablo 9. TK/HDL-K Ölçümü ile TK, TG, HDL-K ve LDL-K Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	31
Tablo 10. Rutin Lipit ölçümlerine göre normal sınırlarda olup non-HDL ve TK/HDL-K düzeylerine göre yüksek değerlerde ölçülen hasta sayıları	33
Tablo 11. Hedef lipit değerlerine göre yüksek değerleri olan hasta sayıları	34

ÖZET

Amaç: Prediyabet, diyabet oluşumu açısından bir risk faktörüdür ve prediyabetik döneminde bile kardiyovasküler komplikasyonlar oluşabileceği bildirilmektedir. Kardiyovasküler hastalık ve buna bağlı mortalite riski açısından normal glukozlu kişilere göre prediyabetik kişiler yüksek riske sahiptirler. Çalışmamızda diyabetin erken dönemi olan Bozulmuş Açlık Glukozu döneminde kan glukoz ve lipid metabolizmasının nasıl etkilendiğini, birbiriyle ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2019-2020 tarihleri arasında T.C Sağlık Bakanlığı Bahçelievler 5 No'lu Aile Sağlığı merkezi polikliniğine başvuran diabet ve lipid tedavisi almamış, diabet tanısı konmamış ve yaşları 18-88 arasında değişmekte olan toplam 802 kişi dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi; açlık kan şekeri (AKŞ), Total Kolesterol (TK), Trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) değerlerine bakıldı. AKŞ 100mg/dl-125mg/dl olup lipid profili ölçülmüş 402 hasta ile kontrol grubu olarak glukoz değeri <100mg/dl olan 400 hasta iki grup halinde karşılaştırıldı. Ayrıca hedef lipid değerlere göre yüksek değerlere sahip hasta sayılarına göre yüzdesini ve bu rutin ölçümlerde lipid değerleri normal olup non-HDL (yüksek dansiteli olmayan lipoprotein kolesterol) ve TK/HDL-K oranı yüksek hasta sayısı yüzdesi hesaplandı. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) programı kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışma %22,7'si (n=182) erkek, %77,3'ü (n=620) kadın toplam 802 olguyla yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 88 arasında değişmekte olup, ortalama $47,97\pm11,40$ yaş olarak saptanmıştır. AKŞ düzeyi 100 ve üzerinde olan olguların TK/HDL-K değeri, TG/HDL-K değeri ve TG değeri şeker düzeyi 100'ün altında olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). HDL-K değeri ise AKŞ düzeyi 100 ve üzerinde olan grupta diğer gruba göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Kadınlarda ise bu değerlere ek olarak Non-HDL değerinde de anlamlı düzeyde yükseklik bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda

bulduğumuz sonuçlara göre 218 (%27,2) hasta yüksek non-HDL ve 195(%24,3) hasta yüksek TK/HDL-K oranına sahiptir. AKŞ 100-125 mg/dl arasında olan grupta diğer gruba göre sayıca non-HDL ve TK/HDL-K oranı yüksek hasta sayısının daha fazla olduğu görülmektedir. Tüm diğer lipid parametreleri normal sınırlar içerisinde iken 2 (%0,2) hastanın Non-HDL değeri yüksek , 54 (%6,7) hastanın ise TK/HDL-K oranının yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç: Koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında kişilerin glukoz metabolizma durumları ve lipid profilleri aynı anda değerlendirilmelidir. Prediyabetik dönemdeki hastaların lipid profilleri kardiyovasküler risk ve komplikasyonlar açısından yakın takibe alınıp önlenmesi için tedbirler alınmalıdır. Özellikle ek bir maliyet gerektirmeyen non-HDL kolesterol ve TK/HDL-K oranının rutin lipid parametrelerine eklenmesi veya hesaplanması ile daha fazla hastayı riskli gruba dahil edip aterosklerotik risk açısından erken uyarı oluşturabileceğinden ilk basamakta fayda sağlayacağı unutulmamalıdır. Ayrıca bu çalışmamız sonucunda prediyabetli non-HDL ve/veya TK/HDL-K'si yüksek kadın hastalar gelişebilecek iskemi açısından yakın takibe alınmalı ileri görüntüleme yöntemleri için hasta bir üst basamağa sevk edilmesi sağlanmalıdır. Bu sayede ileriki sağlık harcamalarının azaltılmasında bu tutumun etkili olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: TK/HDL-K, kardiyovasküler hastalık, non-HDL kolesterol, prediyabet

ABSTRACT

Objective: Prediabetes is a risk factor for diabetes and cardiovascular complications have been reported to occur even in the prediabetic period. In terms of cardiovascular disease and related mortality risk, prediabetic people have a higher risk than people with normal glucose. In our study, we aimed to show how blood glucose and lipid metabolism are affected and related to each other during the Impaired Fasting Glucose, which is the early period of diabetes.

Materials and Methods: Between 2019 and 2020, a total of 802 people who applied to the Ministry of Health Bahçelievler Family Health Center Polyclinic No. 5 of the Republic of Turkey who did not receive diabetes and lipid treatment, who were not diagnosed with diabetes and whose ages ranged from 18 to 88 were included in the study. The patients' files were retrospectively analyzed; fasting blood glucose, Total Cholesterol (TC), Triglyceride (TG), HDL-C, LDL-C values were examined. 402 patients with a lipid profile of 100mg/dl-125mg/dl and 400 patients with glucose levels of <100mg/dl as a control group were compared in two groups. In addition, the percentage of patients with high values according to the target lipid values and the percentage of patients with normal lipid values and high non-hdl and TC/HDL-C ratio in these routine measurements were calculated. NCSS (Number Cruncher Statistical System) program was used for statistical analysis. The suitability of quantitative data to normal distribution was tested by Shapiro-Wilk test and graphical examinations. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Results: The study was conducted with a total of 802 cases, of which 22.7% (n=182) were male and 77.3% (n=620) were female. The ages of the patients ranged from 18 to 88 years and the mean age was 47.97 ± 11.40 years. TC/HDL-C value, TG/HDL-C value and TG value were found to be statistically significantly higher than cases with AKS level below 100 and above ($p=0.001$; $p<0.01$). HDL-C value was lower in the group with an fasting glucose level of 100 and above than in the other group ($p=0.001$; $p<0.01$). In addition to these values, a significant increase in Non-HDL value was found in women. In addition, according to the results we found in our study, 218 (27.2%) patients had high non-HDL and 195 (24.3%) patients had high TC/HDL-C

ratio. In the group with an fasting glucose between 100-125 mg/dl, it is seen that the number of patients with high non-HDL and TC/HDL-C rates is higher than the other group. While all other lipid parameters were within normal limits, 2 (0.2%) patients had high Non-HDL value and 54 (6.7%) patients had high TC/HDL-C ratio.

Conclusion: Within the scope of preventive health services, glucose metabolism status and lipid profiles of individuals should be evaluated at the same time. Lipid profiles of prediabetic patients should be closely monitored for cardiovascular risk and complications and measures should be taken to prevent them. In particular, it should not be forgotten that adding or calculating non-HDL cholesterol and TC/HDL-C ratio, which do not require additional cost, to routine lipid parameters will provide first-line benefits as it may include more patients in the risk group and create early warning in terms of atherosclerotic risk. In addition, as a result of this study, female patients with prediabetic non-HDL and/or high TC/HDL-C should be closely monitored for ischemia that may develop and the patient should be referred to an upper level for advanced imaging methods. In this way, we think that this attitude will be effective in reducing future health expenditures.

Keywords: TC/HDL-K, cardiovascular disease, non-HDL cholesterol, prediabetes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet ile ilgili yapılan çalışmalar, mikro ve makrovasküler değişikliklerin diyabet tanısından 8-10 yıl kadar önce başladığını ve bu dönemde kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabildiğini göstermiştir (1-4). Ayrıca oluşan kardiyovasküler mortalite de normal glukozlu kişilere göre daha yüksektir (5). Komplikasyon gelişiminin başladığı tanı öncesindeki bu sürece prediyabet denmektedir (6). Bu kişilerin tedavi edilmemeleri halinde yaşamlarının ileriki dönemlerinde tip 2 diyabet gelişme riskleri yüksektir.

Diyabet prevalansındaki her geçen günlük artış benzer şekilde prediyabette de gösterilmiştir (7,8). Prediyabet ve diyabetteki prevalans artışı komplikasyonların da artacağını bir göstergesi olup kardiyovasküler hastalık (KVH) ve buna bağlı ölüm oranlarında artış görülmesi kaçınılmaz olacaktır.

Diyabetli kişiler için yapılan sağlık harcamaları diyabeti olmayanlarınkine kıyasla ortalama iki kat daha fazla olmaktadır (9,10). Diyabetin hem kendisi hem de komplikasyonları, düşük ve orta gelirli ülkeler için büyük mali yük oluşturmaktadır. Özellikle KVH kaynaklı sağlık harcamaları, diyabetle ilgili harcamaların büyük kısmını oluşturur (11). Hastalıkla ilgili en önemli sorun ise, hastaların % 30-80 oranında teşhis edilmemiş olması yani diyabetlilerin yaklaşık yarısının durumlarından habersiz olmalarıdır (10).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) da en önemli ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Amerika'daki 75 yaş altındaki kişilerde ölümün %34'üne yakınının KVH sonucunda geliştiği tespit edilmiştir (12). Ateroskleroz ise, koroner arter hastalığının en sık sebebidir (13) ve bu durum çok faktörlü ve birden fazla aşaması olan kronik enflamasyonun rol oynadığı bir hastalıktır.

Özellikle dislipidemi ile birlikte oluşan aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar erken ölümlerin başlıca nedeni olsa da önlenabilir risk faktörleri içinde en önemlisidir (14,15). Bu riski belirlemede rutinde özellikle Total kolesterol (TK), LDL-K ve HDL-K ve diğer konvansiyonel risk faktörleri kullanılmaktadır (16). Bunlarla birlikte kolestrol profili ile ilgili yeni ölçümlerin kullanımının önemi son zamanlarda artmıştır (17). Yapılan son çalışmalar; alışlagelmiş serum lipid belirteçleri dışında, TG/HDL-K ve TK/HDL-K oranlarının vasküler riskin belirlenmesinde daha iyi öngörücüler olduğunu göstermiştir (18,19).

Diyabetin major komplikasyonlarından olan KVH'da risk göstergelerinden biri dislipidemidir. Son kılavuzlarda, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve Trigliserid (TG) hedeflerine ek olarak non-HDL kolesterol de, özellikle diyabetik bireylerde tedavi hedeflerinden biri haline gelmiştir.

Non-HDL hesaplaması özellikle artmış tokluk TG seviyesi olan hastalardaki LDL-K hesaplamasından daha doğru sonuç vermektedir. Ayrıca son klavuzlarda TG düzeyi >13 mg/dl olan hastalarda kan lipid değerlerini düşürecek tedavi planlaması ve risk belirlemede LDL-K düzeyine alternatif olarak düşünülmektedir (20). Non-HDL, ApoB gibi aterojenik lipoprotein konsantrasyonunun göstergesi olup, ApoB ve ApoA-1 ölçümlerine kıyasla kolay ve ucuz hesaplanan bir yöntem olması nedeniyle önem arz etmektedir (21). Ayrıca TK/HDL-K oranının LDL-K'den bağımsız koroner arter hastalığı riskini artırdığı gösterilmiştir (22,23).

Bizim çalışmamızda lipit ölçümü yapılırken ayrıca non-HDL düzeyi ile TK/HDL-K oranı değerlendirilmiş ve bunun önemi üzerinde durulmuştur. Erken teşhis ile komplikasyonlarını önleyebildiğimiz veya geciktirilebildiğimiz, bu şekilde kişilerin yaşam kalitelerinin artırılabilirdiğimiz, buna ek olarak, hastalık ve komplikasyonlarına bağlı sağlık harcamalarının azaltılabileceğimiz bir hastalık olan prediyabet, beraberinde olan dislipidemi ve sonrası gelişen diyabet; birinci basamakta tarama yapılması gereken önemli bir unsurdur. Hastalığın uzun preklinik evresi nedeniyle komplikasyonları da büyük önem arz etmektedir.

Bu çalışmada dislipidemi ile prediyabetin birbiri ile olan ilişkisini göstererek özellikle lipid metabolizmasındaki bozulmanın prediyabet döneminde başladığını ve artarak devam ettiğini göstermeyi amaçladık (24,25). Bu ilişki kardiyak sorunların çok

daha erken dönemde görülmesine sebebiyet verdiğinden kan lipid değerlerinin ölçümleriyle erken dönem riskler belirlenebildiğini ve ayrıca bu grupta ölçülen TK, LDL-K ve TG değerleri normal bilsak da hesaplayabileceğimiz non-HDL ve TK/HDL-K ‘si yüksek riskli grubu da yakın takibe alarak bu gruba dahil edebileceğimizi göstermek istedik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 DİSLİPİDEMİ

2.1.1 DİSLİPİDEMİ TANIMI VE İNSİDANSI

Dislipidemi bir dizi lipid bozukluklarını anlatan geniş bir terim olup lipoproteinlerin taşınmasındaki yetersizliği ya da aşırı üretimi sonucu oluşan bozukluklar sonucu oluşur (26). Dislipidemi, erken ölüm nedeni olan ASKVH'nin riskini arttıran önlenabilir bir risk faktörüdür (14,15).

Araştırmalar Kuzey Amerika ve Avrupa'daki yetişkinlerin yaklaşık %50'sinin dislipidemik olduğunu belirtmektedir (27,12). Ülkemizdeki çalışmada ise erişkinlerin yaklaşık %80'inde dislipidemi bulunup, obezite ve tip2 diyabet ile sıklığının kordineli arttığı görülmüştür (28). Çalışmalar LDL-K düzeylerindeki azalmanın, kardiyovasküler yarara çok katkı sağladığı görülmektedir (29).

TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 13 yıl içindeki sonuçlarında; Türkler düşük HDL-kolesterole (erkek ve kadında ort. 37 ve 45 mg/dl) sahiptir. Düşük HDL-kolesterol değerlerine, özellikle yüksek trigliserid ve küçük-yoğun-LDL parçacıklara sahip oldukları görülmüştür (30). %5-7 gibi bir oranda da toplumda yaşam biçiminden bağımsız gen hastalığı olan AH (Ailesel Hiperkolestrolemi) görülebildiği de unutulmamalıdır.

2.1.2 DİSLİPİDEMİ VE OBEZİTE

Obezite, dislipidemi ile birlikte sık görülen metabolik bozukluklardan birisi olmasına karşın dislipidemili olanların dörtte biri normal kiloludur. Lipid bozukluğu hastanın kilo almasıyla ilk ortaya çıkan kardiyovasküler risk faktörüdür.

Yüksek TG ve LDL-kolesterol, TK/HDL-kolesterol oranının >5 olması ve düşük HDL-kolesterol kardiyovasküler hastalık (KVH) risk artışı ile ilişkilidir. BKİ'nin sistolik ve diyastolik basınçla, trigliseridle ve TK/HDL-K oranıyla doğru, HDL-K ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir (31,32). Aynı zamanda bir birimlik BKİ artışının iskemik svo oranını %4 ; hemorajik svo oranını %6 arttırdığı görülmüştür.

Öncelikle dislipideminin hem ateroskleroz hem de obezite tetikleyicisi olduğu iyi bilinmektedir. Artan serbest yağ asitleri ve LDL kolesterol inflamasyonu başlatır. İnflamasyon aterosklerozun tüm basamaklarını başlatır ve ilerletir. İnsülin direnci, diyabet ve obezite inflamasyon ile ilişkili bir durum olup, süreci hızlandırır. Kanda yağ asiti artışı obez olmayan tg düzeyi artmış hdl düzeyi azalmış ldl boyut ve yapısı değişmesi sonucu insülin seviyesi ve obeziteden bağımsız insülin ilişkili glukoz metabolizması bozulması sonucu olduğu görülmektedir (33). Ayrıca obez olmayıp göbek çevresinin insülin direnci ile bağımsız ilişkisi ölçümünün önemini göstermektedir.

2.1.3 LİPİT DEĞER ARALIKLARI

Serum lipid düzeyleri Aterosklerotik KVH riski açısından optimum, optimuma yakın, sınırda yüksek ve yüksek riskli düzeyler adı altında sınıflanabilir. Çoğu kılavuz bu tür sınıflamaları hiç kullanmazken (34-36), bazıları da farklı risk kategorileri ile kesme değerlerini kullanan başka sınıflama tipleri kullanmıştır (37,38).

Biz çalışmamızda değerler ATP 3 klavuzunda (20) belirtilen hedef düzeylerine göre katagorize edilmiştir. (Tablo1.)

Tablo 1. Lipid ölçümleri için ATP-3 klavuzunda istenen hedef değerler

	Optimum	Optimuma yakın	Sınırda yüksek	Yüksek	Çok Yüksek
LDL-K	<100	100-129	130-159	160-189	≥190
non-HDL-K	<130	130-159	160-159	>190	
	Kabu edilebilir	Sınırda yüksek	Yüksek	Çok Yüksek	
TK	<200	200-239	≥240		
TG	<150	150-199	200-499	≥500	
	Düşük	Yüksek			
HDL-K	<40	≥60			
TK/HDL-K	<5		≥5		

LDL-K; düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, Non-HDL-K; Yüksek dansiteli olmayan lipoprotein kolesterol, TK; total kolesterol, TG; Trigliserit, HDL-K; yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

2.1.4 LİPİT TARAMASININ ÖNEM VE GEREKLİLİĞİ

Dislipideminin toplumda yaygın görülmesi, asemptomatik seyretmesi ve ateroskleroza yol açması nedeniyle lipid taraması erken tanı için uygulaması kolay ve ucuz bir yöntemdir.

Atersokleroz uzun yıllar önce başlayıp genetik ve risk faktörleri ile her yaşta görülebilir (39,40). Asemptomatik seyrettiği için de ek hastalığı veya risk faktörü olmasa da taranması gerekir. Genç erişkinde 5 yılda 1, 40 yaş üzeri erkekte ve 50 yaş üstü kadınlarda 1-2 yılda 1 tarama önerilir. Eğer risk faktörü varsa yılda bir tarama yapılır.

Standart olarak lipid değerlerinin açlık esnasında ölçülmesi gerektiği bilinse de lipid profillerinin tokluk durumunda da değerlendirilebildiği kabul edilmektedir (41). Normal yağlı yemek ile beslenmede TG seviyesinin maksimum %20 arttığı, LDL-K seviyesinin ise ortalama %10 azaldığı; TK, HDL-K, non-HDL ve Apo-B-100 seviyelerinin ise değişmediği gösterilmiştir (42,43). Ayrıca Amerikan Ulusal Sağlık ve Besleme İzlemi (NHANES) sonuçlarına göre, aç ve tokken ölçülen LDL-K düzeylerinin aterosklerotik kardiyovasküler olay (ASKVO) öngörü kuvvetlerinin eş değerliğini göstermiştir (44).

2.1.5 LİPİT PANELİNDE İSTENEN TETKİKLER

Dislipidemi taramasında standart lipid panelinde TK, TG, HDL-K, LDL-K ve non-HDL bulunması gerekmektedir.

TK seviyesinin kardiyovasküler risk hesaplanmasında önemi büyüktür. Bunun dışında HDL-K'nin yüksek olabileceği durumlarda TK de yüksek olması yanıltıcı olabileceği için tek başına kullanılmaz (45). DM (Diabetes Mellitus) ve Metabolik Sendrom vakalarında ise düşük HDL-K seviyelerinden dolayı TK seviyesi düşük olarak çıkabilir.

LDL-K seviyesi çoğunlukla Friedewald formülü [$LDL-K = (TK - (HDL-K + TG/5))$] ile hesap edilir. Fakat bu formülün doğruluk oranı TG seviyelerine göre değişkenlik gösterir; TG değeri >200 mg/dl olduğunda azalır ve TG değeri >400 mg/dl olduğunda ise kullanılmaz. Aç ölçülen TG değeri >250 mg/dl, var olan damar hastalığı

ya da diyabetli hastalarda bu formül yerine LDL-Kolesterolün direk olarak ölçülmesi en güvenli yöntemdir.

Trigliserid değer ölçümleri standart lipid panelinde bakılması gereken parametredir. ≥ 150 mg/dl TG değeri diyabet, insülin direnci ve aterosklerotik KVVH için bağımsız bir risk faktörüdür (46).

2.1.6 DİSLİPİDEMİ TARAMASI İÇİN STANDART DIŞI ÖLÇÜMLER

ApoB: Ateroskleroza sebep olan lipoproteinlere (VLDL-K, IDL-K ve LDL-K) belirteç görevi gören apolipoproteindir. İnflamasyon, insülin direnci ve visceral obezite gibi küçük-yoğun LDL-K konsantrasyonlarının yükseldiği aterojenik dislipidemi durumunda, non-HDL'nin ölçümüne alternatif bir ölçüm olabilir. Fakat global risk hesaplama skalasında ApoB ölçümü yer almamaktadır ve henüz belirlenebilmiş tedavi hedefi yoktur (47,48).

Sekonder hedefler arasında Apo B ve non-HDL olmasından dolayı ApoB klinik pratiğe girdiğinde hedef; orta-yüksek riskli kişilerde <100 mg/dl'dir. Çok-yüksek riskli kişilerde ise <80 mg/dl olmalıdır (49).

Apo A-1: HDL-K üzerinde bulunan esas apolipoproteindir. HDL-K konsantrasyon seviyesi ile alakalı olarak bilgilendirir. Bir HDL parçacığı 1 ve 5 arasında ApoA-1 taşır.

Apo B/Apo A-1, TK/HDL-K ve non-HDL/HDL-K oranları: Aterosklerotik KVVH riskinin hesaplanmasında kullanılması gereken oranlardır ve ayrıca $TG \geq 150$ mg/dl, HDL-K=50 mg/dl seviyelerinde risk artışı barizdir (50).

Non-HDL: Non-HDL ölçümü Apo B molekülü ile belirtilmiş olan aterojenik lipoproteinlerin tamamını gösterir. Bu lipoproteinler Lipoprotein(a), VLDL-K, IDL-K ve LDL-K'dir. "Non-HDL =TK-(HDL-K)" formülü kullanılarak hesaplanabilir.

Özellikle diyabet ve/veya bilinen aterosklerotik KVVH ile birliktelik gösteren TG yüksekliğinde; non-HDL düzeylerini ölçmek LDL-K'den daha iyi bir risk göstericisidir (51,52). Büyük bir avantajı tok ölçülebilmesidir. Özellikle LDL-K istenilen hedeflerine ulaştıktan sonra apo-B gibi ikincil hedef olarak kullanılabilir. İkincil hedef olarak kullanılmalarının sebebi henüz yeterli sayıda randomize kontrollü

Çalışmaların olmamasından kaynaklanır. Hedeflenen non-HDL değeri, LDL-K hedef düzeyinden 30 mg/dl daha yüksektir.

Özetlenirse non-HDL hedefleri; düşük ve orta riskli hastalarda <145mg/dl, yüksek riskli kişilerde <130mg/dl'dir. Çok yüksek riskli kişilerde ise <100mg/dl olmalıdır (53).

Plazma Aterojenik indeksi (Atherogenic Index of Plasma) :

$$AIP = \text{Log}_{10} (TG/HDL-K)$$

Plazmada mmol/l olarak hesaplanan TG düzeyinin HDL-K oranının logaritmik dönüşüm yöntemi yardımıyla bulunur. Nedeni de bazı çalışmalarda TG/HDL-K oranı normal dağılıma uymadığı için logaritmik transformasyonu log(TG/HDL-K) değeri kullanılmıştır. Bu değer aynı zamanda lipoprotein parçacıklarının büyüklüğü ile yakından ilişkilidir. Dobiášov ve ekibinin yaptığı çalışmalarda kardiyovasküler riskleri belirleme konusunda farklı biyokimyasal ölçümlerle karşılaştırıldığında en değerli belirteç olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yapılmış olan başka çalışmalarda da eř değer sonuçlar gösterilmiştir. Sonuç olarak koroner anjiyografi yöntemi ile tespit edilen aterosklerozun erken tespitinde en kolay, ucuz ve hassas yöntemin AIP olduğu belirtilmiştir. TG/HDL-K, anjiyografide teşhis konulan KKH'nın biyokimyasal açıdan en değerli belirteci olarak kabul görmektedir (54-56).

Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre de benzer sonuçlar ıkımış KKH (koroner kalp hastalığı)'nın en kuvvetli biyokimyasal göstergesi ve öngörücüsü olarak TG/HDL-K bulunmuştur. Aynı çalışmadaki sonuçlara göre TG/HDL-K oranı 3.69'dan büyük değerler, %82.5 duyarlılık ve %58.1 özgüllük ile risk açısından anlamlı bulunmuştur. Özellikle toplumumuzda, TG/HDL-K oranının "serum aterojenite indeksi," olarak kullanılabilmesi için, bununla ilgili toplumumuza ait cut-off ve risk değerlendirilmesi yapılıp standartize edilmelidir (57).

KKH açısından riskli bireylerin tespitinde; özellikle de birinci derece yakınlarında KKH hikayesi olan kişilerde için non-invaziv, basit, ekonomik, hızlı sonuç alınabilen ve aynı zamanda risk açısından önemli değere sahip olan TG/HDL-K oranları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Bizim çalışmamızla da ilgili olarak Dobiásova ve arkadaşlarının çalışmasına göre, FERHDL (HDL içindeki serbest kolesterolün esterleşme hızı) ve plazma TG/HDL-K oranı; LDL-K ve HDL-K partikül büyüklüğünün fonksiyonel bir belirteçidir. TG/HDL-K oranının yükselmesi (hipertrigliserideminin, düşük HDL-kolesterol düzeyleri ile birlikte olması) ile birlikte plazmada küçük ve yoğun LDL-K parçacıklarının bulunması arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (58). Düşük-HDL ile yüksek-Trigliserid seviyesi, küçük-HDL ve küçük-yoğun LDL parçacık miktarının yükselmesine sebep olur. Bu nedenle aterojen lipoprotein fenotipini sayısal olarak yansıtan ve riski tek başına önemli ölçüde artıran bir gösterge olarak plazma aterojen indeksi geliştirilmiştir (59).

Aterojen risk arttıkça, aterojen indeksin yükseldiği çalışmada gösterilmiştir (58). İndeks -0,24 ve +0,51 arasında değişkenlik göstermektedir. Kardiyak arteranjiyografi yapılan 1108 hastalar içerisinde, koroner damar hastalığını tahmin ettiren çalışmada yaş, sigara kullanımı, bel kalınlığı ve diyabetli olmasının önemli bir risk kabul edilmesinin yanısıra plazmanın aterojen indeksi de aterojen risk olarak bulunmuştur (60).

TG/HDL-K oranının logaritmik ifade edildiği aterojen indeksinin kardiyometabolik hastalıklarla ilişkisi; orta yaşlı 2676 kişide 7.8 yıllık izlem sonucu prospektif incelenmiştir (61). Aterojen indeksinin, yüksek apo-B ve düşük-LDL seviyeleriyle ilişkisi olup; küçük-LDL parçacık boyutunu yansıtmaktadır. Yüksek aterojen indeks, erkeklerde hiperinsülinemi ve obezite; kadınlarda ise proinflamatuvar durum ile ilişkilidir (61).

Yeni yayınlarda aterojenik dislipideminin (yüksek TG, düşük HDL) glukoz bağımlı insülin sekresyonunu azaltarak insülin direnci yaptığını gösterir. AIP olarak da isimlendirilen bu değerin artması ile insülin direncinin de yükseldiği, bu yüzden prediyabet, DM ve KAH (Koroner arter hastalığı) görülme sıklığında artışa sebep olduğu gösterilmektedir (62-65).

Yapılan başka bir çalışmada diyabeti olmayan fakat bozulmuş glukoz toleransa (BGT) sahip kişiler ile BGT'si bulunmayan kişiler karşılaştırılmak istenmiş ve BGT'si olan grupta TG/HDL-K ortalaması anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiştir (66).

Ülkemizde yapılan 27 yıllık kapsamlı çalışmanın raporunda aterojenik dislipidemi varlığı MetS ve kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi vurgulanmış; ayrıca AIP değerinin ateroskleroz varlığını tahmin etmedeki gücü belirtilmiştir (67).

TK/HDL-K oranı:

LDL kolestrol seviyesi normal sınırdaki kişilerde, HDL-kolesterol seviyesine bağlı olarak koroner hastalık riski yüksek de olabilir düşük de olabilir. Böyle durumda TK/HDL-K ve LDL-K/HDL-K oranı kullanılabilir. VLDL-K'yi de içermesi nedeniyle TK/HDL-K daha fazla kullanılmaktadır. Özellikle ülkemiz toplumu gibi trigliserid seviyesi fazla olup, metabolik sendromun çok sık rastlandığı toplumlarda koroner hastalık riskini daha iyi öngördüğü düşünülmektedir.

TK/HDL-K oranı Almanlarda 4.6 ve 3.5 (68) Amerikalılarda 4.5-3.8 (69) iken Türk halkında yapılan çalışmada 5,18 ve 4,25 (70) olarak hesaplanmıştır. Türk Kalp Çalışması'nda bulunan ortalama TK/HDL-K kadınlarda 3.9, erkek hastalarda ise 5.4 olarak bildirilmektedir. Koroner kalp hastalarında ise TK/HDL-K oranı erkek hastalarda 5,17 ve kadın hastalarda ise 5,05 bulunmaktadır (71). Bu çalışmada erkek hastaların %25'inde TK/HDL-K'ünün 6 birimin üzerinde, %37'sinin 5,5 birimin üzerinde olduğu bildirilmektedir.

TK/HDL-K oranı, plazmada A ve B paterni LDL parçacıklarını göstermektedir. B paterni, yani küçük-yoğun LDL parçacıklarının popülasyonda rutin ölçülmesi pratik kabul görmez. Bunlar, trigliseridi >130 mg/dl olduğunda plazmada belirir. Özellikle Apo-B seviyesi 120 mg/dl'yi aştığında plazmadaki fazla olduğu kabul görülmektedir (72). B paterni, LDL kolesterolden ziyade yüksek trigliserid içerdiğinde total kolesterol değerine yeterince katkı yapmamaktadır. Ancak bu durumda yüksek derecede aterojenite gücüne sahip olmaktadır. Erişkinlerde koroner patolojiye bağlı morbiditenin en güçlü belirleyici faktörlerinden olan yüksek TK/HDL-K oranının yüksekliği, bir bakıma küçük-yoğun LDL parçacıklarının baskın olduğunu göstermektedir.

TK/HDL-K oranında meydana gelen 2 birimlik artış, KKH ve koroner hastalık ölüm riskini %,68 yükselttiği görülmektedir. Yapılan çalışmalar, TK/HDL-K oranının Türk halkında en iyi bağımsız lipid seviyesi öngörme parametresi olduğunu

göstermektedir (22,23). Ayrıca Framingham (73) ve PROCAM (74) deneyimlerinde de bu oran KKH'nın en etkin öngördürücüsü olarak bulunmuştur. İngiliz derneklerinin KKH dan korunma için ortak tavsiyelerinde (75) de risk öngörü tablolarında TK/HDL-K oranı tek lipid parametresi olarak ele alınmıştır.

Ayrıca Türk kardiyoloji derneği'nin çıkarmış olduğu klavuzdaki (76) risk değerlendirme ölçeğinde, TK/HDL-K oranı güçlü bir risk belirleyici değişken olarak kabul edilmiştir. Mahley grubu (71) da toplumumuzda lipid seviye düşürücü önlemler ve tedavide, TK/HDL-K oranının baz alınmasını özellikle önermiştir.

Bu çalışmada kandaki trigliseridlerin, geleneksel risk faktörlerinden, HDL kolesterol dahil, bağımsız olarak önümüzdeki yıllarda Kardiyovasküler hastalığı etkilediği açık bir şekilde ortaya konmuştur. Metabolik sendrom tanısı olmayan yaklaşık 5 milyon Türk erişkini, yüksek kardiyovasküler riskli insülin direncine sahiptir.

Kinosian ve ark. KKH riski için TK/HDL-K oranının TK ya da LDL kolestrolde daha üstün olduğu ve güncel klavuzlarda önceliğin LDL-K yerine bu orana dayandırılmasının önemini vurgulamaktadır (77).

2.1.7 DİSLİPİDEMİNİN KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARLA OLAN İLİŞKİSİ

Lipidler ve lipoproteinler kardiyovasküler risk faktörleri açısından önemlidir. Türk erişkinlerde genetik ve çevresel nedenler, HDL-K seviye düşüklüğü ve küçük-yogun LDL moleküllerinin fazla olması lipid risk faktörü oluşturmaktadır. Bu nedenle başka birçok popülasyona göre metabolik sendroma eğilim ve KKH'na yatkınlık malesef artmıştır. Bu nedenle koruyucu hekimlik tedbirleri oldukça önem arz etmektedir.

ESC (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti) ve EAS (Avrupa Ateroskleroz Derneği) dislipidemiye tip2 diyabetli ve insülin dirençli hastalarda kardiyovasküler hastalık açısından riskli bulmuş ve tedavisini önermiştir. Helsinki Kalp Çalışması'nda da dislipidemi tedavi sonrası kardiyovasküler hastalıklarda ciddi azalış farkedilmiştir (78).

Türkiye’de KKH ölüm oranı Avrupa'daki en yüksekler arasında yer almaktadır. Bunu en iyi gösteren iki çalışma vardır: biri TEKHARF çalışmasının 10 yıllık verisi, diğeri Framingham (73) risk skorlamasının bir önceki çalışmadaki verilerine göre uyarlanmasıdır. Türkiye’de yapılan çalışmada halkımızda açlık TG yüksek bulunurken TK ve HDL kolesterol seviyesi düşük bulunmuştur (70).

Özellikle viseral yağ dokusunun önemli miktarda sitokin üretmesi kompleman sistemi aktivasyonu artmış yangı ile direk hasar, insülin direnci ve dislipidemi yaparak prediyabet, diyabet ve KKH’ya neden olur (81,82).

Trigliseridler: Türklerde gelecekteki kardiyovasküler hastalığı bağımsız şekilde öngörmektedir. Trigliseridlerin kalp damar ve metabolik hastalıklarda çok önemli etkiye sahiptir. Bu etkiyi HDL azaltıcı, plazma aterojen indeksi (log tg/hdl-k) yükseltici, proinflamasyon oluşturun ve düşük-yüksek-yoğunluklu lipoprotein parçacıklarını küçük-yoğun tipe dönüştürerek yapar. Ayrıca Türkiye’de yapılan çalışmada 20 yıl izlem sonucu insanımızda vücut yağlanması ve kanda trigliseridin arttığı gözlenmiştir (83).

HDL-K: 2001 yılına ait NCEP kılavuzunda HDL-K değeri <40mg/dl her iki cinsiyette sınır sayılmaktadır. Türk Kalp Çalışmasına göre erkeklerin %74’ünde, kadınların %53’ünde bu değere rastlanmıştır (71). Toplumumuzda HDL-K düşüklüğünün temel risk faktörleri; TG ve apoB yüksekliği, insülin artışı, bel çevresi artışı, sigara içmi ile kadınlarda hareketsizliktir. Ayrıca HDL-K konsantrasyonu düştükçe inflamasyon markerlarında artış görülmektedir (23). Kanda bulunan HDL-kolesterol Türk erkeğini KKH’dan ılımlı bir şekilde korumaktadır.

LDL-K: Sınırdan-yüksek ve yüksek LDL-kolesterol (>130 mg/dl) sonuçları, Türkiyede yapılan çalışmada kadınların %28’inde, erkeklerin %37’sinde bulunmuştur (86). TEKHARF 2011/14 yılları arasında yapılan kohort taramasında koroner arter hastalığına sahip Türk kadınların %50, erkeklerin %60’ının LDL-kolesterol seviyesinin normal (<130mg/dl) olduğu tahmin edilmektedir. Bu bulgu, ülkemizde KKH’nda normal LDL-K düzeylerine çok sık rastlanılabileceğinin ve doktorların bu durumu göz ardı etmemeleri gerektiğinin altı çizilmektedir (67).

2.1.8 DİSLİPİDEMİ VE KARDİYOYASSKÜLER RİSK

Aterosklerozun patogeneğinde, küçük ve yoğun LDL partiküllerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu etkiyi oksidasyona daha duyarlı olması, damar geçirgenliğini arttırması, apo B yapısını bozması ve LDL reseptörlerine karşı ilgisinin azalması ve köpük hücre oluşmasında iyi bir kaynak olması olduğu düşünülmektedir (87,88).

KKH tanı ve şiddetinin belirlenmesinde en ideal lipoprotein oranlarının ve belirteçlerinin hangisi olduğuna dair genel bir uzlaşma bulunmasa da son zamanlarda ateroskleroz riskini belirlemede yalnız başına lipit düzeylerini ölçmektense TK/HDL-K, LDL-K/ApoB, LDL-K/TK oranları ile birleştirmenin önemi ifade edilmiştir (81,82,89,90,93). Toplumumuzda TK/HDL-K oranının en iyi bağımsız lipid öngördürücüsü olduğu hususunda güçlü kanıtlar vardır (22,23).

Ülkemizde yetişkinlerin yaklaşık 12 milyonu bu sınırın üzerindedir; Framingham çalışmasına (98) dayanılarak 5 ile 5.5'lik TK/HDL-K değerini takip eden 10 yıl içinde %10 gibi KKH riskine denk geldiği söylenebilir. Buna göre yılda yaklaşık 120 bin kişide KKH gelişmesi beklenir. TK/HDL-K oranının 1 birim azaltılması, yılda 35 bin kişinin KKH'ya tutulumu önlenir.

En son yayınlanan raporlara göre, koroner hastalığın gelişimi ve ilerlemesindeki en kuvvetli ilişki, özellikle küçük-yoğun LDL ve de küçük HDL partikülleri arasında saptanmıştır (99,100).

2.1.9 DİSLİPİDEMİ VE METABOLİK SENDROM

Endotel disfonksiyonu, metabolik sendromun klinik belirtilerinden önceki dönemlerde oluşmaya başlar. Bu nedenle MetS (metabolik sendrom) gelişmeden önlemek ve risk grubundaki hastaları yakın takibe almak kardiyavasküler problemleri önceden önlemek açısından değerlidir.

MetS'a sahip kişiler diğer kişilere oranla daha yaşlı ve bel çevreleri 10cm daha fazlayken (84) sistolik KB 20-25mmHg daha yüksek ölçülmüştür. Trigliserid kan düzeyi sağlam kişilere oranla %80 üzerindedir ve HDL-kolesterol düzeyi 6-8mg/dl

daha düşüktür. Bununla beraber toplumumuzda LDL-kolesterol düzeyi sadece kadınlarımızda artmıştır.

İnsülin direncinin, MetS’zemininde yatan esas etken olduğu kanaati hakimdir. İnsülin direncinin düşük düzeyli kronik inflamasyonla beraber olduğu görüşü (102), toplumumuzda; CRP seviyelerinin, sağlam kişilere kıyasla, MetS’si olan erkek hastalarda 1.5kat, kadın hastalarda 2kat yüksekliği dikkatimizi çekmektedir. Metabolik disfonksiyon insülin direnci ile başlar. MetS ve prediyabete doğru devam eder. Sonrasında da KVVH ve DM oluşabilir.

MetS, erken meydana gelen ateroskleroz açısından risk faktörü gibi değerlendirilmiştir. KAH riski MetS’lu kişilerde 3 kat artmıştır (103).

KKH riskinin hesaplanmasında metabolik sendrom, orta+yüksek risk grubuna alınmıştır. Yaş’ın>50 olması MetS’lu bireyde (kadında ilaveten TK/HDL-K >5) artmış risk olarak belirtilmiştir (104).

Sonuç olarak MetS’a sahip her 8 Türk erişkinden 3’ünde düşük HDL-K, HT ve kadında bel genişliği kesindir. MetS’lu bireylerde yüksek riski belirleyenler; yaş ve TK/HDL-K oranı olarak öngörülebilir

Artan şişmanlığa bağlı oluşan düşük düzeyli inflamasyon, koruyucu protein olan apo A-1 işlev bozukluğu ile her iki cinsiyette şeker hastalığına ve kadınlarda koroner kalp hastalığına insanlarımızı sürüklemektedir.

2.1.10 DİSLİPİDEMİ TEDAVİ HEDEFLERİ

TEMED dislipidemi kılavuzuna göre çok-yüksek-riskli kişilerde hedef LDL-K <70mg/dl olmalıdır. Yüksek-riskli hastalarda ise hedef LDL-K <100mg/dl olmalıdır. Statinler ve bazı ilaçlarla bu hedeflere varmak zor oluyorsa hiç olmazsa hedef baz alınan değerin %50'sine ulaşılması önerilmektedir. Düşük-orta riskli hastalarda ise LDL-K <115mg/dl olarak hedeflenmelidir.

Non-HDL ve ApoB ise ikincil hedef olarak kullanılır. Pratikte LDL-K hedefimize 30mg/dl eklendiğinde non-HDL hedef değeri bulunur. Klinik pratikte Apo B ölçümü yapılacak olursa çok-yüksek-riskli hastalarda hedef <80mg/dl, orta-yüksek-riskte ise hedef<100mg/dl'dir. Bu iki değeri yüksek ve çok yüksek riskli kişilerde hedef LDL-K değerine ulaşınca dikkate almak gerekir. TG ve HDL-K için tedavi hedefi tanımlanmamıştır. TG >150mg/dl üzeri risk artacaktır.

Dislipidemi tedavisini lipoprotein değeri ile sınırlamamak gerekir. Aynı zamanda sağlıklı beslenip beslenmediğini, sigara içip içmediğini, düzenli egzersiz yapıp yapmadığı sorgulanmalıdır. Fizik bakışında normal bel çevresi, BKİ ve kan basıncıdeğerlerine sahip olup olmadığına da bakılmalıdır. Diyabetli ise HbA1c düzeyinin <%7 olması da kontrol edilmelidir. Hedefler tablodadır (105).

Hedef LDL-K değerine ulaşılan hastalarda eğer; HDL-K<40mg/dl ve TG>200mg/dl ise artmış kardiyovasküler risk devam etmektedir. Bu durumda non-HDL kolesterol seviyelerinin de düşürülmesi uygun olacaktır. Hedef non-HDL kolesterol düzeyleri kronik böbrek hastalığı veya aterosklerotik KVH olan diyabet hastaları için<100mg/dl, bunlar haricindeki diyabet hastaları için <130mg/dl'dir. Non-HDL kolesterolü düşürmek amaçlı verilen statinlere ek olarak fibratlar da eklenebilir. Fakat, bu ekleme için en güvenilir ve iyi tolere edilebilen ilaç Gemfibrozil'den ziyade Fenofibrat'tır (34).

2.2 PREDİABET

2.2.1 PREDİABET TANIMI VE TANI KRİTERLERİ

Kan glukoz düzeyleri olması gerekenden fazla ölçülen ancak diyabet tanısını koyduramayan durumdur. Eskiden sınırda diyabet veya latent diyabet olarak söylenen BGT ve BAG (Bozulmuş açlık glukozu) şimdi prediyabet gibi kabul görmektedir. KVH ve DM açısından önemli risk faktörleridir (106).

BAG, AKŞ'nin normal değerinin üstünde olup DM tanı değer kriterinin altında ölçülen kişileri tanımlar. İzole BAG açlık glukozu 100-125mg/dl arasındadır ve 2.saat postprandial glukozu <140mg/dl'dir. BGT, 2.saat tokluk kan glukozunun normal değerinin üstünde olan DM tanı kriter değerinin altında ölçülen hastaları tanımlar. İzole BGT'de açlık glukozu <100mg/dl ve 2.saat tokluk glukozu 140-199mg/dl olarak kabul edilmektedir. İkisinin birlikte olduğu durum olan kombine glukoz toleransı (KGI)'nda ise BAG+BGT için AKŞ 100-125 mg/dl ve 2.saat tokluk glukozu 140-199mg/dl dir. Tablo 2'de bilgiler özetlenmiştir. (106, Tablo 2)

Tablo 2. Glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	AŞIKAR DM	IZOLE BAG	IZOLE BGT	BAG+BGT (KGI)	DM RISKİ YÜKSEK
-AKŞ	≥126mg/dl	100-125mg/dl	<100mg/dl	100-125mg/dl	
-OGTT 2.saat PLAZMA GLUKOZU	≥200mg/dl	<140mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl	
-RASTGELE ÖLÇÜLEN PLAZMA GLUKOZU	≥200 mg/dl+ Diyabet semptomları				
-Hgb A1C	≥%6.5				%5.7-6.4 39-47 mmol/mol

AKŞ:Açlık kan şekeri; KGI:Kombine glukoz intoleransı; OGTT:Oral glukoz tolerans testi;
DM:Diabetes Mellitus; BAG:Bozulmuş açlık glukozu; BGT:Bozulmuş glukoz toleransı

TEMD önerisi olarak bu testlerden açlık glukozuna bakılması veya 75gr glukoz ile OGTT' sonrası 2.saat tokluk glukozunun 140-199mg/dl çıkması veya HgbA1c nin %5,7-6,4 arası olması kullanılabilir. Ayrıca HgbA1c si %5.7-6.4; 39-47mmol/mol olan (107,8) veya Kombine glukoz toleransı (KGİ) KVH ve diyabet açısından en riskli olan gruptur ve takip edilmelidir (108).

Özetlersek Prediyabet tanısında AKŞ, PPKŞ ve HgbA1c değerlerinden en az bir tanesinin belirlenen sınırlar içerisinde olması tanıya yeterlidir (Tablo 3) (188)

Tablo 3. Prediyabet Tanı Kriterleri (Türk Diyabet Vakfı Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019)

Risk Grubu	AKŞ	TKŞ (OGTT 2.saat)
-BAG	100-125 mg/dl	
-BGT		140-199 mg/dl
-HgA1C	% 5.7-6.4	

AKŞ:Açlık kan şekeri; TKŞ:Tokluk kan şekeri; OGTT:Oral glukoz tolerans testi; BAG:Bozulmuş açlık glukozu; BGT:Bozulmuş glukoz toleransı

2.2.2 PREDİABET EPİDEMİYOLOJİSİ

IDF'nin 2015 yılında yaptığı araştırmada bütün dünyada BGT sıklığının %6.7, ortalama 318 milyon kişinin ise prediyabete yakalandığı varsayılmaktadır. 2040 yılında bu sayının 481 milyon kişiye ulaşacağı ve yaş ile artışa geçeceği ön görülmektedir (109). 2014 yılındaki diyabet raporuna göre Amerika'nın %37'si prediyabetiktir (110). 2005-2006 yılında Kuzey Amerika Kohortu (NHANES) verilerine göre ise halkın %34.62'si prediyabetiktir. Bunların da %19.4'ü BAG, %5.4'ü BGT ve %9.8'i KGİ 'dir (111).

Türkiyedeki en kapsamlı araştırma olan 2002'de yayımlanan TURDEP'de prediyabetin görülme sıklığı 10 yıl içinde %6.7'den %30.4'e yükseldiği tespit edilmiştir (7,8). Yine aynı çalışmada BAG prevelansı %14.7, BGT prevelansı %7.9, KGİ prevelansı %8.2 bulunmuştur. Bu artışın nedeni glisemik yüklü gıda, sağlıksız yağ, hareketsizliğe bağlı artan obezite ve stres faktörlerinin artışının rol aldığı düşünülmektedir (112).

Tek başına BGT ileriki zamanlarda oluşabilecek diyabet progresyonu ile çok yakın ilişkili iken; BAG ve BGT beraberliği bu riski iki kat artırır. BGT’de kardiyovasküler hastalık riski artışı, nöropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla da yakından bağlantılıdır (113). BAG ve BGT si olan kişilerin ise 5 yıl içinde diyabete geçiş oranı %60’dır (114). Ayrıca BGT özellikle yaşlı ve kadın cinsiyette daha ön planda olmaktadır (115)

2.2.3 PREDİABET PATOGENEZ

BAG’de meydana gelen hepatik insülin rezistansı ve erken dönem insülin salınım bozukluğu, karaciğerden glukoz üretiminin ve AKŞ seviyesinin artışına sebep olur. Geç fazdaki insülinin salınımı normaldir. Kastaki insülin duyarlılığı ise bozulmamıştır. Bu yüzden 2.saat tokluk glukoz seviyesi ilk değerlere döner. BGT’li bireylerde ise kastaki insülin direnci ve geç fazdaki insülinin salınımında bozuk vardır. KGI’de ise karaciğerde ve kasta insüline direnç oluşmuştur (115).

Davies ve arkadaşları, BAG’de beta hücresinde fonksiyon bozukluğunun olduğunu; BGT de ise insülin rezistansı bağlantısının varlığını bildirmişlerdir (116). Postprandial glukoz daha çok insülin direnci ile ilgili iken, açlık glukozu karaciğer ve pankreas hücresi arası mekanizmayla ilişkilidir (117). BAG’de, BGT’ye kıyasla HOMA-IR tekniğiyle ölçülen insülin rezistansının yüksekliği tespit edilmiştir. Weyer ve ark. yaptıkları çalışmada ise izole BAG olan fertlerde beta hücresi fonksiyon bozukluğu yaptığı görülmüştür (118,119).

2.2.4 PREDİABET VE CİNSİYET

Prediabetten diyabete gidiş insülin direnci ve insulin salgılama eksikliği ile gelişirken kadınlarda ek olarak artmış inflamasyonun plazma protein hasarı yapması ve koruyucu proteinlerin immun etkileşim ile inflamasyonu artırıp yavaş yavaş diyabete geri dönüşümlü olarak yol açar. BAG olan (metabolik sendromsuz) erkek normoglisemik erkeğe göre diyabete 3 kat artış göstermekteyken, kadında farklı bir eğilim bulunmamıştır (120). Bu da Mets öncesinde erkekte insülin direnci olduğu anlamına gelmektedir. Kadın ise BGT ve MetS oluşuktan sonra insulin direnci ile karşılaşır. BGT ise daha çok obez kadın ve menapoz döneminde oluşur. HDL-K disfonksiyonu ve artmış Lp(a) BGTnin başlıca nedenidir (120).

2.2.5 PREDİABET GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN RİSK FAKTÖRLERİ

Prediabet meydana gelmesinde rol alan risk faktörleri tip 2 diyabet ile benzerlik gösterir (121). Tetikleyen faktörler genetik, çevresel, insülin sekresyon defektleri ve insülin direncidir (122). İnsülin rezistansı tip-2diyabet ve obezlerde sık görülmektedir. Fakat obez olmayan, OGTT'si normal, sağlıklı kişilerin ve HT'li kişilerin %25'inde tespit edilmiştir (123). İnsülin rezistansı ayrıca fizyolojik durum olarak kabul edilen gebelik, puberte, yaşlılık, fiziksel-inaktivite ve ilaç alımlarında da (steroidler, diüretikler, oral kontraseptifler) karşılaşılan durumdur (124). Tablo 4'te dikkat çekici önemli bir durumda 45 yaşından büyük her bireyin risk grubuna girmesidir.

Tablo 4. Prediabet Risk Grupları (125)

-45 yaş üzeritüm bireyler
-Yaştan bağımsız olarak BKİ $\geq 25\text{kg/m}^2$ olan ve aşağıdaki risk gruplarından birnesahipkisiler
1. -1.dereceden bir veya 2.dereceden iki veya dahafazla yakınında diyabet bulunan kisiler
2. -İri bebek doğuran ($>4000\text{gr}$) veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
3. -Hipertansif bireyler ($\text{KB}>140/90\text{mmHg}$)
4. -Dislipidemisi olan bireyler ($\text{HDL-kolesterol}<35\text{mg/dl}$ veya $\text{Trigliserid}>150\text{mg/dL}$)
5. -Polikistikover sendromu olankadınlar
6. -İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları [akantozisnigrikans veya skıntags (et beni)] bulunan kişiler
7. -Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunanlar
8. -Düşük doğum ağırlığı ile doğan kisiler (2500 gram ve altı)
9. -Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesidüşük olankisiler
10. -Sizofreni hastaları ve atıpkantipsikotik ilaç kullanankisiler
11. -Majör depresyon tanısı almışkisiler
12. -Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar
13. -Nonalkoliksteatohepatit
14. -Ürik asit yüksekliği
15. -Uyku-apne sendromu
16. -Diyabet gelişim riski taşıyan ilaç (kortikosteroidler, beta blokerler, antipsikotikler, tiyaziddiüretikler, immunsupresifler) kullanan kisiler

BKİ:Beden kütle indeksi; GDM:Gestasyonel diabetes mellitus; KB:Kanbasıncı; HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

2.2.6 PREDİABET KLİNİK ÖNEMİ VE NEDEN OLDUĞU SAĞLIK PROBLEMLERİ

Hastalar Tip 2 diyabet tanısı aldıkları anda %10-20'sinde komplikasyon oluşmuştur. Bu nedenle prediyabet sessiz bir dönem değildir. Mikro ve makrovasküler hastalıklar gelişimi için riskler taşır.

Prediyabet, kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olması hem de metabolik sendroma ve diyabete ilerleyebilmesi açısından erken müdahaleyle geri dönüş sağlanabilmesi açısından önem taşımaktadır. Kardiyovasküler hastalık ve bu nedenle mortalite gelişmesi açısından da normal glukozlu kişilere göre yüksek risk taşırlar (5).

2.2.6.1 PREDİABET VE YENİ GELİŞEN DİABET

Prediyabette asıl amacımız diyabet gelişimini önlemek olmalıdır. Bunu elde etmek için beta hücreleri korunmalı; kardiyovasküler komplikasyonlar önlenmelidir.

Genel olarak BAG ve BGT'ndan 3-5 yıl içinde diyabet gelişme oranı %25'dir (126). BGT'nin yıl içerisinde DM'ye geçme oranı %3-11 gibi değişkenlik gösterirken; hayatı boyunca DM gelişme riski %50'dir (127-129). BAG'nin tip2 DM riski 3-5 yılda %12-28'dir (130). BAG ve BGT birlikteliğinde ise 3-5 yıl için %33-36 oranı bulunmaktadır (130).

BAG ile birlikte gelişen diyabette artmış inflamasyonun belirtileri TG/HDL-K oranı olan atorejen indeksinin, GGT'nin ve TK'ün artışıdır. Zamanla TK yükselmesi diyabetin oturduğunu belirtir (131). Kardiyometabolik riskten koruyan HDL-K yüksekliği (132) de diyabet gelişiminden erkekleri korumamaktadır.

2.2.6.1a PREDİABET VE İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, normal insülin miktarının olması gerekenden daha az yanıt oluşturmaktır. İnsülin rezistansı; HT, KAH, dislipidemi, non-alkolik yağlı karaciğer, şişmanlık, göğüs kanseri, diğer malign hastalıklar ve uyku apnesi ile alakalı olduğu gösterilmiştir (133).

İnsülin rezistansı DM'li kişilerde ve obezlerde sık görülmektedir. Fakat obez olmayan, OGTT'si normal olan sağlıklı bireylerin ve primer HT'li bireylerin %25'inde saptanmıştır (134). Aynı zamanda PCOS'te ve prematür adrenarş gibi hastalıklarda da insülin rezistansının önemli rol aldığı tespit edilmiştir (135).

İnsülin direnci HOMA-IR değeri ile değerlendirilir.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{İnsülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık glukozu (mmol/l)}] / 22.5$$

$$\text{HOMA-IR} = [\text{İnsülin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık glukoz (mg/dl)}] / 405$$

TEMED 2009 kılavuzuna göre Türk toplumundaki eşik değer 2.7'dir (136).

AKŞ'si normal sınırdaki bulunan kişilerle prediyabetik bireyler kıyaslandığında, prediyabetik kişilerdeki insülin rezistansı daha yüksek bulunmuştur (137). Saad ve arkadaşlarının çalışmasında prediyabetten diyabete gidişte öncelikle insülin direncinin gelişmesi ile beta hücrelerinde yetmezliğe gittiğini ve insülin direnci düzeltilmezse tip2 diyabet oluşacağı vurgulanmıştır (138).

2.2.6.1b PREDİABET VE HGBA1C

Hgb A1c diyabetlilerde glukoz kontrolü sağlamak için bir ölçüttür. Amerikan Diyabet Derneği %6.5 üzerini diyabet tanısı koymayı önermiştir (139). Birkaç yayın Hgb A1 c ile mortalite arasında korelasyon var (140) dese de bazı yayınlar da düşük HgbA1c nin diyabeti olan (141) olmayan (142,143) bireylerde mortaliteyi arttırdığını bildirmiştir.

2.2.6.2 PREDİABET VE NEFROPATİ

Prediyabet, nefropatinin erken tipleri ve kronik böbrek yetersizliği (KBY) için önemli bir risk faktörüdür. Hipergliseminin böbrek tutulumunu gösteren artmış albuminuri ve glomerüler filtrasyon hızı değişikliğinin prediyabetik evrede saptanmış olması bu tarz hastalarda diyabet meydana gelmeden önce böbreğin etkilendiğini düşündürmektedir (144).

2.2.6.3 PREDİABET VE RETİNOPATİ

Yapılan çalışmalarda prediyabetiklerde başlangıç aşamasında hafif non proliferatif diyabetik retinopati olduğu gösterilmiştir. (145). Prediyabetli hastalarda retinopati bulguları gelişmişse genellikle hafiftir ve tedavi gerektirenlerin sayısı azdır (144).

2.2.6.4 PREDİABET VE NÖROPATİ

Nöropati, prediyabet ile ilişkisi en çok araştırılmış komplikasyonlardanır. Prediyabet özellikle küçük demyelinize fiberleri etkileyerek, sensorimotor nöropatiye

neden olmaktadır. Prediyabetlilerin %11-25'inde periferik nöropati olduğu gösterilmiştir. Prediyabetik nöropati diyabetik olana kıyasla daha hafiftir, motor kayıp oldukça nadirdir. Prediyabetik nöropati patogeneğinde hiperglisemi başrolü oynamaktadır. Diyabette görülen otonom nöropati ile prediyabet arasında da ilişki bulunur. Postural değişikliklerle kalp hızında azalma ve artmış erektil disfonksiyon sıklığı aradaki bu bağlantıyı açıkça kanıtlamaktadır. Kardiyak otonom nöropati sıklığı BGT'li hastalarda; BAG olanlara göredaha belirgindir (146,147,156).

2.2.6.5 PREDİABET VE BEYİN

Yapılan bazı çalışmalarda toplumdaki prediyabetik kişilerde demans riskinin arttığı ortaya konmuştur (148,149). Bilişsel fonksiyonlarda oluşabilecek bozulma da serebral mikrovasküler dolaşım bozukluğuna bağlı oluşabileceği gösterilmiş ve görüntülemeyle de beyin atrofisi saptanmıştır (150,151).

2.2.6.6 PREDİABET VE VASKÜLER HASTALIKLAR

Yüksek kan şekeri kardiyovasküler hastalığa sebep olması nedeniyle, prediyabet de makrovasküler hastalıklar için bir riskfaktorü olarak görülebilir (152).

Ford ve ark. yaptığı çalışmada prediyabet ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki bağlantı araştırılmıştır. BAG >110 mg/dl alındığında görülen risk artışı, BAG <100 mg/dl alındığında görülen risk artışından daha yüksek saptanmıştır (153).

JingLiu ve ark. yaptıkları çalışmada ise BAG olanlarda (100-125mg/dl), normal açlık glukozuna sahip olanlara göre KVH, KKH, iskemik inme açısından riski yüksek bulunmuştur (154). Elde edilen veriler ışığında prediyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık risk artışının cinsiyet arasında farklılık göstermediği ileri sürülmektedir. Ayrıca prediyabetlilerde insülin direnci ve hiperinsülinemi de ateroskleroz açısından risk oluşturmaktadır.

DECODE çalışmasında kan şekeri ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin normal kan şekeri aralığındayken başladığı ve arttarak devam ettiği bildirilmiştir (155). Hem BAG hem de BGT olan bireylerde aterosklerotik KVH için risk devam etmektedir. Fakat BGT'de, BAG'ye oranla makrovasküler komplikasyonlar için risk daha fazla görünmektedir (144).

HDL-kolesterol yüksekliği BAG gelişmesine karşı korurken; CRP artışı ile oluşan HDL disfonksiyonu BGT'nin diyabete ilerlemesini kolaylaştırdığı anlaşılmıştır (157).

Diyabetik Dislipidemi

Yapılan çalışmalarda hipertansiyon, dislipidemi ve obezite ile hem BAG hem de BGT'nin ilişkisi bulunmuştur (24). Dislipidemi; Tip-2-DM'li hastalarda sık gelişir ve prediyabetik dönemde bile lipid bozukluğu olduğu gösterilmiştir (25).

Dislipidemide öncelik hedef kan LDL-kolesterol düzeylerini düşürmek olmalıdır.LDL kolesterol hedefi düzeyine ulaşıldığı halde ateroskleroza olan yatkınlık riski süregelen yüksek-riskli vakalarda sekonder hedefimiz, non-HDL'yi düşürmek olmalıdır. Yüksek trigliserid veya düşük HDL-kolesterol düzeyine sahip bireylerde yaşam tarzı değişikliği üzerinde durulmalı ve optimal kan şekeri kontrolü sağlanmalıdır (158).

2.2.6.7 PREDİABET VE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH)

Yapılan prospektif bir çalışmada yeni gelişen diyabet ve genel mortalite arasındaki yağlı karaciger hastalığına (YKH) ilişkin bir algoritma incelenmiştir. YKH'nin her iki cinsiyette total kolesterol ve CRP düzeyi ile anlamlı; HDL ters ilişkili olduğu görülmüş, YKH bağımsız olarak yüksek diyabet ve KKH riski bindirmiştir. (159).

2.2.6.8 PREDİABET VE PKOS

PKOS (polikistik over sendromu) doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %6-10 kadarında görülen yaygın bir endokrin bozukluktur. (160). Klinikte menstruel bozukluklar, infertilite, hiperandrojenizm, glukoz metabolizma bozukluğu, obezite (161), uyku apnesi (162), akantozis nigrikans ve metabolik sendrom birlikteliği görülebilir (163). Özellikle PKOS'lu obez kadınların %30-40'ı BGT'ye sahip olduğu görülmüş ve bunların %10'nunda 40'lı yaşlar civarında diyabete dönüştüğü gösterilmiştir (164). PKOS'lu hastaların %25'inde ayrıca metabolik sendrom görülmektedir (165). Ayrıca zayıf PKOS'lu kadınlarda da dislipidemi görülebilir (166).

2.2.6.9 PREDİABET VE OSAS

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS); uyku esnasında görülen üst solunumyolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır (167).

OSAS'lı hastalarda, prediyabet prevalansı %20-67 oranlarında görülmektedir (168). Uyku kalp sağlık çalışmasında (169), OSAS varlığının, kilolu veya normal kişilerde, BAG ve BGT ile yüksek ilişkili olduğu gösterilmiştir (168). Prediyabetin derecesi arttıkça OSAS sını da şiddetlendiği görülmüştür. (170). Kilodaki %10 artış, uyku apnesi riskini 6 kat arttırabilir (171).

Kronik uyku bozukluğunda kortizol, insülin ve kan glukozunda artışsaptanmış (172) ve şiddetli OSAS'lıların insülin direnci daha yüksektir. (173).

2.2.6.10 PREDİABET VE METABOLİK SENDROM

Prediyabet metabolik sendrom ve insülin rezistansı birbiri ile ilişkili ve birbiri üzerine geçmiş ayrı durumlardır. Birçok farklı metabolik sendrom kriterleri olmasına rağmen en yaygın olanı koroner kalp hastalığı riskiyle paralellik göstermesi nedeniyle NCEP-ATP III tanı kriterleridir (174,175). Prediyabetiklerinyaklaşık %75'inin metabolik sendromla birlikteliği gösterilmiştir (176).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2019-2020 tarihleri arasında T.C Sağlık Bakanlığı Bahçelievler 5 No'lu Aile Sağlığı merkezi polikliniğine başvurup rutin kan veren diyabet ve lipit tedavisi almamış, diyabet tanısı konmamış ve yaşları 18-88 arasında değişmekte olan toplam 802 kişi çalışmaya dahil edildi.

Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, açlık kan glukozu, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, non-HDL, TK/HDL ve TG/HDL değerlendirilecek parametreler olarak belirlendi. BAG açlık plazma glukoz değerinin 100 mg/dl ve <126 mg/dl aralığında olması olarak kabul edildi. HbA1c <6% normal kabul edildi. Trigliserid değeri ≥ 200 mg/dl , LDL değeri ≥ 160 mg/dl üstü değerler yüksek kabul edildi. HDL erkeklerde <40 mg/dl ve kadınlarda <50 mg/dl düşük olarak kabul edildi.

Bu hastaları iki gruba ayırarak açlık glukozu 100mg/dl-125mg/dl olup lipit profili ölçülmüş 402 hastanın değerleri ile kontrol grubu olarak aldığımız normal glukoz değeri <100mg/dl olan 400 hasta karşılaştırıldı.

Ayrıca ATP 3 klavuzunda (Tablo 1) belirtilen hedef lipit değerlere göre yüksek ölçümlere sahip hasta sayılarının yüzdesi (Tablo 10) ve yine bu klavuza göre yaptığımız ölçümlerde lipit değerleri normal olup non-HDL ve TK/HDL-K oranı yüksek hasta sayısı yüzdesi (Tablo 11) hesaplanmıştır.

İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı-istatistiksel metodlar (ortalama, medyan, standart-sapma, yüzde, frekans, minimum, maksimum) kullanılmıştır. Nicel verilerin normal-dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk-testi ve grafiksel incelemelerle sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikigrup arası karşılaştırmalarında Student-t-testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikigrup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney-U test kullanılmıştır. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson-korelasyonanalizi ve Spearman-korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışma 2019-2020 tarihleri arasında İstanbul Bahçelievler 5 No'lu Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran %22,7'si (n=182) erkek, %77,3'ü (n=620) kadın olmak üzere toplam 802 olguyla yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaş aralığı 18 ile 88 arasında değişmekte olup, ortalama 47,97±11,40 yaş olarak saptanmıştır.

Tablo 5. Açlık Kan Şekerine Göre Karşılaştırmalar

		Açlık Kan Şekeri			
		Toplam	<100	≥100	P
TK	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	114-388 (216)	125-388 (215)	114-360 (218)	^a 0,716
	<i>Ort±Ss</i>	219,5±43,96	218,94±43,72	220,06±44,23	
	<240	564 (70,3)	284 (71,0)	280 (69,7)	^c 0,57
	≥240	238 (29,7)	116 (29,0)	122 (30,3)	
HDL-K	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	27-100 (52)	28-97 (53)	27-100 (50)	^a 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	53,07±12,08	54,59±12,01	51,56±11,98	
	>40	683 (85,2)	352 (88,0)	331 (82,3)	^c 0,008**
	≤40	119 (14,8)	48 (12,0)	71 (17,7)	
LDL-K	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	11,4-269 (135,6)	58-269 (134,4)	11,4-244,6 (138)	^a 0,601
	<i>Ort±Ss</i>	138,24±35,98	137,57±35,68	138,9±36,3	
	<160	600 (74,8)	307 (76,8)	293 (72,9)	^c 0,18
	≥160	202 (25,2)	93 (23,3)	109 (27,1)	
TG	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	25-390 (122)	25-371 (117)	38-390 (131)	^b 0,004**
	<i>Ort±Ss</i>	140,34±67,38	133,89±64,8	146,76±69,34	
	<200	653 (81,4)	337 (84,3)	316 (78,6)	^c 0,04**
	≥200	149 (18,6)	63 (15,8)	86 (21,4)	
Non-HDL	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	71-311 (162)	79-311 (158,5)	71-282 (165)	^a 0,152
	<i>Ort±Ss</i>	166,43±41,07	164,35±40,86	168,5±41,24	
	<190	584 (72,8)	299 (74,8)	285 (70,9)	^c 0,22
	≥190	218 (27,2)	101 (25,3)	117 (29,1)	
TK/HDL-K	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	1,9-7,8 (4,2)	2,2-6,9 (4,1)	1,9-7,8 (4,4)	^a 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	4,28±1,01	4,14±0,96	4,42±1,05	
	<5	607 (75,7)	319 (79,8)	288 (71,6)	^c 0,007**
	≥5	195 (24,3)	81 (20,3)	114 (28,4)	
TG/HDL-K	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	-0,5-1 (0,4)	-0,5-1 (0,3)	-0,2-1 (0,4)	^a 0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	0,39±0,25	0,35±0,24	0,42±0,25	

^aStudent-t Test

^bMann Whitney U Test

^cKi-kare test

^{**}p<0,01

Açlık kan şekeri göre lipid değerlerinin tüm olgulardaki karşılaştırmaları yukarıdaki Tablo 5’ te yer almaktadır.

Açlık kan şekeri düzeyine göre olguların TK ölçümleri, LDL-K ölçümleri ve Non-HDL ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Açlık kan şekeri düzeyi 100 ve üzerinde olan olguların HDL-K değeri, şeker düzeyi 100’ün altında olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

AKŞ düzeyi 100 ve üzerinde olan olguların TK/HDL-K değeri, TG/HDL-K değeri ve TG değeri şeker düzeyi 100’ün altında olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 6. Erkek Olgularda Açlık Kan Şekerine Göre Karşılaştırmalar

Erkek Olgular		Açlık Kan Şekeri		<i>p</i>
		<100	≥100	
TK	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	125-318 (216)	114-300 (206)	^a 0,554
	<i>Ort±Ss</i>	213,48±44,18	209,83±38,33	
	<240	52 (69,3)	85 (79,4)	
	≥240	23 (30,7)	22 (20,6)	
HDL-K	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	28-66 (44)	27-70 (45)	^a 0,516
	<i>Ort±Ss</i>	44,93±8,21	45,8±9,32	
	>40	48 (64,0)	75 (70,1)	
	≤40	27 (36,0)	32 (29,9)	
LDL-K	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	62-207,2 (141,4)	11,4-215,4 (137)	^a 0,339
	<i>Ort±Ss</i>	138,39±37,08	133,16±35,6	
	<160	53 (70,7)	82 (76,6)	
	≥160	22 (29,3)	25 (23,4)	
TG	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	50-340 (126)	43-293 (135)	^b 0,758
	<i>Ort±Ss</i>	150,8±64,71	149,68±59,26	
	<200	60 (80,0)	86 (80,4)	
	≥200	15 (20,0)	21 (19,6)	
Non-HDL	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	79-270 (173)	71-254 (162)	^a 0,438
	<i>Ort±Ss</i>	168,55±41,42	164,03±36,56	
	<190	51 (68,0)	84 (78,5)	
	≥190	24 (32,0)	23 (21,5)	
TK/HDL-K	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	2,7-6,9 (4,9)	2,6-7,7 (4,6)	^a 0,481
	<i>Ort±Ss</i>	4,83±1	4,72±1,07	
	<5	38 (50,7)	64 (59,8)	
	≥5	37 (49,3)	43 (40,2)	
TG/HDL-K	<i>Min-Maks (Medyan)</i>	-0,1-1 (0,5)	-0,2-0,9 (0,5)	^a 0,777
	<i>Ort±Ss</i>	0,5±0,21	0,49±0,23	

^aStudent-t Test

^bMann Whitney U Test

Açlık kan şekeri göre lipid değerlerinin erkek olgular arasındaki karşılaştırmaları yukarıdaki Tablo 6'da yer almaktadır.

Açlık kan şekeri düzeyine göre erkeklerin TK ölçümleri, HDL-K, LDL-K, TG, Non-HDL, TK/HDL-K ve TG/HDL-K ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7. Kadın Olgularda Açlık Kan Şekerine Göre Karşılaştırmalar

Kadın Olgular		Açlık Kan Şekeri		P
		<100	≥100	
TK	Min-Maks (Medyan)	125-388 (215)	124-360 (221)	^a 0,318
	Ort±Ss	220,19±43,59	223,78±45,69	
	<240	232 (71,4)	195 (66,1)	
	≥240	93 (28,6)	100 (33,9)	
HDL-K	Min-Maks (Medyan)	31-97 (55)	30-100 (52)	^a 0,001**
	Ort±Ss	56,81±11,65	53,65±12,16	
	>40	304 (93,5)	256 (86,8)	
	≤40	21 (6,5)	39 (13,2)	
LDL-K	Min-Maks (Medyan)	58-269 (133,2)	53,2-244,6 (138,4)	^a 0,212
	Ort±Ss	137,39±35,4	140,99±36,39	
	<160	254 (78,2)	211 (71,5)	
	≥160	71 (21,8)	84 (28,5)	
TG	Min-Maks (Medyan)	25-371 (112)	38-390 (124)	^b 0,005**
	Ort±Ss	129,98±64,29	145,7±72,71	
	<200	277 (85,2)	230 (78,0)	
	≥200	48 (14,8)	65 (22,0)	
Non-HDL	Min-Maks (Medyan)	82-311 (157)	75-282 (165)	^a 0,045*
	Ort±Ss	163,38±40,73	170,13±42,75	
	<190	248 (76,3)	201 (68,1)	
	≥190	77 (23,7)	94 (31,9)	
TK/HDL-K	Min-Maks (Medyan)	2,2-6,8 (3,9)	1,9-7,8 (4,3)	^a 0,001**
	Ort±Ss	3,98±0,88	4,31±1,02	
	<5	281 (86,5)	224 (75,9)	
	≥5	44 (13,5)	71 (24,1)	
TG/HDL-K	Min-Maks (Medyan)	-0,5-1 (0,3)	-0,2-1 (0,4)	^a 0,001**
	Ort±Ss	0,32±0,24	0,39±0,25	

^aStudent-t Test

^bMann Whitney U Test

** $p<0,01$

Açlık kan şekeri göre lipid değerlerinin kadın olgular arasındaki karşılaştırmaları yukarıdaki Tablo 7'de yer almaktadır.

Açlık kan şekeri düzeyine göre kadınların TK ölçümleri, LDL-K ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Açlık kan şekeri 100 ve üzerinde olan kadın olguların HDL-K değeri, kan şekeri değeri 100'ün altında olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Açlık kan şekeri 100 ve üzerinde olan kadın olguların TG değeri, kan şekeri değeri 100'ün altında olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,005$; $p<0,01$).

Açlık kan şekeri 100 ve üzerinde olan kadın olguların Non-HDL değeri, kan şekeri değeri 100'ün altında olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,045$; $p<0,05$).

Açlık kan şekeri 100 ve üzerinde olan kadın olguların TK/HDL-K değeri, TG/HDL-K değeri kan şekeri değeri 100'ün altında olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 8. Non HDL Ölçümü ile TK, TG, HDL-K ve LDL-K Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		Non HDL		
		Toplam	Erkek	Kadın
TK	r	0,962 ^c	0,977 ^c	0,964 ^c
	p	0,001**	0,001**	0,001**
TG	r	0,555 ^d	0,399 ^d	0,597 ^d
	p	0,001**	0,001**	0,001**
HDL-K	r	0,100 ^c	0,137 ^c	0,097 ^c
	p	0,005**	0,066	0,015*
LDL-K	r	0,944 ^c	0,931 ^c	0,949 ^c
	p	0,001**	0,001**	0,001**

^cr=Pearson Korelasyon Katsayısı ^dr=Spearman's Korelasyon Katsayısı

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Olguların non HDL ölçümleri ile TK ölçümleri arasında pozitif yönlü (Non-HDL değeri arttıkça TK değeri de artan) 0,962 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,962$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Olguların non-HDL ölçümleri ile TG ölçümleri arasında pozitif yönlü (non-HDL değeri arttıkça TG değeri de artan) 0,555'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,555$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Olguların non-HDL ölçümleri ile HDL-K ölçümleri arasında pozitif yönlü (non-HDL değeri arttıkça HDL-K değeri de artan) 0,100 düzeyindeki çok zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,100$; $p=0,005$; $p<0,01$).

Olguların non HDL ölçümleri ile LDL-K ölçümleri arasında pozitif yönlü (non-HDL değeri arttıkça LDL-K değeri de artan) 0,944 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,944$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Erkek olguların non HDL ölçümleri ile TK ölçümleri arasında pozitif yönlü (non HDL değeri arttıkça TK değeri de artan) 0,977 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,977$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Erkek olguların non HDL ölçümleri ile TG ölçümleri arasında pozitif yönlü (non HDL değeri arttıkça TG değeri de artan) 0,399 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,399$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Erkek olguların non HDL ölçümleri ile HDL-K ölçümleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Erkek olguların non HDL ölçümleri ile LDL-K ölçümleri arasında pozitif yönlü (non HDL değeri arttıkça LDL-K değeri de artan) 0,931 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,931$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Kadın olguların non HDL ölçümleri ile TK ölçümleri arasında pozitif yönlü (non HDL değeri arttıkça TK değeri de artan) 0,964 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,964$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Kadın olguların non HDL ölçümleri ile TG ölçümleri arasında pozitif yönlü (non HDL değeri arttıkça TG değeri de artan) 0,597'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,597$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Kadın olguların non-HDL ölçümleri ile HDL-K ölçümleri arasında pozitif yönlü (non HDL değeri arttıkça HDL-K değeri de artan) 0,097 düzeyindeki çok zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,097$; $p=0,015$; $p<0,05$).

Kadın olguların non HDL ölçümleri ile LDL-K ölçümleri arasında pozitif yönlü (non HDL değeri arttıkça LDL-K değeri de artan) 0,949 düzeyindeki çok güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,949$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 9. TK/HDL-K Ölçümü ile TK, TG, HDL-K ve LDL-K Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		TK/HDL-K		
		Toplam	Erkek	Kadın
TK	r	0,471 ^c	0,550 ^c	0,510 ^c
	p	0,001**	0,001**	0,001**
TG	r	0,634 ^d	0,526 ^d	0,651 ^d
	p	0,001**	0,001**	0,001**
HDL-K	r	-0,613 ^c	-0,569 ^c	-0,588 ^c
	p	0,001**	0,001**	0,001**
LDL-K	r	0,566 ^c	0,597 ^c	0,600 ^c
	p	0,001**	0,001**	0,001**

^c r =Pearson Korelasyon Katsayısı ^d r =Spearman's Korelasyon Katsayısı * $p<0,05$

** $p<0,01$

Olguların TK/HDL-K ölçümleri ile TK ölçümleri arasında pozitif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça TK değeri de artan) 0,471'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,471$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Olguların TK/HDL-K ölçümleri ile TG ölçümleri arasında pozitif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça TG değeri de artan) 0,634 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,634$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Olguların TK/HDL-K ölçümleri ile HDL-K ölçümleri arasında negatif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça HDL-K değeri azalan) 0,613 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,613$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Olguların TK/HDL-K ölçümleri ile LDL-K ölçümleri arasında pozitif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça LDL-K değeri de artan) 0,566'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,566$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Erkek olguların TK/HDL-K ölçümleri ile TK ölçümleri arasında pozitif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça TK değeri de artan) 0,550'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,550$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Erkek olguların TK/HDL-K ölçümleri ile TG ölçümleri arasında pozitif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça TG değeri de artan) 0,526'lık orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,526$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Erkek olguların TK/HDL-K ölçümleri ile HDL-K ölçümleri arasında negatif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça HDL-K değeri azalan) 0,569'luk orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,569$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Erkek olguların TK/HDL-K ölçümleri ile LDL-K ölçümleri arasında pozitif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça LDL-K değeri de artan) 0,597'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,597$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Kadın olguların TK/HDL-K ölçümleri ile TK ölçümleri arasında pozitif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça TK değeri de artan) 0,510'luk orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,510$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Kadın olguların TK/HDL-K ölçümleri ile TG ölçümleri arasında pozitif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça TG değeri de artan) 0,651 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,651$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Kadın olguların TK/HDL-K ölçümleri ile HDL-K ölçümleri arasında negatif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça HDL-K değeri azalan) 0,588'lik orta düzeydeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,588$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Kadın olguların TK/HDL-K ölçümleri ile LDL-K ölçümleri arasında pozitif yönlü (TK/HDL-K değeri arttıkça LDL-K değeri de artan) 0,600 düzeyindeki güçlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,600$; $p=0,001$; $p<0,01$).

r	Yorum
0.00 — 0.19	Çok Zayıf
0.20 — 0.39	Zayıf
0.40 — 0.59	Orta
0.60 — 0.79	Güçlü
0.80 — 1.00	Çok Güçlü

Evans, J. D. (1996). Straightforward statistics for the behavioral sciences. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing

Tablo 10. Hedef lipit değerlerine göre yüksek sonuçları olan hasta sayıları

	AKŞ <100 mg/dl Hasta sayısı (%)	AKŞ ≥100-125 mg/dl Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%) N=802
TK (≥240 mg/dL)	116 (29)	122 (30,3)	238 (29,7)
TG (≥200 mg/dL)	63 (15,8)	86 (21,4)	149 (18,6)
LDL-K (≥160 mg/dL)	93 (23,3)	109 (27,1)	202 (25,2)
HDL-K (≤40 mg/dL)	48 (12)	71 (17,7)	119 (14,8)
Non-HDL (≥190 mg/dL)	101 (25,8)	117 (29,1)	218 (27,2)
TK/HDL-K (≥5)	81 (20,3)	114 (28,4)	195 (24,3)

LDL-K; düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, Non-HDL-K; Yüksek dansiteli olmayan lipoprotein kolesterol, TK; total kolesterol, TG; Trigliserit, HDL-K; yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

Hedef lipit değerlerine göre yüksek bulduğumuz hasta sayıları Tablo 10'da gösterilmiştir. Bu parametreler bir bir incelendiğinde yüksek riskli hasta sayıları non-HDL için 218 (%27,2), TK/HDL-K için ise 195 (%24,3) olarak görülmektedir. Bu sayıları açlık kan şekere göre ayırdığımızda ise AKŞ<100mg/dl olan grupta non-HDL değeri yüksek hasta sayısı 101 (%25,8) iken AKŞ ≥100-125 mg/dl üzeri grupta 117 (%29,1); TK/HDL-K'de ise ise AKŞ<100mg/dl olan grupta TK/HDL-K değeri yüksek hasta sayısı 81 (%20,3) iken AKŞ ≥100-125 mg/dl üzeri grupta ise 114 (%28,4) bulunmuştur.

Tablo 11. Rutin Lipit ölçümlerine göre normal sınırlarda olup non-HDL ve TK/HDL-K düzeylerine göre yüksek değerlerde ölçülen hasta sayıları

	-NON-HDL $\geq$ 190mg/dl n (%)			-TK/HDL-K $\geq$ 5 n (%)		
	AKŞ <100 mg/dl	AKŞ $\geq$ 100-125 mg/dl	Toplam	AKŞ <100 mg/dl	AKŞ $\geq$ 100-125 mg/dl	Toplam
TK <240 mg/dl	6	9	15 (1,8)	38	55	93 (11,5)
TG <200 mg/dl	62	63	125 (15,5)	46	62	108 (13,4)
LDL-K <160 mg/dl	21	19	40 (4,9)	41	56	97 (12)
HDL-K >40 mg/dl	93	104	197 (24,5)	51	64	115 (14,3)
-TK<240 mg/dl & - TG<200 mg/dl & - LDL-K<160 mg/dl	1	1	2 (0,2)	23	31	54 (6,7)
NON-HDL<190 mg/dl				32	46	78 (9,7)
TK/HDL-K <5	52	49	101 (12,5)			

LDL-K; düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, Non-HDL-K; Yüksek dansiteli olmayan lipoprotein kolesterol, TK; total kolesterol, TG; Trigliserit, HDL-K; yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

Tablo 11’de rutin baktığımız lipit değerleri normal olup non-HDL’si ve TK/HDL-K’si yüksek değerlerde saptadığımız hasta sayılarını ve yüzdeleri gösterilmiştir. Bu tabloda özellikle TK,LDL-K,TG gibi değerler normal iken non-HDL’si yüksek 2 (%0,2) , TK/HDL-K’si yüksek 54 (%6,7) kişi saptanmıştır. Ayrıca non-HDL’si normal değerlerde olup TK/HDL-K’si yüksek olan 78 (%9,7), TK/HDL-K’si normal değerlerde olup non-HDL’si yüksek olan 101 (%12,5) hasta bulunmuştur.

5.TARTIŞMA

Prediyabet, diyabet oluşumu açısından bir risk faktörüdür ve prediyabet dönemindeyken bile kardiyovasküler komplikasyonlar oluşabileceği gösterilmektedir (1-4). Ayrıca kardiyovasküler hastalık ve bu nedenle mortalite gelişmesi açısından normal glukozlu kişilere göre prediyabetlilerin yüksek riske sahip olduğu anlaşılmıştır (5). Özellikle dislipidemi ile birlikte oluşan aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar erken ölümlerin başlıca nedeni olsa da önlenabilir risk faktörleri içinde en önemlisidir (14,15).

Yapılan bir çalışmada ileriye dönük 6 yıl izlenen gruptan diyabet gelişen gruptaki kadınlarda TG yüksekliği anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde prediyabet grubundaki TG oranının kadınlarda yüksek çıkması lipit metabolizmasının prediyabet gibi erken dönemde bozulmaya başlayıp diyabet oluşuktan sonra da bozulmanın devam ettiğini düşündürmektedir (94). TG'nin yükselmesi ile HDL-K düşüklüğü, kadın ve erkekte bozulmuş açlık glukozu yaparak metabolik sendrom veya bozulmuş glukoz toleransı yoluyla diyabete neden olabilmektedir (92). TG değerinin ≥ 150 olması; insülin direnci, diyabet ve aterosklerotik KHV için bağımsız risk faktörü olması da bu yükselişin önemi vurgular niteliktedir (46). Bunun yanında yapılan başka bir çalışmada, prediyabetli grup ile normal glukozlu bireyler karşılaştırılmış ve bizim çalışmamızda da bulduğumuz gibi prediyabetli grupta, normal glukozlu gruba göre artmış TG ve düşük HDL-K görülmüştür (91). Bu sebepten bozulmuş açlık glukozu olan kişilerde oluşan bu dengesizlik zamanla artarak TG/HDL-K oranının artışına sebebiyet vererek diyabetin yerleşmesine sebep olmaktadır (131). Bir başka çalışmada da BGT olan hastalarda TG/HDL-K oranının yüksek bulunması bizim çalışmamızla benzer sonuçlar vermiştir (52).

Yaptığımız çalışmaya katılan erkeklerdeki HDL-K değerinde; her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmemesi, Onat grubunun yaptığı çalışmadaki buldukları HDL-K yüksekliğinin diyabet gelişiminden erkekleri korumadığı sonucuyla örtüşmektedir (132).

Bizim yaptığımız çalışma ile özellikle açlık glukozunu rahat ölçebildiğimiz rutin kan değerlendirilmesinde 100-125 mg/dl olan grubun, yapılan başka çalışmalarda gösterilmiş olan KVH, KKH, iskemik inme riski açısından takibinin önemini vurgulamak istedik (154). 22 Avrupa ülkesinde 29714 hastayla yapılan DECODE çalışmasında KVH ile glisemi ilişkisinin normal glukoz aralığında başladığı ve artarak devam ettiğini göstermiştir (155). Benzer iki çalışmada da glukoz değeri 100mg/dl üzerine çıktığında kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı görülmüştür (153,154).

KVH risk faktörü olan dislipidemi ile BAG birbiriyle ilişkili olup lipitlerdeki bozulma prediyabet döneminde başlamaktadır (24,25). Bu ilişki kardiyak problemlerin çok daha erken dönemlerde görülmesine sebebiyet vermektedir. Kendi çalışmamızda göstermiştir ki glukoz aralığının 100mg/dl üzerine çıkmasının kardiyak risk faktörlerinden non-HDL, TG/HDL-K ve TK/HDL-K oranının anlamlı çıkmasına sebep olmuştur. Karşılaştırmamızda LDL-K anlamlı bir fark oluşturmada da TG'nin artışı, HDL-K düşüklüğü, Non-HDL, TG/HDL-K ve TK/HDL-K artışı gibi kardiyak risk oranlarının erken dönem risk açısından önemini göstermektedir.

TG/HDL-K, anjiyografide teşhis konulan KKH'nın (aterojenitenin) biyokimyasal açıdan en değerli belirteci olarak kabul görmektedir (54-56). Ülkemizde standartize bir cut-off değeri tespit edilmediği için (57) biz de yüksek risk tablomuza bu değeri almasak da başka çalışmalara göre alınan 3,69 değeri alt limit kabul edilip üstünü riskli grup kabul edebiliriz. Ayrıca çalışmamızda da bu oranın prediyabet grubunda anlamlı yüksek çıkması yapılan çalışmalarda da gösterilen insulin direnci yaparak prediyabet ve diyabet prevalansını arttırdığı yönündeki sonuçlarla örtüşmektedir (62-65).

TK/HDL-K'de koroner riski LDL-K değeri normal sınırlarda olup HDL-K'ye bağlılık gösterir. Bu oranın yüksekliği bize küçük yoğun LDL-K baskınlığını gösterdiği için Türk halkında en iyi bağımsız lipid ve KKH öngördürücüsüdür (22,23). Bu nedendir ki lipit düşürücü önlemlerin bu oranı düşürmeye dayanmasının gerekliliğini vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır (71). 2012 yılında yapılan 20 yıl süren, 3085'i iskemik nedenli, 3914 SVO hastası prospektif bir çalışmada incelenmiş; HDL-K düşüklüğü ve TK/HDL-K yüksekliği her iki cinste total ve iskemik SVO riski ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (177).

TEKHARF 2001/02 kohort çalışmasında erkeklerin %25'inde TK/HDL-K'si 6 birimin üzerinde, %37'si 5,5 birimin üzerinde bulunurken; bizim çalışmamızda 5 birimin üzerinde erkek hasta yüzdesi %44, tüm hastalardaki oran ise %24 bulunmuştur (Tablo 5, Tablo 6). Türk kalp çalışmasında TK/HDL-K oranı erkekte ortalama 5,4, kadında 3,9 bulunurken (57); bizim çalışmamızda bu oran toplam nüfusta 4,2 çıkmıştır (Tablo 5).

Bu kohort çalışmasında ayrıca koroner kalp hastalığı olanların %50-60'ının LDL kolesterolü normal düzeylerde ($<130\text{mg/dl}$) olduğu görülmüştür. Biz de yaptığımız çalışmada ATP-3 klavuzuna göre LDL-K'si yüksek riskli grupta olmayanlardan ($<160\text{mg/dl}$); Non-HDL'si yüksek %4,9'lık bir grup, TK/HDL-K'si yüksek ise %12'lik hasta popülasyonu tespit ettik. Aynı zamanda ATP-3 klavuzuna göre rutin lipid parametrelerinin tamamı kabul edilebilen sınırlardayken, Non-HDL'si yüksek 2 (%0,2), TK/HDL-K'si yüksek 54 (%6,7) kişi tespit ettik (Tablo 11). Aile hekimliğine gelen hastalarla yapılan başka bir çalışmada da bizim sonuçlara benzer olarak non-HDL için bu yüzdenin %1,6 ; TK/HDL-K için bu yüzdenin %5,7 bulunduğunu gördük (84). Bu da bize TK/HDL-K'nın non-HDL'ye göre daha fazla hastayı risk grubuna soktuğu göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda prediyabet grubunun TK/HDL-K değerinin normoglisemik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p=0,001$; $p<0,01$) olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Arsenault ve ark. yapmış oldukları çalışmada, KKH ve DM olmayan hastalar 11 yıl ileriye dönük izleyerek LDL-K'den bağımsız bir şekilde yüksek ölçülen trigliserit, Non-HDL ve TK/HDL-K düzeylerine sahip kişilerde KKH riskinin artmış olduğunu göstererek, non-HDL'nin LDL-K'den daha önemli risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Bu yüzden non-HDL'nin ve TK/HDL-K gibi basit hesaplanan parametrelerin de değerlendirmeye alınmasını bu çalışmada önermişlerdir (178).

AKŞ'ye göre karşılaştırdığımızda ise LDL-K ve non-HDL gibi değerlerin iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış olmasına karşın TK/HDL-K gibi kardiyak risk faktörü olan değerlerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmasının bizim açımızdan prediyabetlilerde TK/HDL-K ölçümünün önemini, kardiyak risk açısından erken uyarı niteliğini vurgulamaktadır (Tablo 5).

Non-HDL açlık-tokluk faktörü hesaba katılmadan da elde edilebilmekte ve KKH için TG kadar iyi bir belirteç olarak kullanılabilir. Aldığımız sonuçlarda AKŞ'ye göre kıyaslandığında özellikle kadınlarda LDL-K arasında fark bulunmazken TG gibi non-HDL değerlerine göre prediyabetli olgularda anlamlı bir yükseklik saptanmıştır (Tablo 7). TG düzeyi 200 mg/dl üzerinde olanlarda VLDL-K düzeyinin yüksek olması LDL-K ile Non-HDL arasındaki korelasyonu bozmaktadır (179-181). Bu yüzden KAH'daki prediktif etkisi LDL-K'den daha yüksektir. Bu değer kardiyovasküler risk hesaplanmasında LDL-K kadar değerli olduğu ön görülmektedir (182,183). Yine de vereceğimiz tedavilerde öncelikle ilk hedef olarak LDL-K düzeyleri olmalıdır. Non-HDL ise ikincil hedef olarak değerlendirilmelidir (52).

Canoui-Poitaine ve ark. tarafından 635 KVH ve 98 iskemik SVO geçiren hastada yapılan prospektif kohort çalışmasında, non-HDL'nin ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörü olduğu; fakat iskemik svo için benzer risk oranına sahip olmadığı gözlenmiştir (184). 2008 yılında Bang ve ark. tarafından 4 yıl süresince 1049 hastayı izlendiği bir çalışmada ise iskemik inme açısından trigliserid ve non-HDL değerlerinde anlamlı-yükseklik tespit edilmiştir. Ama LDL-K ilişkisi gösterilememiştir. Sonuçta büyük arterlerin ateroskleroza bağlı inme riskini belirlemede non-HDL'nin güvenle kullanılabileceği söylenmiştir (185). 2007 yılında Çin'de yapılan hipertansiyonlu yetişkinlerin iskemik inme riski bakımından kan-lipid düzeylerinin bakıldığı çalışmada da non-HDL'nin yalnızca kadınlarda iskemik svo ilişkisi bildirilmiştir (186). Benzer olarak Kurth ve arkadaşlarının sağlıklı kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada non-HDL ve TK/HDL-K'ün iskemik risk artışı ile güçlü bir ilişkisi gösterilmiştir (187). Bizim çalışmamızda da prediyabetli kadınlarda hem TG değerinin hem de non-HDL değerinin anlamlı yüksek bulunması prediyabetli kadınların ileride oluşabilecek SVO riski açısından daha yakın takibi gerekliliğini göstermektedir (Tablo 7).

Yeni yayınlarda aterojenik dislipideminin (yüksek TG, düşük HDL) glukoz bağımlı insulin sekresyonunu azaltarak insülin direnci yaptığını göstermektedir. AIP olarak da bilinen bu değer artışı ile insülin direncinin de yükseldiği, bu sebeple prediyabet, DM ve KAH görülme sıklığında artışa neden olduğu bildirilmektedir (62-65). Biz de aynı şekilde glukozu 100-125 mg/dl arasında olan grupta TG/HDL-K oranını anlamlı olarak yüksek saptadık. Bu düşünceyle prediyabetik bireyde TG/HDL-

K oranının yükselişı, TK ve GGT artışı diyabete ilerleyişin ve kardiyak riskin artışının ön habercisi olabilir (131). HDL-K'nin bizim çalışmamızdaki prediyabetli grupta anlamlı olarak düşük bulunması, HDL-K yükselişinin BAG gelişmesinden koruduğunu bize düşündürmektedir (157).

Lipid profilinin ve açlık glukoz değerlerinin ölçülmesi ilerde gelişecek kardiyovasküler hastalık riskleri açısından hekimi uyararak önlem almasını, hastayı takip etmesini veya yönlendirmesini sağlayabilir. Bundan dolayı dislipidemi ve prediyabet varlığı bizi erken uyarıp erken koruma veya tedaviye yönlendirebilir. Özellikle ülkemizdeki yetişkinler genetik nedenler, HDL-kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL-K parçacıklarının fazlalığından dolayı riskli bir lipid profiline sahiptir. Bunun sonucunda KKH'na yatkınlık, metabolik sendrom'a eğilim diğer birçok popülasyona göre maalesef artmıştır. Bu nedenle koruyucu hekimlik tedbirleri birinci basamakta oldukça önem arz etmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Koruyucu sağlık hizmetlerinin etkin şekilde yapılabilmesi için aile hekimliği oldukça değerli bir konumdadır. Aile hekimliğinin en önemli avantajından biri düzenli hasta takibi sayesinde risk altındaki bireylerin erkenden tanı konma şansını yakalamasıdır. Bu kapsamda laboratuvar ölçümlerinin erken tanı ve takip açısından önemi aşıkardır. Dislipidemiye diyabet tanısından önceki prediyabet döneminde farketmemiz glisemik kontrolü erken sağlayıp lipit bozukluğunu da erken kontrol altına alabilmemizi sağlayabilecektir. Bu hastalara ilk geldiğinde, sonra da yılda bir kez lipit ölçümlerini ve özellikle Non-HDL ve TK/HDL-K değerleri hesaplanarak istenmeli; tedavi başlanan hastalarda ise başlangıçta ve 1-3 ay sonrasında kontrol lipid profili istenmelidir. Hedefe ulaşıncaya yılda bir bu değerlere bakılmalıdır. Birincil hedef LDL-K ikincil hedef ise non-HDL ve TK/HDL-K olmalıdır. TG'si yüksek HDL'si düşük hastalarda optimal glisemik kontrol de mutlaka sağlanmalıdır (158). Önerilerimizde özellikle fiziksel aktivite ve kilo kaybı olmalıdır. Bu sayede diyabete gidişi ve kardiyovasküler hastalık riskleri azaltılabilmektedir (80).

Aynı zamanda yapılan çalışmalar, prediyabetteki glisemi ve dislipidemi kontrolünde çok düşük karbonhidratlı yüksek yağlı beslenme veya düşük karbonhidratlı beslenme önerileri, lipit ve glikoz profilinde düzelmeyi sağlamada ve böylece kardiyovasküler riski azaltmada bir alternatif olabildiğini göstermektedir (189,190,85,191). Bizim prediyabet ve dislipidemi için alacağımız önlemler ileri-dönem sağlık riskleri ve harcamalarını azaltacak en doğru yaklaşım olacağı aşıkardır (79).

Sonuç olarak, non-HDL ve TK/HDL-K oranı hesaplamaları bizlere dislipidemi açısından erken sinyal verebilen, ek maliyet istemeyen hesaplamalardır. Ayrıca buralardaki bozulmaların özellikle prediyabet gibi erken dönemde başlayıp diyabet oluşuktan sonra devam ettiği görülmektedir. Bu ilişki sonucunda kardiyak problemler daha erken karşımıza çıkarmaktadır. Tüm bu nedenledir ki rutin olarak bakılan lipit parametreleri raporlanırken bu parametrelerin de eklenmesinin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle prediyabetli, non-HDL ve TK/HDL-K'si yüksek kadın hastaların iskemi açısından yakın takibe alınması gerekmektedir.

Yaptığımız çalışmada rutin ölçülen lipit değerleri normal aralıkta iken Non-HDL'si ve özellikle TK/HDL-K'si yüksek riskli grupta olan %7 gibi bir hasta popülasyonu olduğunu ve bunun da bize gözden kaçabilecek KVV riskli bir grup olduğunu göstermektedir. Non-HDL ve TK/HDL-K oranları lipit bozukluğu ve ilerde gelişebilecek KVV açısından özellikle de prediyabetli hastalarda daha dikkatli takibe alınarak hesaplanması ve rutin lipit profiline eklenmesi ile ileriki sağlık riskleri ile birlikte sağlık harcamalarını azaltmakta etkili olacağını düşündürmektedir.



7.KAYNAKLAR

1. Symen L, Thijs T W, Maarten J G ve ark. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinology*; 4(1):44-51, 2016.
2. Ranjit MA, Coimbatore R, Mohan D ve ark. Incidence of Diabetes and Prediabetes and Predictors of Progression Among Asian Indians: 10-Year Follow-up of the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Diabetes Care*; 38:1441–1448, 2015 (doi: 10.2337/dc14-2814)
3. De Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD ve ark. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: Poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care*; 21:1686-90, 1998.
4. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D ve ark. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: Evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*; 23(8):1113-8, 2000.
5. Decode Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi, 2017, s119-136.
7. Satman I, Yilmaz T, Sengül A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6
8. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb; 28 (2): 169-80
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-1053.
10. ATLAS, IDF Diabetes. International Diabetes Federation (IDF), 8th ed, 2017, pp. 40-65.
11. ATLAS, IDF Diabetes. International Diabetes Federation (IDF), 8th ed, 2017, pp. 82-95
12. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.

13. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998;97(11):1095-102.
14. Yang Q, Zhong Y, Ritchey M, et al. Predicted 10-Year Risk of Developing Cardiovascular Disease at the State Level in the U.S. *American Journal of Preventive Medicine*. 2015;48(1):58-69. doi:10.1016/j.amepre.2014.09.014.
15. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
16. Öztürk S, Öztürk S. Approach of Dislipidemia; As a cardiovascular risk factor. *Abant Med J* 2012; 1: 89-93
17. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307: 2499–506.
18. Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, Weiner BH, Jacobs AK, Sopko G; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002;106:2537–42.
19. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326–33.
20. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. National Cholesterol Education Program NIH Publication No. 01-3305 May 2001
21. Hastalıklardan Korunma Kılavuzu (Versiyon 2012). Archives of the Turkish Society of Cardiology 2012; volume : 40.
22. Onat A, Yıldırım B, Erer B, ve ark. Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi lipid öngördürücüsü: Trigliserid ortalama düzeyimiz yılda 1 mg yükselme gösteriyor. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:334-43.
23. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, Ceyhan K, Uyarel H, Yazıcı M, Doğan Y, Özmay M, Toprak S, Sansoy V. Türk toplumunda koroner risk faktörü olarak HDL-kolesterol: öngördürücülüğü, belirleyicileri ve ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:9-16.
24. Satman I, Yılmaz T, Sengul A ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*; 25(9):1551-6, 2002.

25. Kametani T, Koshida H, Nagaoka T ve ark. Hypertriglyceridemia is an independent risk factor for development of impaired fasting glucose and diabetes mellitus: a 9-year longitudinal study in Japanese. *Intern Med*; 41:516- 21, 2002.
26. Benjamin Ivor J. , “Koroner Kalp Hastalığı” Adreoli and Carpenter’s Cecil Essentials of Medicine Türkçe 9. Baskı , Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2016; 87-694
27. Goff DC. Dyslipidemia Prevalence, Treatment, and Control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): Gender, Ethnicity, and Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 2006;113(5):647-656. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552737.
28. Bayram F, Kocer D, Gundogan K, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8(2):206-216. doi:10.1016/j.jacl.2013.12.011.
29. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
30. Onat A. Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins Among Turks, and Impact on Coronary Heart Disease - Invited Review. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 236-245.
31. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Keleş İ, Uslu N, Gürbüz N, Sansoy V. Erişkinlerimizde obezite ve santral obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98’de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:209-17.
32. Onat A, Sansoy V. Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: Strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol* 1998; 63:295-303.
33. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *The American journal of cardiology*. 1999. 84(1): p. 28-32
34. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
35. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151-167. doi:10.1016/j.cjca.2012.11.032.
36. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
37. 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(25):3143-3421.

38. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE - EXECUTIVE SUMMARY Complete Appendix to Guidelines available at <http://journals.aace.com>. *Endocr Pract*. 2017;23(4):479-497. doi:10.4158/EP171764.GL.

39. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High Prevalence of Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Teenagers and Young Adults: Evidence From Intravascular Ultrasound. *Circulation*. 2001;103(22):2705-2710. doi:10.1161/01.CIR.103.22.2705.

40. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Grobbee DE, Bots ML. Cardiovascular Risk Factors and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Young Adults: The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1787-1792. doi:10.1001/archinte.163.15.1787

41. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Chen GKC, 2016. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative

42. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and Nonfasting Lipid Levels: Influence of Normal Food Intake on Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation*. 2008;118(20):2047- 2056. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804146.

43. Sidhu D, Naugler C. Fasting Time and Lipid Levels in a Community-Based Population: A Cross-sectional Study. *Arch Intern Med*. 2012;172(22):1707-1710. doi:10.1001/archinternmed.2012.3708.

44. Doran B, Guo Y, Xu J, et al. Prognostic Value of Fasting vs. Non-Fasting Low Density Lipoprotein Cholesterol Levels on Long-term Mortality: Insight from the National Health and Nutrition Survey III (NHANES-III). *Circulation*. 2014;130(7):CIRCULATIONAHA.114.010001CIRCULATIONAHA.114.010553. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010001.a

45. TEMD 2021 Dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara.2021.s19

46. Gotto AM. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*. 1998;82(8):22- 25. doi:10.1016/S0002-9149(98)00770-X.

47. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *Journal of Internal Medicine*. 2006;259(3):247-258. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01616.x.

48. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino R, Haffner SM. Comparison of the Associations of Apolipoprotein B and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol With Other Cardiovascular Risk Factors in Patients With the Metabolic Syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2004;110(17):2687-2693. doi:10.1161/01.CIR.0000145660.60487.94.
49. Thompson A, DANESH J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*. 2006;259(5):481-492. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01644.x.
50. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*. 2010;31(23):2844-2853. doi:10.1093/eurheartj/ehq386.
51. Xydakis AM, Ballantyne CM. Role of non-high-density lipoprotein cholesterol in prevention of cardiovascular disease: updated evidence from clinical trials. *Current Opinion in Cardiology*. 2003;18(6):503.
52. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003;26(1):16-23. doi:10.2337/diacare.26.1.16
53. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, et al. Targets of Statin Therapy: LDL Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B in Type 2 Diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clinical Chemistry*. 2009;55(3):473-480. doi:10.1373/clinchem.2008.111401.
54. Dobiasova M. Atherogenic Index of Plasma [Log(Triglycerides/HDL-Cholesterol)]: Theoretical and Practical Implications. *Clinical Chemistry*. 2004. 50(7).
55. Dobiasova M. AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitřní lékařství*. 2006. 52(1): p. 64-71. ,
56. Singh M, Pathak MS, Paul A. A Study on Atherogenic Indices of Pregnancy Induced Hypertension Patients as Compared to Normal Pregnant Women. *J Clin Diagn Res*. 2015. 9(7): p. BC05-8.
57. Erkan Söğüt EA, Füsün Üstüner, Erdiñç Arıkan. Serum Aterojenite İndeksi Olarak (TG/HDL-K) Oranının Değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2006. 4(1): p. 1-8.
58. Dobiasova M, Frohlich J. Fractional Esterification Rate of Cholesterol and Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clinical Chemistry* 2003; 49: 1873–1880.
59. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem* 2001; 34:583-8.

60. Hergenç G, Onat A, Sarı İ, Yazıcı M, Eryonucu B, Can G. Serum total and HDL-phospholipid levels in a populationbased study and relation to risk of metabolic syndrome and coronary disease. *Angiology* 2008; 59:26-35.
61. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. "Atherogenic index of plasma" (log10 triglyceride/ high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010; 4:89-98.
62. Giovinazzo S ve ark. Correlation of cardio-metabolic parameters with vitamin D status in healthy premenopausal women. *J Endocrinol Invest.* 2017.
63. Timo E, Strandberg RST, Otto Lindberg, Jaakko Valvannea, Sirpa Sairanen, Christian Ehnholmb, Jaakko Tuomilehto. High plasma insulin is associated with lower LDL cholesterol in elderly individuals. *Atherosclerosis.* 1996. 121.
64. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *The Lancet.* 2010. 375(9733): p. 2267-2277.
65. Natali A ve ark. Plasma HDL-cholesterol and triglycerides, but not LDL-cholesterol, are associated with insulin secretion in non-diabetic subjects. *Metabolism.* 2017. 69: p. 33- 42.
66. Brehm A ve ark. Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in obesity. *Clinical chemistry.* 2004. 50(12): p. 2316-2322.
67. Onat A. (ed) TEKHARF 2017, Tıp Dünyasının Kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 2017.s45-52
68. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM): Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl A):A2-A11.
69. Johnson CL, Rifkind BM, Sempos CT, Carroll MD, Bachorik PS, Briefel RR, Gordon DJ, Burt VL, Brown CD, Lippel K, Cleeman JJ. Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. *JAMA* 1993; 269:3002
70. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10.
71. Mahley RW, Mahley LL, Bersot TP, Pépin GM, Palaoğlu KE. The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocr Metab* 2002; 1:1-12.
72. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, et al. Familial Combined Hyperlipidemia in the 21st Century: the Barcelona Convention. Report of the 3. Workshop on FCHL. Barcelona, 3-5 May 2001.
73. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47.

74. Assmann G, Schulte H. Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. In G.Assmann (ed). Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease. München, MMV Medizin Verlag. 1989, p 96.
75. British Cardiac Society,British Hyperlipidemia Asociatio,British Hypertension society,British Diabetic Association:Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. Heart 1998;80(suppl 2):S1-S29
76. Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu.Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:568-94
77. Kinoshian B, Glick H,Garland G: Cholestrol and coronary heart disease : predicting risks by levels and ratios. Ann Intern Med 1994;121:641-7
78. Catapano AL ve ark. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European heart journal. 2016. 37(39): p. 2999-3058.
79. American Diabetes Association.Prevention or Delay of Type 2 Diabetes:Standards of Medical Care in Diabetes 2018.Diabetes Care 2018;41(Suppl.1):S51-S54 <https://doi.org/10.2337/dc188-S005>
80. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. PLoS One 2008;3:3753-3759
81. Luria MH, Erel J, Sapoznikov D, Gotsman MS Cardiovascular risk factor clustering and ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in angiographically documented coronary artery disease. Am J Cardiol 1991; 67: 31-36.
82. Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Usefulness of the total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. Am J Cardiol 1991; 68: 1646-1650.
83. Onat A, Hergenç G, Can G, Yüksel H, Uğur M, Kaya H. Türkiye’de kandaki trigliserid düzeylerinde halk sağlığı açısından alarm verici yükselme, koruyucu protein kusurunu yansıtıyor. Türk Klin J Med Sci 2010; 30:1647-54
84. Yüksel H. , Kaplan İ. , Celepkolu T. , Toprak G. , Aydeniz N. , Etik E. , Çolpan L. Lipid panelinde Non-HDL kolesterol ve Total kolesterol / HDL kolesterol oranı. Abant Tıp Dergisi. 2015; 4(1): 28-32.
85. Boden, G., Sargrad, K., Homko, C., Mozzoli, M., and Stein, T.P., “Effect of a Low-Carbohydrate Diet on Appetite, Blood Glucose Levels, and Insulin Resistance in Obese Patients with type 2 Diabetes,” *Annals of Internal Medicine* 142 (2005), 403–411.
86. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z ve ark. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. J Lipid Res 1995; 36:839-59.

87. Austin MA, Edwards KL: Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 167-171.
88. Steinberg D, Gotto AM Jr. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels. *JAMA* 1999; 282: 2043–2050
89. Naito HK. The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary artery disease assessed by coronary arteriography. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 454: 230-238.
90. Yıldırım kaya M ve ark. Plazma lipidlerine bağlı aterojenik indeks: Koroner kalp hastalarının ayırımında yararlı bir belirteç olabilir mi? *Optimal Tıp Dergisi* 1994; 7: 55-60.
91. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, Dwyer T, Colagiuri S, Jolley D, Knuiman M, Atkins R, Shaw JE. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25:829-834.
92. Onat A, Hergenç G, Keleş İ, Doğan Y, Türkmen S, Sansoy V. Sex difference in development of diabetes and cardiovascular disease on the way from obesity and metabolic syndrome: prospective study of a cohort with normal glucose metabolism. *Metabolism* 2005; 54:800-8
93. Avogaro P, Bon GB, Cazzolato G, Rorai E: Relationship between apolipoproteins and chemical components of lipoproteins in survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1980; 37: 69-76.
94. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Can G, Özhan H. Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anad Kardiyol Derg* 2006; 6:314-21
95. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D ve ark. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: Evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*; 23(8):1113-8, 2000.
96. De Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD ve ark. The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: Poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care*; 21:1686-90, 1998.
97. Ranjit MA, Coimbatore R, Mohan D ve ark. Incidence of Diabetes and Prediabetes and Predictors of Progression Among Asian Indians: 10-Year Follow-up of the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Diabetes Care*; 38:1441–1448, 2015 (doi: 10.2337/dc14-2814)
98. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *J Am Med Assoc* 1986; 256:2835-8.
99. Williams PT, Superko HR, Haskell WL, Alderman EL, Blanche PJ, Holl LG, et al. Smallest LDL particles are most strongly related to coronary disease progression in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 314–21

100. Rosenson RS, Otvos JD, Freedman DS. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression on coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. *Am J Cardiol* 2002; 90: 89–94.
101. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:8-15.
102. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-7.
103. TEMD 2009 metabolik sendrom kılavuzu
104. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ, Can G. Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism* 2006; 55:445-52.
105. Dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu 2019 s35.
106. ADA. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S13-S27.
107. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–7.
108. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020, Ankara, p:19 2020.
109. www.idf.org/iddf-diabetes-atlas-seventh-edition-2015
110. CDC national diabetes statistics report 2014 available in <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf>
111. Karve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults *Diabetes Care* 2010; 33; 2355-2359
112. Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 93-6
113. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016, 19: 394-399.
114. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19(9):708-723.
115. Satman I. Diabetes Mellitus Tanı ve İzleminde Yeni Kriterler ve Belirlenme Gerekçeleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(3):1-15.

116. Davies MJ, Raymond TN, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycemia have different characteristics. *Diabet Med* 2000;17:433-440.
117. Ferrannini E, Reichard DA, Bjorkman O, Reichard GA Jr, Pilo A, Olsson M, Wahren J, DeFronzo RA. The disposal of an oral glukoz load in normal subjects. A quantitative study. *Diabetes* 1985;34:580-588.
118. Tripathy D, Carisson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: Lessons from Botnia Study. *Diabetes* 2000;49:975-980
119. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and or impaired glukoz tolerance. *Diabetes* 1999;48:2197-2203
120. Onat A, Aydın M, Can G, Çakmak HA, Köroğlu B, Kaya A, Ademoğlu E. Impaired fasting glucose: pro-diabetic, “atheroprotective”, and modified by metabolic syndrome. *World J Diabetes* 2013; 4:210-8.
121. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015; 6 (2): 296-303.
122. Kanat M, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes*. 2015; 6 (12): 1207-22.
123. Lind, L, Berne C, Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. *J Hypertension* 1995; 13: 1457-62
124. Kashyap SR, DeFronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 13-19
125. Türkiye Diyabet vakfı prediyabet çalışma grubu Prediyabet tanı ve tedavi rehberi s21
126. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B, American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diab Care*. 2007; 30 (3): 753.
127. MaglianoDJ, ShawJE, ShortreedSM, NusselderWJ, LiewD, Barr EL, Zimmet PZ, Peeters A. Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51: 2179-2186.
128. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N Engl J Med*. 1988; 319: 1500-1506.
129. Han SJ, Kim HJ, Kim DJ, Lee KW, Cho NH. Diabetes Res Clin Pract. Incidence and predictors of type 2 diabetes among Koreans: A 12-year follow up of the Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Oct 19; 123: 173-180

130. Weber MB, Ranjani H, Staimez LR, Anjana RM, Ali MK, Narayan KM, Mohan V. The Stepwise Approach to Diabetes Prevention: Results From the D-CLIP Randomized Controlled Trial. *Diab Care*. 2016; 39 (10): 1760-7.
131. Onat A, Hergenç G. Uyarel H, Özhan H, Esen AM, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Keleş İ. Association between mild renal dysfunction and insulin resistance, metabolic syndrome or its components in a random nondiabetic population sample. *Kidney BP Res* 2007; 30:88-96.
132. Onat A, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Hergenç G. Impaired protection against diabetes and coronary disease by high-density lipoproteins in Turks. *Metabolism* 2009; 58:1393-9.
133. Seppala-Lindroos A ve ark. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*;87(7):3023-8, 2002.
134. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R ve ark. İnsülin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*; 317(6):350-7, 1987.
135. Oppenheimer E, Linder B, DiMartino–Nardi J. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab*; 80(2):614-8, 1995.
136. TEMD. 2009. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Ankara, 8 s, Ekim 2009.
137. Rhee S, Woo J. The Prediabetic Period: Review of Clinical Aspects. *Diabetes Metab J* 2011;35:107-116.
138. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, Nelson RG, Charles MA, Behnet PH. A two-step model for development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;90:229-235.
139. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 35(Suppl 1):S64-71
140. Aggarwal V, Schneider ALC, Selvin E. Low hemoglobin A1c in nondiabetic adults: an elevated risk state? *Diabetes Care* 2012; 35(10):2055-60.
141. Colayco DC, Niu F, McCombs JS, Cheetham TC. A1c and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Care* 2011; 34:77-83.
142. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362:800-11.
143. Carson AP, Fox CS, McGuire DK, Levitan EB, Laclaustra M, Mann DM, et al. Low hemoglobin A1c and risk of all-cause mortality among US adults without diabetes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:661-7.
144. Özdemir D. Prediyabet Komplikasyonları. *Türk Diyabet Yıllığı 2016-2017*, 2017:57-63

145. Meleth AD et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005. 46 (11): p. 4295-301.
146. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Current Diabetes Reports* 2012;12(4):376-383.
147. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, Strom A, Perz S, Roden M, et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia* 2015;58(5):1118-1128
148. Biessels GJ, Strachan MWJ, Visseren FLJ, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:246-55
149. Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Diabetes* 2007;56:211-6
150. Marseglia A, Dahl Aslan AK, Fratiglioni L, Santoni G, Pedersen NL, Xu W. Cognitive trajectories in prediabetes and diabetes: a population based cohort study. *J. Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73:400-6
151. Anna Marseglia, Laura Fratiglioni, Gregoria Kalpouzos, Rui Wang, Lars Beackman, Weili Xu. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimer's & demantia-* (2018) 1-9
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3060>
152. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59 (7): 635-43.
153. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55 (13): 1310-7.
154. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith SC Jr, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J*. 2007; 153 (4): 552-8.
155. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26(3):688-96.
156. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF (eds), *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 126, Elsevier, Waltham, MA 2014, pp. 3-22.

157. Onat A, Can G, Ciçek G, Ayhan E, Doğan Y, Kaya H. Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diabetes, diabetes, and coronary disease in non-diabetic adults. *Acta Diabetol* 2013;
158. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020, Ankara, p:227 2020.
159. Onat A, Can G, Kaya A, Akbaş T, Özpamuk-Karadeniz F, Çakır H, Yüksel H. Fatty liver disease: disparate predictive ability for cardiometabolic risk and all-cause mortality. *World J Gastroenterol* 2015; 21:13555-65.
160. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: Lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 829-38
161. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaway A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 165-9.
162. Cristiano R.G. Barcellos; Michelle P. Rocha; Sylvia A.Y. Hayashida; Márcia Nery; José A.M. Marcondes. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51/4: 601-605
163. Anttila L, Karjala K, Penttilä TA, Ruutiainen K, Ekblad U. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 92 (1): 13-6.
164. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 946-51.
165. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intraabdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79 (6): 1358- 64. 112. Pekala P, Kawakami M, Vine W, Lane MD, Cerami A. Studies of insulin resistance in adipocytes induced by macrophage mediator. *J Exp Med* 1983; 157: 1360-5.
166. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukel H, Urban T, Racineux J.L. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J* 2003; 22: 156-160.
167. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, Coleman JA Jr, Fayle RW, Troell RJ, et al. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep* 2001; 24: 469-70.
168. Seicean S, Kirchner H. L, Gottlieb D. J, Punjabi N. M, Resnick H, Sanders M, Budhiraja R, Singer M, Redline S. Sleep disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1001-1006.

169. Punjabi N.M, Shahar E, Redline S, Gottlieb D.J, Givelber R, Resnick H.E. Sleep- disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am.J Epidemiol* 2004; 160. 521-530.
170. Priou P, LeVaillant M, Meslier N, Chollet S, Masson P, Humeau M. P, Pigeanne T, Bizieux-Thaminy A, Goupi F, Gagnadoux F. Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycated hemoglobin in adults without diabetes. *Diabetes Care* 2012; PMID: 22688546
171. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015-3021.
172. Lamond N, Tiggemann M, Dawson D. Factors predicting sleep disruption in Type II diabetes. *Sleep* 2000; 23: 415- 416.
173. Theorell-Haglow J, Berne C, Janson C, Svensson M, Lindberg E. Is obstruction sleep apnea associated with the metabolic syndrome and impaired glucose metabolism. *SleepMed* 2006; 7 (Suppl.2), S5.
174. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368: 1096-105.
175. Tong PC, Kong AP, So WY et al. The usefulness of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007 May; 30 (5): 1206-1211
176. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007 Jan; 30 (1): 8-13
177. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P et al. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk. *Stroke* 2012; 43(7): 1768- 74.
178. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ESG, Després J-P, Shah PK, Kastelein JJP, et al. Beyond LowDensity Lipoprotein Cholesterol: Respective Contributions of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels, Triglycerides, and the Total Cholesterol/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio to Coronary Heart Disease Risk in Apparently Healthy Men and Women. *J Am Coll Cardiol* 2009; 55: 35–41.
179. Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee. *Circulation* 1979; 60: 427-39.

180. Vega GL, Grundy SM. Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol management. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 668-71.
181. Abate N, Vega GL, Grundy SM. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis* 1993; 104: 159-71.
182. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1413-1419.
183. Brittner V, Hardison R, Kelsey SF, et al. Non-high density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002; 106: 2537-42.
184. Canoui-Poittrine F, Luc G, Bard JM et al. Relative contribution of lipids and apolipoproteins to incident coronary heart disease and ischemic stroke: the PRIME Study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 252-9.
185. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Pineda S, Ovbiagele B. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology* 2008; 70: 841-7.
186. Zhang X, Sun Z, Zhang X et al. Gender differences in blood lipids and the risk of ischemic stroke among the hypertensive adults in rural China. *Neurol India* 2007; 55: 338-42.
187. Kurth T, Everett BM, Buring JE et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007; 68: 556-62.
188. TÜRKDİAB Türk Diyabet Vakfı Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019 s17
- 189 . Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, et al. (2014) A Randomized Pilot Trial of a Moderate Carbohydrate Diet Compared to a Very Low Carbohydrate Diet in Overweight or Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes. *PLoS ONE* 9(4): e91027. doi:10.1371/journal.pone.0091027,
190. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, et al. (2008) Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutrition & metabolism* 5: 9.
191. Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR (2008) The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & metabolism* 5: 36