



**T.C.**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**STANDART ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ İLE İZOLE BİRİNCİ SAAT  
PLAZMA GLUKOZU YÜKSEK OLAN BİREYLERDE MEAN PLATELET  
VOLUME(MPV), NÖTROFİL LENFOSİT ORANI(NLO) VE PLATELET LENFOSİT  
ORANI(PLO)**

**Arş. Gör. Dr. Rıdvan ERDİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2019**

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Standart oral glukoz tolerans testi ile izole birinci saat plazma glukozu yüksek olan bireylerde mean platelet volume (MPV), nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO)” isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:12.03.2019

İMZA

Doç. Dr. Aşkın GÜNGÜNEŞ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

İMZA

Dr. Öğr. Üyesi Selim YALÇIN

Kırıkkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

İMZA

Prof. Dr. Erman ÇAKAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Dışkapı Yıldırım Beyazıt  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

## TEŐEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimde emeği olan tüm hocalarıma, tezi hazırlamamda büyük emeği olan tez hocalarım Doç. Dr. AŞkın GÜNGÜNEŞ ve Dr. Öğretim Üyesi Selim YALÇIN' a, Dr. Murat AKDOĞAN ve Dr. Emre PATIR başta olmak üzere birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum diğer tüm asistan arkadaşlarıma, ömür boyu benden desteğini esirgemeyen annem, babam, ablam ve abime, meslek hayatım boyunca her zaman desteğini hissettiğim kıymetli abim Dr. Adnan ASLAN' a ve her zaman her anımda yanımda olan canım eşim Dr. Züleyha ERDİN' e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Rıdvan ERDİN

Kırıkkale, 2019

## ÖZET

**Standart oral glukoz tolerans testi ile izole birinci saat plazma glukozu yüksek olan bireylerde mean platelet volume (MPV), nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO), Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2019.**

**Amaç:** Ortalama trombosit hacmi (MPV), platelet lenfosit oranı ve nötrofil lenfosit oranı gibi kronik inflamasyon belirteçlerinin 75 gramlık standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile izole 1.saat plazma glukozu 155mg/dl ve üstünde olan bireylerdeki düzeylerini tespit ederek prediyabetin ve diyabetin erken tanısı için yeni belirteçler saptamak.

**Materyal Metot:** 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında standart OGTT yapılmış ve OGTT’de izole 1.saat yüksekliği saptanan 50 hasta ve normal glukoz toleransı saptanan 48 birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. GruplarMPV, NLO ve PLO parametreleri açısından birbiriyle karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** İki grup arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı fark yoktu( $p>0,05$ ). Hasta grubunda 1.saat, 2.saat plazma glukoz değerleri, açlık insülin, HOMA-IR değeri ve beyaz küre sayısı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Hasta grubunda PLO anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,05$ ).İki grup arasında lipid parametreleri, HbA1c, CRP, MPV, NLOdeğerleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Elde ettiğimiz sonuçlara göre standart OGTT sırasında izole 1. saat yüksekliği bulunan hastaların normal glukoz toleransı olarak kabul edilmesinin doğru olmayabileceğini ve bu konuda daha fazla hastanın daha uzun süre sonuçlarının takip edildiği prospektif dizaynda ileri çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** OGTT, Glukoz, MPV, NLO, PLO



## **ABSTRACT**

**Mean platelet volume (MPV), neutrophil lymphocyte ratio (NLO) and platelet lymphocyte ratio (PLO) in persons with only elevated 1-hour postload glucose level during standard oral glucose tolerance test, Department of Internal Medicine Kırıkkale University Medicine Faculty, Specialist Thesis, Kırıkkale, 2019.**

**Objective:** We investigated the levels of chronic inflammation markers such as mean platelet volume (MPV), platelet lymphocyte ratio and neutrophil lymphocyte ratio in patients with 1st hour plasma glucose levels of  $\geq 155$  mg / dl during 75 mg standard oral glucose tolerance test (OGTT). In this way, we aimed to identify new markers for early diagnosis of prediabetes and diabetes.

**Material and Methods:** Fifty subjects with only elevated 1st hour postload glucose as the patient group and 48 subjects with normal glucose tolerance as the control group were included in the study between 1 January 2016 and 31 December 2017. Groups were compared in terms of MPV, NLO and PLO parameters.

**Results:** There were no significant difference between the two groups for age, gender and BMI ( $p > 0.05$ ). In the patient group, 1st and 2nd hour postload glucose levels, fasting insulin, HOMA-IR and white blood cell count were significantly higher than the control group ( $p < 0.05$ ). PLO was significantly lower in the patient group ( $p < 0.05$ ). There were no significant difference between two groups in terms of lipid parameters, HbA1c, CRP, MPV and NLO values ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** According to the our results, we think that it may not be accurate to describe persons with only elevated 1st hour postload glucose as a normal glucose tolerance. Further studies are needed in the prospective design which more patients are followed up for longer periods of time.

**Key words:** OGTT, Glucose, MPV, NLO, PLO

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Diabetes mellitus tanımı ve önemi .....	3
2.1.1. Diyabetin tanısı .....	3
2.2. Prediyabet .....	4
2.2.1. Prediyabetin tanımı .....	4
2.2.3. Prediyabetin komplikasyonları .....	8
2.2.4. Diyabet gelişimi için risk tahmini.....	11
2.2.5. Diyabet önleme çalışmaları .....	13
2.2.6. OGTT ve 1.Saat Plazma Glukozu.....	17
2.3. Oral Glukoz Tolerans Testi .....	19
2.3.1. Oral Glukoz Tolerans Testi Nasıl Yapılır? .....	19
2.4. Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi-MPV) .....	20
2.4.1. Tanım .....	20
2.4.2. MPV'nin klinik önemi .....	21
2.5. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) .....	25
2.5.1. Tanım .....	25
2.5.2. Nötrofil lenfosit oranının (NLO) klinik önemi .....	25
2.6. Platelet Lenfosit Oranı (PLO) .....	27
2.6.1. Platelet Lenfosit Oranının (PLO) klinik önemi .....	27
3. MATERYAL VE METOD .....	30
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi ve Veri Toplama .....	30
3.2. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri.....	30
3.3. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri .....	30
3.4. Laboratuvar Analiz Yöntemleri.....	30
3.5. İstatistiksel Yöntem .....	31
4. BULGULAR .....	32
5.TARTIŞMA .....	39
6. SONUÇ .....	43
7. KAYNAKLAR .....	44

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**DM:** Diabetes Mellitus

**MPV:** Mean Platelet Volume (Ortalama trombosit Hacmi)

**NLO:** Nötrofil Lenfosit Oranı

**PLO:** Platelet Lenfosit Oranı

**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi

**BAG:** Bozulmuş Açlık Glukozu

**BGT:** Bozulmuş Glukoz Toleransı

**NGT:** Normal Glukoz Toleransı

**KVH:** Kardiyovasküler Hastalık

**PG:** Plazma Glukozu

**CRP:** C Reaktif Protein

**WHO:** World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

**ADA:** American Diabetes Association

**IEC:** The International Expert Committee

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**GDM:** Gestasyonel Diabetes Mellitus

**IL:** interlökin

**TNF:** tümör nekroz faktörü

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**ALT:** Alanin Aminotransferaz

**HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT), normal glukoz toleransı (NGT) veya kombine BAG+BGT olan kişilerde OGTT(Oral glukoz tolerans testi) sırasındaki plazma glukoz konsantrasyonu .....	6
Şekil 2. Tip 2 diyabet gelişimi için riskli hastaların plazma glukoz değerlerinin uzun dönem takibi.....	8



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. DM Güncel tanı kriterleri .....	3
Tablo 2. Yıllara ve uluslararası kılavuzlara göre prediyabet tanı kriterleri .....	5
Tablo 3. Çeşitli diyabet risk modellerine örnekler .....	12
Tablo 4. BAG, BGT veya her ikisine birden sahip olan kişiler için tedavi önerileri. 15	
Tablo 5. Diyabet Önleme Çalışmaları.....	17
Tablo 6. Antropometrik ölçümlere ait sonuçlar .....	32
Tablo 7. OGTT sonuçları .....	33
Tablo 8. HbA1c, açlık insülin, HOMA-IR ve CRP sonuçları .....	33
Tablo 9. Biyokimyasal parametreler .....	34
Tablo 10. Tam kan sayımı ve CRP sonuçları.....	36
Tablo 11. Tam kan sayımı, CRP, HbA1c, insülin ve HOMA-IR sonuçları ile OGTT 1.saat plazma glukozu ilişkisi .....	37

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet; çocukları, adölesanları ve erişkinleri etkileyen global bir sağlık sorunudur. Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler “Prediyabet” olarak adlandırılır. Mevcut kanıtlar, prediyabet ile nefropatinin erken formları, kronik böbrek hastalığı, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati ve makrovasküler hastalık riskinin artması arasındaki ilişkileri göstermektedir. Bu nedenle prediyabetin erken tanınması ve olası komplikasyonların önlenmesi çok önemlidir. Önleme çalışmaları yoğun bir yaşam tarzı müdahalesinin, diyabet riskini azaltmasının yanı sıra, kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerinde de azalmaya neden olduğunu göstermiştir.

Prediyabet tanımı için henüz uluslararası bir fikir birliği bulunmamaktadır. Mevcut kılavuzlara göre tanı kriterleri açlık plazma glukozu, OGTT sonrası 2.saat plazma glukozu ve HbA1c değerlerine göre diyabet ve prediyabet tanısı konulmasına olanak sağlamaktadır. Her ne kadar uluslararası kılavuzlar yıllar içerisinde değişerek diyabet ve prediyabet tanısı için eşik değerlerini azaltmış olsalar bile halihazırdaki prediyabet tanımlarına göre bakıldığında beta-hücre fonksiyonu tanı anında büyük ölçüde bozulmuş olduğu için, dikkatin prediyabetli bireyleri daha önce tanımlamaya odaklanması gerektiği önerilmektedir. BAG veya BGT için belirlenen eşik değerlerin altındaki glukoz seviyelerinde bile beta-hücre fonksiyonunun progresif olarak azaldığı tespit edildiğinden Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) riski yüksek bireyleri tanımlamak için daha fazla hassasiyete sahip teşhis yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Prediyabet tanı kriterleri için hiçbir uluslararası güncel kılavuzda OGTT sonrası 1.saat plazma glukozuna yer verilmemiştir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar standart OGTT sonrası 1.saat plazma glukoz yüksekliği olan bireylerin diyabet gelişimi, mikro-makrovasküler komplikasyonlar ve mortalite için yüksek risk altında olduklarını göstermektedir.

Mean Platelet Volume (MPV), nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) gibi inflamasyonu belirteçlerinin DM, prediyabet ve daha birçok hastalıkla ilişkisi gösterilmiş ve bu hastalıkların erken tanısında kullanılabilecek birer belirteç olabilecekleri üzerinde durulmaktadır.

Ancak OGTT sonrası izole 1.saat yüksek bireylerde bu belirteçler daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmada OGTT sırasında izole 1.saat yüksekliği bulunan hastalarda MPV, NLO, PLO değerlerini normal glukoz toleransı olan bireyler ile karşılaştırdık ve prediyabet ve diyabetin erken tanısında yeri olup olmadığını araştırdık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diabetes mellitus tanımı ve önemi

Diabetes mellitus (DM), “insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğu” olarak tanımlanmaktadır (1).

Diyabet; çocukları, adölesanları ve erişkinleri etkileyen global bir sağlık sorunudur. Diyabet atlasının 2017 yılında yayınlanan 8. baskısında, global DM prevalansı 2017 yılı için 425 milyon kişi olarak verilmiştir ve bu sayının 2045 yılında, %48 artışla 629 milyon kişiye yükseleceği tahmin edilmektedir (2).

#### 2.1.1. Diyabetin tanısı

Tablo 1. DM Güncel tanı kriterleri (3) \*

Açlık plazma glukozu $\geq 126$ mg / dl (7.0 mmol / L)  (En az 8 saat boyunca aç şekilde alınan kan ile)
Ya da
OGTT sırasında 2.saat glukozu $\geq 200$ mg / dl (11.1 mmol / L).  Test, WHO (World health organization) tarafından tarif edildiği gibi, suda çözülmüş 75 g glukoz eşdeğeri içeren bir glukoz yükü kullanılarak yapılmalıdır.
Ya da
HbA1c $\geq 6,5$ (48 mmol / mol).  Test, standartlaştırılmış bir yöntem kullanılarak bir laboratuvarında gerçekleştirilmelidir.
Ya da
Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada, $\geq 200$ mg / dl (11.1 mmol / L) olan rastgele bir plazma glukozu.

\* 2019 yılındaki kılavuzda yeni verilere dayanarak, diyabet teşhisi için kriterler, aynı numuneden iki anormal test sonucunu içerecek şekilde değiştirildi (örneğin aynı numuneden açlık plazma glukozu ve HbA1c çalışılabilir.)



## 2.2. Prediyabet

### 2.2.1. Prediyabetin tanımı

Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler “Prediyabet” olarak adlandırılır. Daha önce “Sınırdaki Diyabet” ya da “Latent Diyabet” diye anılan bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG), artık “Prediyabet” olarak kabul edilmektedir. Her iki durum da diyabet ve KVH için önemli risk faktörleridir.

Tanım olarak izole bozulmuş açlık glukozu (BAG) için açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl ve 2.saat tokluk glukozu <140 mg/dl, buna karşılık izole bozulmuş glukoz toleransı (BGT) için 2.saat tokluk glukozu 140-199 mg/dl ve açlık plazma glukozu <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. “Kombine BAG + BGT” olarak bilinen durumda ise hem açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl, hem de 2.saat tokluk glukozu 140-199 mg/dl arasındadır. Bu kategori, glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder (4).

Hem BAG hem de BGT olan kişiler daha şiddetli bir disglisemik duruma sahiptir ve özellikle tip 2 diyabet için yüksek risk altındadırlar. Bu hastaların yıllık diyabet geliştirme olasılığı %5-10 iken bu hastaların yaşam boyunca diyabet geliştirme oranları ise %70 civarındadır (5, 6). Bu konuda çeşitli çalışmalarda diyabet gelişme riski izole BAG olanlarda %6, izole BGT olanlarda %9 ve HbA1c’si %5,7-6,4 olanlarda %7 olarak saptanmıştır (7-9). BAG ve BGT temelinde diyabet gelişme riski, HbA1c konsantrasyonu %5,7-6,4 olan bireyler ile geniş ölçüde benzerlik göstermektedir (10).

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, HbA1c %5,7-6,4 (39-47 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında HbA1c ile yüksek risk grubu kategorisinde olduğu belirlenen bireylerde, glukoz metabolizması bozukluğunun, izole BAG ve izole BGT’den daha ileri ve Kombine glukoz intoleransı (BAG + BGT)’ye yakın ciddiyette olduğunu ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış HbA1c testi ile yüksek risk grubu kategorisinde belirlenen kişiler, aşikar

diyabet gelişmesine daha yakındır ve bu sebeple diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir (1).

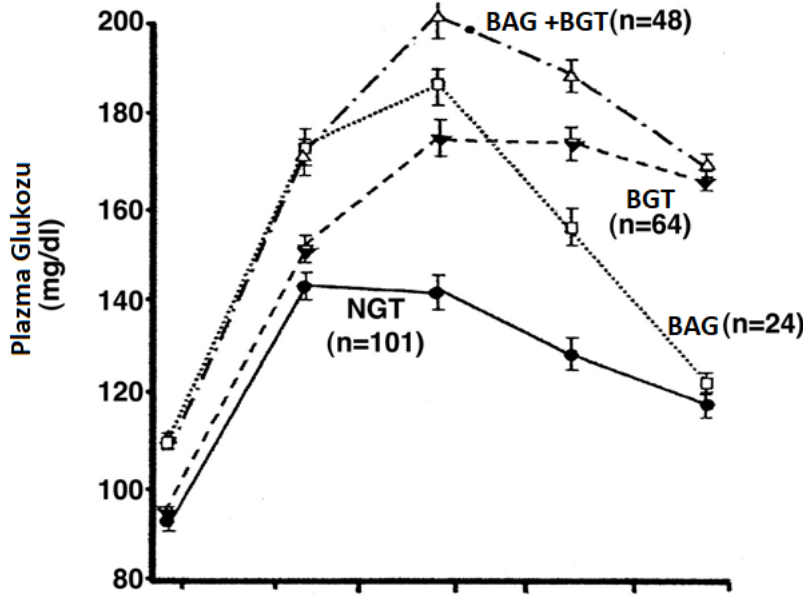
Prediyabetin tanı kriterleri zaman içerisinde değişmiştir (11).

Tablo 2. Yıllara ve uluslararası kılavuzlara göre prediyabet tanı kriterleri

	<b>Venöz plazma glukozu</b>
WHO, 1965	127–147 mg/dl (tokluk)
WHO, 1980	<144mg/dl (açlık), ≥144 mg/dl ve <198 mg/dl (2. Saat tokluk)
WHO, 1985	<140 mg/dl (açlık), ≥140 mg/dl ve <200 mg/dl (2. Saat tokluk)
WHO, 1999 ve 2006(en son)	BGT: <126 mg/dl (açlık), ≥140 mg/dl ve <200 mg/dl (2. Saat tokluk); BAG: ≥110 mg/dl ve <126mg/dl (açlık), <140 mg/dl (2. Saat tokluk)
ADA, 1997	BGT: <126 mg/dl (açlık), ≥140 mg/dl ve <200 mg/dl (2. Saat tokluk); BAG: 6·1–6·9 mg/dl (açlık)
ADA, 2003	BGT: <126 mg/dl (açlık), 140-200 mg/dl (2. Saat tokluk); BAG: 100-125 mg/dl (açlık) <sup>‡</sup>
ADA, 2019 (en son)	BGT: <126 mg/dl (açlık), 140-200 mg/dl (2. Saat tokluk); BAG: 100-125 mg/dl (açlık) <sup>‡</sup> ; HbA <sub>1c</sub> : 5.7–6.4%

### 2.2.2. Prediyabetin patofizyolojisi

BGT'li bireyler normal açlık plazma glukozu seviyelerine sahiptir. Bununla birlikte, glukoz alımını takiben, plazma glukoz konsantrasyonu hızla artar ve plazma glukozu 120 dakika sonra da yüksek kalır (tanım olarak 140-199) (Şekil 1). Öte yandan, izole edilmiş BAG'de açlık plazma glukozu, NGT ve izole BGT'den daha yüksektir (tanım olarak 100-125 mg / dl) ve OGTT'deki 30-60 dakikadaki plazma glukoz konsantrasyonları hem NGT'den hem de izole BGT'den daha fazladır. Ancak yüklemmeden sonra, BAG'deki plazma glukoz konsantrasyonu 120. dakikada bazal değerlere düşer (12-15).



Şekil 1. Bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT), normal glukoz toleransı (NGT) veya kombine BAG+BGT olan kişilerde OGTT(Oral glukoz tolerans testi) sırasındaki plazma glukoz konsantrasyonu (16)

Yukarıdaki şekilde görülen iki çok farklı oral glukoz toleransı eğrisi, izole BAG ve izole BGT'deki glukoz homeostazındaki farklı patofizyolojik bozuklukları yansıtır. Hem BAG hem de BGT'li kişilerdeki plazma glukoz eğrileri, her ikisinin karakteristiklerini yansıtır.

Hem izole BAG hem de izole BGT, ikisi de insüline dirençli durumlar olmasına rağmen, iki durumun insülin direnci bölgeleri farklıdır (13, 17).

İzole edilmiş BAG'lı insanlar ağırlıklı olarak hepatik insülin direncine ve normal kas insülin duyarlılığına sahipken, izole BGT'li bireyler normalden hafif azalmış hepatik insülin direncine ve orta-şiddetli seviyede kas insülin direncine sahiptir. Hem BAG hem de BGT olan bireyler ise hem kas hem de hepatik düzeyde insülin direncine sahiptir.

Ayrıca insülin sekresyonunun paterni BAG ve BGT arasında da farklılık gösterir: İzole edilmiş BAG'li insanlar, intravenöz glukozu karşı ilk aşamada (0-10 dakika) insülin salgılama yanıtında bir azalmaya ve oral glukozu karşı erken aşamada (ilk 30 dakika) azalmış insülin yanıtına sahiptir. Bununla birlikte, OGTT sırasında geç faz (60-120 dk.) plazma insülin cevabı izole BAG'de normaldir. İzole edilmiş BGT'de

ise hem erken-faz insülin sekresyonunda oral glukoz yüküne cevapta kusur ile birlikte ayrıca geç-faz insülin sekresyonunda da ciddi bir defisit mevcuttur.

İzole BAG'da hepatik insülin direnci ve kusurlu insülin sekresyonu kombinasyonu, açlık hiperglisemisine neden olan aşırı açlık hepatik glukoz üretimine neden olur. Hepatik insülin direnci ile birlikte erken insülin yanıtında bozulma, OGTT'nin 1. saatinde erken plazma glukozunun aşırı yükselmesine neden olur. Bununla birlikte, normal kas insülin duyarlılığı ile birlikte geç insülin sekresyonunun korunması, izole edilmiş BAG'da glukoz seviyelerinin yükleme öncesi değerine dönmesini sağlar. Aksine, izole edilmiş BGT'de, kas ve hepatik insülin direnci ile birlikte kusurlu geç insülin sekresyonu, herhangi bir glukoz yükünden sonra uzun süreli hiperglisemi ile sonuçlanır (16).

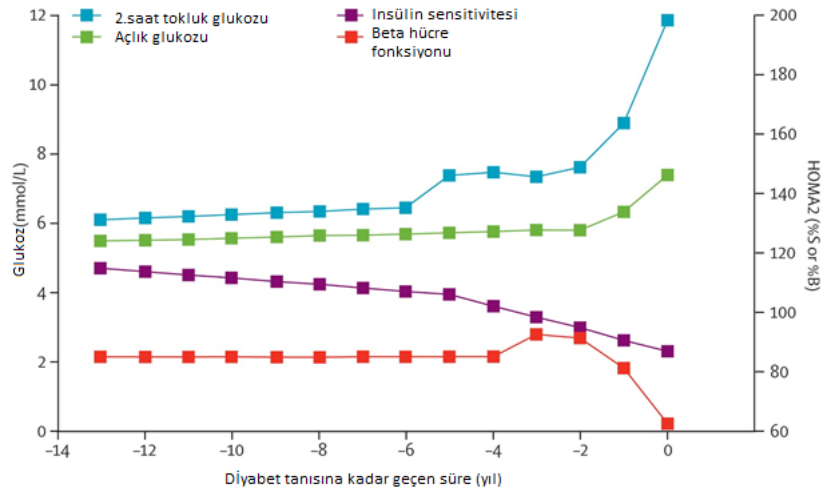
Prediabet patofizyolojisi ile ilgili önemli bir çalışmada beş aşamalı bir diyabet geliştirme modelinden bahsedilmiştir.

İlk aşama,  $\beta$  hücre kütlesi artışı ve kompanse olarak artan insülin sekresyonu ile karakterize uzun süreli insülin direnci periyodu olarak tanımlanır.

İkinci aşama,  $\beta$  hücrelerinin artmış insülin direncini tam olarak telafi edemediği stabil adaptasyon sürecidir. Bu aşamaya gen ve protein ekspresyonundaki değişikliklerin sebep olduğu  $\beta$ -hücre fenotipindeki değişiklikler eşlik eder; bu nedenle açlık ve yükleme sonrası tokluk glukoz değerleri tam olarak korunamaz. Bu süreç muhtemelen açlık ve yükleme sonrası glukoz seviyeleri hala normal aralıktayken başlar ve genellikle yaklaşık 90-108 mg/dl açlık plazma glukozu konsantrasyonlarında akut insülin sekresyonunda bir düşüşe eşlik eder. Açlık glukoz seviyeleri 114 mg / dl civarına yükseldiğinde ise glukoz ile uyarılan insülin sekresyonu tamamen kaybolur.

Diyabet gelişiminin üçüncü aşaması yani unstabil erken dekompanseasyon döneminde (yani glukoz seviyeleri yaklaşık 120- 130 mg / dl olduğunda) beta hücreleri insülin direncini telafi edemez ve sonuç olarak Whitehall II (18) ve diğer çalışmalarda görüldüğü gibi glukoz konsantrasyonları hızla artmaya başlar. Bu periyot, muhtemelen, prediyabetten, sonraki iki aşamanın, yani stabil veya şiddetli dekompanseasyonun gerçekleştiği diyabeti gösterir (19).

2009 yılında yapılan British Whitehall II çalışmasında tip 2 diyabet gelişimi için riskli hastaların plazma glukoz değerleri 13 yıl boyunca izlenmiştir (Şekil 2). Plazma glukoz değerleri her ne kadar tanıdan 2-6 yıl öncesine kadar sıkı bir şekilde düzenlenmiş gibi görünse de tanı öncesinde ani bir bozulma meydana geldiği görülmüştür. Aslında hastalarda diyabetin başlamasından 13 yıl kadar önce insülin duyarlılığı zaten azalmıştır, ancak retrospektif olarak bakıldığında tanıdan 5 yıl önce insülin duyarlılığında daha dik bir düşüş kaydedilmiştir. İnsülin sekresyonunun ( $\beta$  hücre fonksiyonu) ise 13 yıllık gözlem süresi boyunca sabit kaldığı ve diyabete dönüşmeden önce, yani teşhisten 3-4 yıl önce önemli bir kompensatuar artış gösterdiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, insülin direncinin diyabet gelişiminden yıllar önce başladığını ve azalmış  $\beta$ -hücre fonksiyonunun zaten prediyabet aşamasında da mevcut olduğunu göstermektedir (20). Diğer çalışmalar bu glisemik değişiklik paternini doğrulamıştır (21-23).



Şekil 2. Tip 2 diyabet gelişimi için riskli hastaların plazma glukoz değerlerinin uzun dönem takibi (18)

### 2.2.3. Prediyabetin komplikasyonları

Mevcut kanıtlar, prediyabet ile nefropatinin erken formları, kronik böbrek hastalığı, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati ve makrovasküler hastalık riskinin artması arasındaki ilişkileri göstermektedir (11).

Nöropati, tip 2 diyabetli hastaların yarısından fazlasında zamanla ortaya çıkan diyabetin sık görülen bir komplikasyonudur. Sinir ileti çalışmaları, nöropatinin yeni diyabet tanısı sırasında hastaların %10-18'inde mevcut olduğunu göstermektedir (24).

Bu durum periferik sinir hasarının hastalığın erken evrelerinde ve daha hafif glisemik disregülasyonla bile ortaya çıktığını göstermektedir. Nöropatinin diyabetin erken bir klinik belirtisi olduğu kavramı yaklaşık 40 yıl önce önerilmiş ve çoğu çalışma BGT ile nöropati arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Ayrıca “idiyopatik” nöropatili hastaların 2 saatlik OGTT’sinin 1997 ADA kriterlerini kullanılarak taranması, bu hastaların%30-50’sinin BGT’ye sahip olduğunu, yaşları eşleşmiş genel popülasyondan önemli derecede yüksek olduğunu göstermektedir (25-27).

BGT ve ilişkili nöropatili hastaların çoğu, belirgin nöropatik ağrılı, simetrik, distal duyuşal polinöropatiye sahiptir. En geniş prospektif seri incelendiğinde, BGT’li nöropati hastalarının % 81’inin duyuşal şikayetleri vardı ve % 92’sinde nöropatinin baskın bir belirtisi olarak nöropatik ağrı mevcuttu (26). BGT nöropatisi fenotipik olarak ağrı ve otonomik fonksiyon bozukluğu gibi duyuşal semptomlara neden olan erken diyabetik nöropatiye benzemektedir. Erken diyabetik nöropatili 669 hastanın yaptığı bir ankette, duyuşal semptomlar % 60’ın üzerinde, impotansın yaklaşık % 40’ında, diğer otonom tutulumların % 33’ünde ve motor tutulumunun % 12’sinde mevcut olduğu gözlemlendi (28). Bu klinik bulgular, ağrı, sıcaklık ve otonomik sinyalleri taşıyan küçük miyelinsiz sinir liflerinin erken tutulumunun belirgin olduğunu göstermektedir. Miyelinsiz intraepidermal sinir liflerinin cilt biyopsilerinden doğrudan incelenmesi, BGT ve erken diyabet ile ilişkili nöropatili hastalarda benzer lif kaybını ve morfolojisini göstermiştir (29).

Otonomik disfonksiyon için, erektil disfonksiyon ve değişmiş kardiyak vagal cevap, diyabette nöropatik hasarın en erken ortak özellikleridir (30). BGT hastalarıyla yapılan çalışmalar da yaygın vagal disotonomiye ortaya koymaktadır: ayrı çalışmalar, egzersiz sonrası anormal kalp hızı iyileşmesini, derin nefes almada körleşmiş RR aralık değişkenliği ve inspirasyon oranına indirgenmiş ekspirasyon oranının (tüm vagal disotonomi ölçümleri) BAG hastalarından ve normoglisemiklerden daha büyük bir fraksiyonunda bulunduğunu göstermiştir (31).

BGT’nin hem böbrek hem de retinal hasar ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Nöropatide olduğu gibi, önemli sayıda hastada diyabet tanısı sırasında nefropati veya retinopati mevcuttur ve bu durum komplikasyonların glukoz düzensizliğinde erken ortaya çıktığını düşündürmektedir (32, 33). Çoklu çalışmalar, BGT hastalarında artan bir mikroalbuminüri sıklığını göstermektedir. Mikroalbuminüri, proteinüriye

ilerlemenin öngördürücüsüdür ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (34). Beş bin üzerinde hasta arasında bakıldığında, mikroalbuminüri, diyabetli hastaların % 21'inde ve BGT'li hastaların % 16'sında, ancak normoglisemik bireylerin yalnızca % 4'ünde bulunmuştur (35). Çin'de çok büyük bir popülasyona dayalı çalışma, 100.000 üstü denekten seçilen yüksek postprandial glukozu olan 4.000 hastada OGTT gerçekleştirmiştir. Bu çalışmaya göre albuminüri oranı, diyabetik olmayan kontrol grubuna göre BGT deneklerde anlamlı olarak daha yüksekti ( $7,2 \pm 5,7$  ve  $4,5 \pm 2,8$ ) (36). Benzer veriler diğer birkaç etnik grup için de mevcuttur (37).

Retinopati üzerine yapılan klinik çalışmalar BGT'li bireylerde azalmış görme keskinliği ve kontrast duyarlılığını belgelemiştir (38). Bir çalışmada, çok düşük retinopati insidansına rağmen azalmış görme keskinliği gözlenmiştir (38). BGT'li bireyler arasında yapılmış bir çalışma, retinopati prevalansında yaşla eşleştirilmiş kontrol grubuna kıyasla yaklaşık dört kat artış olduğunu göstermiştir (37). Bir başka çalışmaya göre, BAG deneklerinin %10'unda yeni tanı almış diyabetli hastaların %17'sinde ve bilinen diyabetik deneklerin %45'inde retinopati vardı. Toplu olarak, veriler gözden geçirildiğinde retina hasarının ilk aşamasının BGT sırasında gerçekleştiğini göstermektedir. Gerçekten de, metaanalizler, retinopati veya nefropati riskinin, BGT ile artmaya başladığını göstermektedir (37).

Doğrudan metabolik hasar, vasküler reaktivitedeki değişiklikler ve biriken endotel hasarı, BGT'li hastalarda gözlenen komplikasyonların patogenezinde rol oynar. Bununla birlikte, bu mekanizmaların her birinin katkıları her komplikasyon için muhtemelen farklıdır. Örneğin, küçük damar komplikasyonlarının gelişmesinde reaktif vazodilatasyonun başarısız olmasından kaynaklanan doğrudan doku iskemisi tartışmalı olarak daha önemlidir, buna karşın inflamatuvar aterogenez ve trombolizin defektleri doğrudan pıhtı oluşumuna izin verir ve miyokard enfarktüsü ve inme gibi büyük damar komplikasyonlarının patogenezinde önemlidir. İnsülin direnci, serbest yağ asitleri ve adipositlerden salgılanan inflamatuvar sitokinler, kronik endotel aterogenezi ve trombüs oluşumuna neden olmada hiperglisemiden daha önemli görünmektedir (39). İnsülin direncinin, hiperglisemi yokluğunda mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu daha az açıktır; bu, yüksek kan glukozunun, küçük damar vazoaktivitesinin azaltılmasında daha önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Son olarak, hipergliseminin neden olduğu doğrudan metabolik doku

hasarı, özellikle nöropati gibi “mikrovasküler” komplikasyonlar için daha önemli olabilir. Direkt hiperglisemik zedelenmenin göreceli katkıları ve insülin direnci, hiperinsülinemi ve hiperlipideminin etkileri ile ilgili önemli tartışmalar devam etmektedir.

Prediabet makrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından da bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada, akut miyokard infarktüsü bireylerde BGT'li bireylerin oranı %35 saptanmıştır. Başka bir çalışmada, BGT'li bireylerde, normal glukoz toleransı olanlara göre KVH riski neredeyse iki katına çıkmıştır. Prediabet ile artmış kardiyovasküler morbidite ve / veya mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir (40).

Hem BAG, hem BGT hem de kombine BAG + BGT hakkında bilgi içeren bir metaanaliz normal popülasyona göre prediabet olan hastalarda inme riskinde artış olduğunu göstermiştir (41).

#### **2.2.4. Diyabet gelişimi için risk tahmini**

Prediabet ve risk grubundaki hastalarda diyabet riskini öngörmek için çeşitli risk tahmin skalaları mevcuttur. Bu tahmin modelleri çeşitli demografik özellikler, laboratuvar bulguları ve komorbid durumlara göre diyabet geliştirme riski konusunda bilgi verir. Ancak hiçbir diyabet tahmin modeli evrensel olarak kabul edilmemiştir ve etnik kökenin diyabet riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu göz önüne alındığında, modeller farklı popülasyonlara uygulandığında, tahmin algoritmalarının yeniden düzenlenmesinin gerekli olabileceği öngörülmüştür (42). Tablo 3'te çeşitli diyabet risk modellerine örnekler görülmektedir.

Diyabete ilerleme oranı popülasyon özelliklerine ve prediabet tanımlarına göre değişmekle birlikte, her yıl prediabetli kişilerin yaklaşık % 5-10'u diyabetik hale gelir (43, 44). 1979 ve 2004 yılları arasında yayınlanan prospektif çalışmaların bir meta-analizinde, izole BGT (% 4-6) veya izole BAG (% 6-9) olan hastalarda yıllık olarak diyabete ilerleme insidansı hem BAG hem de BGT olanlardan (% 15-19) daha düşüktü (45).



Çin diyabet önleme çalışmasında, 19 yıl boyunca, tekrarlanan OGTT' lerle BAG olarak tanımlanan hastaların kontrollere kıyasla diyabet geliştirme insidansı, önceki çalışmalarda tahmin edilenden daha yüksek (>% 90) saptanmıştır (46).

Tablo 3. Çeşitli diyabet risk modellerine örnekler (42)

	San Antonio	Findrisk	Aric	Framingham	Cambridge	Qdscore	Ausdrisk	Kora
Yıl	2002	2003	2005	2007	2008	2009	2010	2010
Ülke	ABD	ABD	Finlandiya	ABD	UK	UK	Avustralya	Almanya
Yaş	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cinsiyet	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Etnik köken	✓	x	✓	x	x	✓	✓	x
VKİ	✓	✓	X	✓	✓	x	✓	✓
Bel çevresi	x	✓	✓	x	x	x	✓	x
Yükseklik	x	x	✓	x	x	x	x	x
Aile diyabet öyküsü	✓	x	✓	✓	✓	x	✓	✓
Sistolik kan basıncı	✓	x	✓	✓	x	x	x	x
LDL kolesterol	✓	x	✓	✓	x	x	x	x
Trigliserid	x	x	✓	✓	x	x	x	x
Ürik asit	x	x	X	x	x	x	x	✓
Antihipertansif tedavi	x	✓	X	x	✓	✓	✓	x
Hipertansiyon	x	x	X	x	x	✓	x	✓
Kalp-damar hastalığı	x	x	X	x	x	✓	x	x
Kortikosteroid kullanımı	x	x	X	x	✓	✓	x	x
Diyet	x	✓	X	x	x	x	x	x
Fiziksel hareketsizlik	x	✓	✓	x	x	x	✓	x
Sigara içmek	x	x	X	x	✓	✓	✓	✓
Açlık glukozu	✓	x	✓	x	x	x	✓	✓
HbA1c	x	x	X	x	x	x	x	x

### 2.2.5. Diyabet önleme çalışmaları

Diyabetin önlenmesinin uzun vadeli komplikasyonlar üzerindeki faydalarına ilişkin doğrudan veri bulunmamasına rağmen, diyabet başlangıcını geciktirme, tedavi ihtiyacını erteleme hedefi, muhtemelen mikrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonların geciktirilmesi veya önlenmesi nedeniyle önleme çalışmaları desteklenmektedir. Bu sayede diyabetin yol açtığı mortalite ve morbidite oranı da azalacaktır.

Diyabet ve obezite arasındaki güçlü ilişki nedeniyle tedavideki ilk öncelik sağlıklı kilo vermek ve obezitenin önlenmesidir. Aşırı kilolu veya obez olan kişilerin, plazma glukoz değerinden bağımsız olarak, kilo vermesi ve egzersiz yapması için yoğun şekilde bilgilendirilmesi gerekir. Ayrıca, okul temelli yemek ve egzersiz programlarındaki değişiklikler, egzersiz sıklığının artmasına yardımcı olan topluluk altyapısı değişiklikleri ve sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik eden yasalar gibi topluluk düzeyinde müdahaleler gerekmektedir.

Yukarıda belirtildiği gibi, iyi tasarlanmış ve uygulanmış bir dizi klinik çalışma, diyabetin başlamasını önlemek veya geciktirmek için yaşam tarzı değişikliği veya farmakolojik tedavinin değerini göstermiştir. Bu tamamlanmış önleme çalışmaları yoğun bir yaşam tarzı müdahalesinin, diyabetin ortaya çıkmasındaki en büyük azalmayı sağlamasının yanı sıra, KVH risk faktörlerinde mütevazı bir azalma olduğunu ve olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir. Yaşam tarzı değişikliği çalışmaları, neredeyse hiçbir ciddi istenmeyen yan etki göstermemiştir. Ek olarak, yaşam tarzı modifikasyonunun sağlıklıyla ilgili diğer yararlı etkilere sahip olması muhtemeldir (47-49).

Finlandiya Diyabet Önleme Çalışması (DPS), tip 2 diyabetin yaşam tarzı müdahalesiyle önlenebilir olduğunu gösteren ilk kontrollü, randomize çalışmalardan biriydi. Çalışmaya 40-64 yaş arası, VKİ > 25 kg / m<sup>2</sup> olan Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine dayanarak iki 75 gram OGTT'nin ortalama değeri bozulmuş glukoz tolerans aralığında olan 522 katılımcı dahil edilmiş ve çalışma, 1993 yılında başlamış 1998 yılına kadar devam etmiştir. Bu çalışmaya ve önceki çalışmalara göre yaşam tarzı müdahalesinin, %58 risk azaltma oranı ile %31 risk azaltma oranı bulunan metformin tedavisinden daha üstün olduğu ortaya konmuştur (50, 51).

Tüm bu nedenlerden dolayı, ılımlı kilo kaybına (vücut ağırlığının%5-10'u) ve orta şiddette fiziksel aktiviteye (günde ~30 dakika) vurgu yapan yaşam tarzı modifikasyon terapisi, BAG ve BGT hastaları için tercih edilen en etkili tedavi yöntemidir. Klinik çalışmalara dahil olan nüfusun genel nüfusu tam olarak yansıtması muhtemel olsa da yaşam tarzı modifikasyonunun BAG / BGT'li tüm insanlara fayda sağlaması muhtemel görünmektedir.

Metformin, etkili olduğu gösterilen ilk ilaçtır (48). Etkinliği, yaşam tarzı değişikliği ile elde edilenin yarısı kadar olmasına rağmen (%31'e karşı %58), daha genç ve obez bireylerin bir alt kümesinde büyük ölçüde daha fazla fayda görülmüştür. Metformin nispeten ucuzdur ve aynı zamanda mide bulantısı ve mide-bağırsak rahatsızlıkları gibi yan etkilerin düşük prevalansının (%5-10) dışında neredeyse hiç uzun vadeli ciddi yan etki göstermemekte ve uzun bir kullanım geçmişine sahiptir.

Akarbozun metformin kadar etkili olduğu görülmekle birlikte birçok hasta gastrointestinal yan etkilerini tolere edemez ve nispeten maliyetlidir. Orlistat, etkinlikte akarboz ile benzerdir ve aynı zamanda zayıf bir şekilde tolere edilir, ancak maliyeti diğerlerine göre yüksektir. Ayrıca, orlistatın etkinliğini gösteren çalışma (XENDOS) önleme denemesi olarak tasarlanmamıştır; Bu nedenle, ilacın diyabetin önlenmesindeki etkisi, diğer ilaçlarla olduğu kadar açık bir şekilde belirlenmemiştir (52).

DREAM Çalışmasının (53) sonuçları rosiglitazonun Fin veya DPP çalışmalarında diyabetin geciktirilmesinde / önlenmesinde yaşam tarzı değişikliği kadar etkili olduğunu göstermiştir (47, 48). Ancak, rosiglitazon pahalıdır ve bu vakaların sayısının az olmasına rağmen kalp yetmezliğinde yedi kat artışla ilişkilendirilmiştir.

Mevcut önleme çalışmalarının özetine dayanarak, metformin tedavisi özellikle BAG ve BGT birlikte olan hastalar için önerilmektedir. DPP ye göre, 60 yaş altı ve VKİ  $\geq 35$  kg / m<sup>2</sup> olan grupta metforminin daha da önemli ölçüde faydası gösterilmiştir. Bu nedenle, metforminin bu kişilerle sınırlı olması önerilmektedir. Diyabet için ilişkili risk faktörleri olan bireyler, örneğin birinci derece akrabalarda aile öyküsü, yüksek trigliserit düzeyleri, düşük HDL kolesterol düzeyleri

ve hipertansiyon gibi, diyabetin ilerlemesinin daha muhtemel olması nedeniyle, bu faktörlerin bir veya daha fazlasının varlığında, metformin ile tedavi etme kararı verilebilir.

Tablo 4. BAG, BGT veya her ikisine birden sahip olan kişiler için tedavi önerileri(3)

Grup	Tedavi
BAG veya BGT	Yaşam tarzı değişikliği (%5-10 kilo kaybı ve orta yoğunlukta fiziksel aktivite ~30 dakika / gün)
BAG ve BGT ile beraber aşağıdakilerden biri <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;60 yaş</li> <li>• VKİ <math>\geq 35</math> kg / m<sup>2</sup></li> <li>• Birinci derece akrabalarda ailede diyabet öyküsü</li> <li>• Yüksek trigliserit</li> <li>• Düşük HDL kolesterol</li> <li>• Hipertansiyon</li> <li>• HbA1c &gt; %6,0</li> </ul>	Yaşam tarzı değişikliği (yukarıda anlatıldığı gibi) ve / veya metformin * <p style="text-align: center;">* Günde iki kez 850 mg Metformin</p>

Diyabetin önlenmesi veya geciktirilmesi, süreye bağlı diyabetle ilgili mikrovasküler komplikasyonların azalmasına yol açmalıdır; ancak bunun gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini belirlemek için doğrudan veri mevcut değildir. Yayımlanan klinik çalışmalar, bu zor sonuçlarda bir azalma gösterecek kadar güçlü olmamıştır.

BAG / BGT'ye sahip bireylere terapötik müdahaleler önermek için diğer önemli nedenlerden biri, diyabetle ilişkili KVH'ların uzun vadeli artmış riskini azaltma potansiyelidir. Bu amaca ulaşma potansiyeli, üç farklı sonucun değerlendirilmesiyle belirlenebilir: Kardiyovasküler risk faktörleri, aterosklerozun taşıyıcı markerleri veya klinik olarak anlamlı kardiyovasküler olaylar. BAG / BGT'den diyabete geçişi benzer şekilde azaltan müdahalelerin yukarıdaki KVH sonuçları üzerinde farklı etkileri olabilir. Diyabet gecikmesi / önlenmesi ile KVH'ların risk faktörlerinde azalma arasındaki ilişkinin bir örneği, Diyabet Önleme Programında

(DPP) diyabet gelişimini azaltan metformine karşı yoğun yaşam tarzı değişikiminin kan basıncı üzerindeki etkilerini karşılaştırarak görülmektedir. Yoğun yaşam tarzı değişikliğinde hipertansif olaylar olmazken, metformin ve plasebo kollarında önemli bir artış gözlenmiştir. Öte yandan, Ramipril ve Rosiglitazon İlaç Tedavisi (DREAM) ile diyabet önleme değerlendirmesinde, rosiglitazon hem diyabet gelişimini hem de kan basıncını düşürdü (49, 53).

Ateroskleroz ölçümlerinden, diyabet önleme çalışmalarında sadece karotis intima media kalınlığı çalışılmıştır. Hem TRIPOD (Diyabetin Önlenmesinde Troglitazon ) hem de STOP-NIDDM'de (İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus Önleme Çalışması), sırasıyla troglitazon ve akarboz ile tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında zamanla karotis intima-media kalınlığında bir azalma oranıyla ilişkiliydi (54, 55).

Bir müdahalenin KVH üzerine önemli bir yararlı etkisi olduğunu gösteren tek çalışma STOP-NIDDM çalışmasıydı (56). Akarboz tedavisi, göreceli olarak az sayıda KVH olayı (tedavi alanlarda 15, plasebo grubunda 32) ile %49 rölatif risk azalması ile ilişkilendirilmiştir (P = 0.03). Buna karşılık, DREAM çalışmasında, konjestif kalp yetmezliği olgularında, konjestif kalp yetmezliği olaylarının sayısının az olmasına rağmen, plaseboya kıyasla rosiglitazon ile konjestif kalp yetmezliği olgularında anlamlı bir artış görülmüştür (P=0.01) (53).

Özetle, yoğun yaşam tarzı müdahalelerinin diyabet gecikmesi / önlenmesi üzerinde ciddi etkilerinin yanında KVH risk faktörleri üzerindeki etkileri olabilir. Bu değişikliklerin KVH olaylarında anlamlı azalmaya yol açıp açmayacağı gösterilmemiştir. Diyabetin önlenmesi / geciktirilmesi için farmakolojik ajanların kullanılması durumunda KVH risk faktörleri veya olayları üzerindeki etki kullanılan ilaca bağlı olarak daha az açıktır.

BAG / BGT taraması temel olarak diyabet taramasından farklı değildir. Diyabet ile ilgili aynı risk faktörleri, şaşırtıcı bir şekilde, BAG / BGT ile ilişkilidir. Bu nedenle, BAG/BGT için taranacak popülasyon şu anda diyabet taraması için önerilen ile aynı olmalıdır. Halen açlık plazma glukozu ve 2 saatlik OGTT, tüm hiperglisemi durumlarını tanımlamak için tercih edilen testlerdir ( 59 ). Her iki test de uygundur ve her birinin kolaylık, maliyet ve tekrarlanabilirlik gibi avantaj ve

dezavantajları vardır. Metformin tedavisini başlatmak için önerilen BGT'li bireylerin tanımlanması, sadece 2 saatlik bir OGTT ile yapılabilir; BAG'in tanımlanması, bir gece açlıktan sonra plazma glukoz konsantrasyonunun ölçülmesini gerektirir.

Tablo 5. Diyabet Önleme Çalışmaları (4, 46, 51-54, 57)

Yöntem	Çalışma	Hasta grubu	Sayı	Çalışma süresi	Önleme oranı
Yaşam tarzı değişikliği	Da Qing	BGT	577	6 yıl 20 yıl	%31-46 %43
	Finnish DPS	BGT	522	3,2 yıl 7 yıl	%58 %43
	DPP/DPPOS	BAG ve BGT	3324	2,8 yıl 10 yıl	%58 %34
	Malmö, Sweden		181	6 yıl	%37
Metformin	DPP/DPPOS	BAG ve BGT	3324	2,8 yıl 10 yıl	%31 %18
	Indian DPP	BAG		2,5 yıl	%26
Akarboz	STOP-NIDDM	BAG	14	3,3 yıl	%25
Metformin+Akarboz	EDIT	BAG	631	6 yıl	Oran belirtilmemiş
Orlistat	XENDOS	BGT	3305	4 yıl	%37
Troglitazone	TRIPOD DPP		214	2,5 yıl 0,9 yıl	%54 %75
Pioglitazone	ACT-NOW	BAG BGT	587	2,4 yıl	%70
Ramipril Rosiglitazon	DREAM	BAG BGT	5269	3 yıl	%55
Liraglutid		BGT	791	3 yıl	%56
Gliklazid	FHS	BAG	188	6 yıl	Fayda yok

### 2.2.6. OGTT ve 1.Saat Plazma Glukozu

Mevcut kılavuzlara göre tanı kriterleri, açlık plazma glukozu, OGTT sonrası 2.saat plazma glukozu ve HbA1c değerlerine göre diyabet ve prediyabet tanısı konulmasına olanak sağlamaktadır. Uluslararası kılavuzlar her ne kadar yıllar içerisinde değişerek diyabet ve prediyabet tanısı için eşik değerleri azalmış olsa da hastaların birçoğunun tanı anında beta-hücre fonksiyonu zaten bozulmuştur. Bu durum prediyabetli bireylerin daha erken dönemde tanımlanmasının gerekliliğine işaret etmektedir. Erken tanı için daha fazla hassasiyete sahip teşhis yöntemlerine ihtiyaç vardır (58-61).

Hematolojik bozukluklar, böbrek yetmezliği, hipertrigliseridemi, yaş ve etnik farklılıklar gibi birçok tıbbi durum HbA1c ölçümünü etkileyerek tanıya yanlışlıklara yol açabilir. Uluslararası kılavuzlar HbA1c'nin standartize yöntemler ile ölçülmesi gerektiğini önermektedir (60).

Prediyabet tanısı için hiçbir uluslararası kılavuz OGTT sonrası 1.saat plazma glukozuna yer vermemiştir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar NGT olarak tanımlanan ancak OGTT sonrası izole 1.saat plazma glukozu yüksek olan bireylerin tip 2 diyabet geliştirme riski, mikro-makrovasküler komplikasyonlar ve mortalite için yüksek risk altında olduklarını göstermektedir (62). NGT'li bireyler tip 2 diyabete ilerleme açısından düşük risk taşır (~%0,67 yıllık oran). Ancak, tip 2 diyabet gelişen kişilerin %~40'ı mevcut kriterlere göre NGT olan kişilerdir (63).

OGTT sonrası 1.saat plazma glukozu için 155 mg/dl eşiği ilk olarak San Antonio Kalp Çalışması'nda (SAHS) diyabeti olmayan 1611 hastada tanımlanmıştır (64), bu çalışmada hastalar 7-8 yıl izlenmiş ve OGTT sonrası 1.saat plazma glukoz yüksekliğinin BGT'ye göre (eşik 140 mg / dl) daha yüksek hassasiyetle 7-8 yıl sonra gelişecek Tip 2 DM riskini (%16,7) öngördüğü gösterilmiştir. Gelecekte tip 2 diyabet gelişimi için yıllık risk, 1 saatlik plazma glukoz konsantrasyonu 155 mg / dl'yi aşan deneklerde anlamlı olarak daha yüksekti (65).

2007 yılında yayınlanan tip 2 diyabet gelişimini tahmin etme yöntemlerine yönelik bir çalışma, insülin sekresyon/insülin direnci indeksinin gelecekteki tip 2 diyabetin en iyi belirleyicisi olduğunu vurgulamıştır. Bu çalışmaya göre de OGTT sırasında 1.saat plazma glukoz konsantrasyonu, 2.saat plazma glukoz konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında 1.saat plazma glukozu insülin sekresyonu, insülin direnci ve insülin sekresyon/insülin direnci indeksi ile daha güçlü bir korelasyona sahiptir ve 1.saat plazma glukoz konsantrasyonu diyabeti tahmin etmede anlamlı olarak ( $p=0.01$ ) daha güçlüydü (66).

Abdul-Ghani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, OGTT sırasında 1.saat plazma glukoz konsantrasyonu yüksekliğinin tek başına HbA1c ile karşılaştırıldığında gelecekteki Tip 2 DM geliştirme riskini öngörü gücünün daha yüksek olduğu gösterilmiştir (67).

OGTT' de 1.saat plazma glukozu yüksek bireylerde normal olanlara kıyasla karotis arter intima kalınlığının arttığı saptanmış ve bu durumun aterosklerozun erken habercisi olduğu belirtilmiştir (68).

Ayrıca 1.saat glukoz yüksekliğinin obezite, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, metabolik sendrom ve sol ventikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (69). İlâveten 1.saat glukoz yüksekliği, diyabetik retinopatinin prevalans ve insidansında belirgin artış ile ilişkilidir (70).

OGTT' de 1.saat plazma glukozu yüksek bireylerde, normal olanlara kıyasla eGFR'nin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bireylerde kronik böbrek hastalığı için riskin 2,61 kat arttığı belirlenmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğundan; artmış VKİ, artmış trigliserit, azalmış HDL, artmış insülin seviyeleri sorumlu tutulmaktadır (71).

ALT ve GGT yüksekliği 1.saat glukoz yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Non-Alkolik yağlı karaciğer hastalığı için biyobelirteç kabul edilen ALT'nin, hepatik yağ birikimi ile oluşan adipöz dokunun inflamasyonu ile yükseldiği düşünülmektedir (72).

## **2.3. Oral Glukoz Tolerans Testi**

### **2.3.1. Oral Glukoz Tolerans Testi Nasıl Yapılır?**

Testten önce, en az 3 gün yeterli miktarda KH ( $\geq 150$  g/gün) alınmalı ve fizik aktivite sürdürülmelidir. Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanır.

Testten önceki akşam 30-50 g karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmesi önerilir. Test öncesinde ve sırasında su içilebilir, ancak çay/kahve gibi içecekler veya sigara içilmesine müsaade edilmez. Test sırasında kişinin istirahat halinde olması gerekir.

Karbonhidrat toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut/kronik infeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.

Açlık kan örneği alındıktan sonra standart olarak 75 g anhidroz glukoz 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içirilir. Glukozlu sıvının içilmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan 2 saat sonra kan örneği alınır.



Glukoz konsantrasyonu hemen ölçülemeyecekse, kan örneğinin sodyum florürlü (1 ml tam kan örneği için 6 mg) tüplere alınması, hemen santrifüj edilerek plazmanın ayrılması ve glukoz ölçümü yapılincaya kadar dondurulması gerekir (1).

## **2.4. Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi-MPV)**

### **2.4.1. Tanım**

Trombositler, genomik DNA içermeyen ve yaklaşık 7 ila 11 fl (femtolitre)'lik bir hacme sahip olan küçük, anükleer sitoplazmik hücrelerdir. Kemik iliğinde megakaryositlerden üretilmektedir. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150.000-400.000/mm<sup>3</sup> olup yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır.

Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit büyüklüğünün basit, hızlı ve kolay bir parametresidir. Rutin otomatik hemogramlarla nispeten düşük bir maliyetle belirlenebilmektedir (73). Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir. Trombosit sayısı ile MPV arasında ters bir ilişki vardır. Trombosit sayısının azaldığı ve trombosit üretiminin arttığı koşullarda MPV artar (74).

Artan trombosit büyüklüğü, trombosit agregasyonu, artmış tromboksan sentezi,  $\beta$ -tromboglobulin salınımı ve adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu ile bağlantılıdır (75). Dolayısıyla daha büyük trombositler enzimatik ve metabolik olarak daha küçük olanlardan daha dinamiktir ve daha büyük protrombotik potansiyel sergilerler (76, 77).

Trombositler aterosklerotik lezyonların ilerleyişinde, plak destabilizasyonunda ve trombozda önemli rol oynarlar; Koagülasyon, inflamasyon ve aterosklerozun önemli araçları olan birçok maddeyi salgırlar (78, 79).

Yapılan çalışmalarda DM, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu gösterilmiştir (80, 81).

## 2.4.2. MPV'nin klinik önemi

### Diyabet- Prediyabet:

Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde Tip 2 DM'de normal popülasyona kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek MPV değerleri olduğu gösterildi ve bu artışlar trombosit sayısındaki değişikliklerle ilişkili değildi. Yine bu meta-analize göre bozulmuş açlık glukozu olan hastalar da trombosit sayısı değişikliği olmadan, daha yüksek MPV değerleri göstermiştir (82).

Yakın zamanlı bir başka metaanaliz, Gestasyonel Diabetes Mellitus(GDM)'lu hastalarda, genel olarak sağlıklı hamile kadınlara kıyasla, MPV'nin anlamlı şekilde arttığını göstermiştir (83). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından diyabetik retinopati, mikroalbuminüri olan diyabetik hastalarda ve diyabetik maküler ödemli olan hastalarda MPV'nin daha anlamlı düzeyde arttığını gösteren yakın zamanlı birçok çalışma mevcuttur (84-86).

Bir çalışmada 50 diyabetik, 50 bozulmuş açlık glukozu ve 50 kontrol grubu arasında MPV düzeyleri karşılaştırılmış ve MPV; diyabetik ve bozulmuş açlık glukozu gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış, diyabetik grupta da bozulmuş açlık glukozu grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (87).

Başka bir retrospektif çalışmada ise MPV'nin, Tip 2 DM olan hastalarda kontrollerden ve bozulmuş açlık glukozu olan bireylerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada MPV'nin HbA1c düzeyi  $>7,5$  olan Tip 2 DM hastalarında HbA1c düzeyi  $\leq 7,5$  olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi. Sonuçlara göre glisemik kontrol iyileştikçe, HbA1c ve MPV düşme eğilimindeydi. Bu nedenle, glisemik kontrolün trombosit aktivitesini ve fonksiyonunu iyileştirdiği ve olası diyabetik vasküler komplikasyonları önlediği veya geciktirdiği sonucuna varılabileceği yorumu yapılmıştır (88).

1876 kişinin dahil edildiği daha yakın zamanlı retrospektif bir çalışmada, genel popülasyondaki MPV ve plazma açlık glukoz düzeylerinin ilişkisi araştırılmış ve prediyabetik deneklerde MPV'nin normoglisemik kişilerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Dahası, MPV ve açlık glukoz düzeyleri arasında sadece

prediyabetiklerde değil aynı zamanda açlık kan glukozu normal olan hastalar arasında daha yüksek glukozu olanların MPV'sinin, düşük olanlara göre yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada 2.saat glukoz sonuçları değerlendirilmemiş ve retrospektif olarak tarandığında da çalışmaya dahil edilen hastaların yüzde beşinin DM tanısı aldığı saptanmıştır (89).

Literatürde, bozulmuş glukoz toleransı ile ilgili bulunan 48 hasta ve 48 kontrol grubu ile yapılan tek çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın sonucunda MPV'nin, bozulmuş glukoz toleransı grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve MPV'nin, bozulmuş glukoz toleransı grubunda OGTT'den sonra 2.saat plazma glukoz seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (90).

### **Hipertansiyon:**

Son zamanlarda yapılan vaka kontrol çalışmaları dirençli hipertansiyon vakalarında MPV değerlerinin, kontrollü hipertansiyonu olan ve normotansif vakalardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (91).

Gestasyonel hipertansiyon vakaları incelendiğinde ise genel olarak MPV nin normal sınırlarda olmasına rağmen birinci trimesterden üçüncü trimestere gidildikçe MPV'nin anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (92). Preklampsi ve eklampsi vakalarının incelendiği yakın zamanlı bir çalışmada ise MPV'nin, preeklampsinin şiddeti ile doğrusal olarak arttığı, kontrollerde en düşük ve eklampside en yüksek olduğu gösterilmiştir. MPV'nin hem preeklampsi hem de ciddi preeklampsi için yararlı bir biyobelirteç olabileceği, hatta şu anda mevcut tanı kriterleri ve ciddiyet sınıfının bir parçası olarak kabul edilen trombosit sayısı, kreatinin, karaciğer enzimleri ve idrar proteini gibi diğer rutin olarak ölçülen laboratuvar belirteçlerinden daha anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (93).

### **Obezite, metabolik sendrom:**

Kardiyovasküler risk faktörleri olmayan orta yaşlı obez bireylerin obez olmayanlara göre daha yüksek MPV seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Artmış MPV, obezitesi olan hastalarda artmış KVH riski için olası bir neden olabilir (94).

Metabolik sendromu bulunan bireylerin normal bireylere göre MPV değerlerinde artış olduğu bildirilmiştir (95).

### **Akut koroner sendrom:**

Daha büyük trombositler hemostatik olarak daha aktif olup koroner tromboz gelişmesi için bir risk faktörüdür ve myokard infarktüsüne yol açarlar (96). Çalışmalar yüksek MPV'nin koroner ateroskleroz ve myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (97). Hatta MPV'nin, akut göğüs ağrısı olan hastalarda akut koroner sendrom ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu ve erken, bağımsız bir öngördürücü olduğunu savunan yayınlar mevcuttur (98). Ayrıca MPV'nin, akut myokard infarktüsü sırasında ve daha sonraki haftalarda arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (99).

Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve MPV'nin artması, artmış trombopoetine bağlıdır (100). MPV, myokard infarktüsü sonrası da mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden sonra, takipte MPV'nin artışı reinfarkt riskini artırır (101).

### **Serebrovasküler olay:**

MPV ile akut iskemik inmenin şiddeti arasında pozitif bir ilişki vardır (102). MPV'nin, atrial fibrilasyonu bulunan hastalarda iskemik inme riskini tahmin etmede yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (103). Bu konuda yapılan en detaylı çalışma olan PROGRESS çalışmasında serebrovasküler hastalığı olan 3134 hasta takip edilmiş ve hem inme tiplerinde hem de sadece iskemik inme için, yüksek MPV ölçümü olan kişilerde inme oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Takip süresi boyunca 383 birey arasında dört yüz inme kaydedilmiştir. (301 iskemik inme, 59 intraserebral kanama, bilinmeyen tipte 42 inme, 19 kişi birden fazla inme olayı yaşamış ve inmelerin 43'ü mortal seyretmiş.) İnme oranları, iskemik inme için (P = 0.01) MPV ölçümleri daha yüksek olan kişilerde daha yüksek olarak saptanmış ve bu çalışma ile normal MPV'deki her 1-fL artışın,% 12'lik artmış inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (104).

### **Diğer tromboembolik olaylar:**

Pulmoner emboli, akut mezenter iskemi gibi birçok tromboembolik olayda da MPV'nin rolü araştırılmıştır. Bir çalışmada, tanı sırasındaki MPV değerlerinin, pulmoner embolide nüks ve mortaliteyi öngörmeye yararlı olduğu gösterildi (105). Mezenter iskemi ile ilgili bir çalışmada ise çalışmaya akut mezenterik iskemi için acil cerrahi girişim yapılan toplam 95 hasta ve kontrol grubu olarak 90 sağlıklı gönüllü alınmış. Yaş, cinsiyet, hemoglobin değerleri, beyaz kan hücre sayısı, MPV ve trombosit sayısı değerlendirme için kaydedilmiş. MPV'nin akut mezenterik iskemi hastalarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış ve sonuç olarak, akut nonspesifik karın ağrısı ile hastaneye başvuran ve akut mezenterik iskemi olduğundan şüphelenilen hastalarda rutin hemogramlardaki yüksek MPV değerleri akut mezenterik iskemi tanısını desteklemektedir şeklinde önerilmiştir (105).

### **KOAH:**

KOAH'lı hastalarda, MPV düzeyleri normal solunum fonksiyonuna sahip sigara içicilerinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (106).

### **Hiperlipidemi:**

MPV'nin kontrol grubuna kıyasla ailesel hiperlipidemili hastalarda anlamlı olarak yüksek ve bağımsız olarak total kolesterol düzeyi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (107).

### **Antiplatelet tedavi ve MPV:**

48 kişi ile yapılan bir çalışmada 48 gönüllünün dört hafta boyunca her hafta trombosit aktivitesini değerlendirmiş ve 3.ve 4 haftalar arasında 7 gün boyunca günde 81 mg aspirin verilmiş. MPV'yi etkileyebilecek yoğun egzersiz ve tütün kullanımından kaçınılmış. 7 günlük aspirin tedavisinden sonra, MPV'de anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (108).

## **2.5. Nötrofil lenfosit oranı (NLO)**

### **2.5.1. Tanım**

Vücudun uyarılara karşı cevap olarak verdiği, spesifik olmayan yanıtta inflamasyon denir. Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt, nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğu için pratikte bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır.

### **2.5.2. Nötrofil lenfosit oranının (NLO) klinik önemi**

#### **Diyabet- Prediyabet:**

Günümüzde, kronik inflamasyonun, DM'nin gelişiminde, ilerlemesinde ve komplikasyonlarının patogeneğinde önemli bir rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Diyabetli hastalarda C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL) -1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) -a gibi inflamatuvar sitokin seviyelerinde bir artış olduğu bilinmektedir (109, 110). İnflamatuvar sitokinler farklı hücre tipleri tarafından üretilir, dolaşıma salınır ve farklı doku tipleri üzerinde lokal, merkezi ve çevresel etkileri vardır (111).

Bir çalışmada NLO'nun daha önce komplike olmayan diyabet tanısı bulunan hastalarda ve OGTT ile yeni diyabet tanısı alanlarda bozulmuş glukoz toleransı olan kişilere oranla daha yüksek olduğu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde ise normal glukoz toleransı olanlara göre daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (112).

Diyabetin komplikasyonları ile ilgili diğer çalışmalar, NLO düzeyi yüksek olan Tip 2 DM hastalarının periferik nöropati komplikasyonu geliştirme ihtimalinin daha yüksek olabileceğini (113), NLO ile diyabetik nefropati arasında anlamlı bir ilişki olduğunu (114) ve diyabetik retinopatisi olan hastaların diyabetik retinopati olmayanlara göre anlamlı derecede artmış NLO düzeylerine sahip olduklarını (115) göstermektedir.

#### **Akut iskemik inme ve NLO:**

İnflamatuvar yanıtın, akut iskemik inmenin tüm patofizyolojik basamaklarına katıldığı gösterilmiştir (116). İnflamasyon mediatörleri normal beyin dokusunda düşük seviyelerde salınır. İskemik bir beyin, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve

beyin lezyonunun ikincil ilerlemesinin önemli bir mekanizmasını temsil eden immün hücrelerin toplanmasını uyarabilir (117). Ana immün hücreler, nötrofiller ve lenfositler olarak serebrovasküler hastalığa cevabın yönlendirilmesinde önemli roller oynamaktadır.

Bir çalışma, daha yüksek NLO'nun başvuru sırasındaki inme şiddeti, inmeyle ilgili komplikasyonlar ve akut iskemik inmeden sonra tekrarlayan iskemik inmelerle ilişkili olduğunu göstermektedir (118).

### **Kardiyovasküler hastalıklar ve NLO:**

Nötrofil / lenfosit oranı (NLO), birçok kardiyovasküler hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili bulunan yeni bir inflamatuvar belirteçtir (119).

Aritmi ve NLO : İzole atriyal fibrilasyonu olan hastaların histolojik substratlarında, atriyumlarda inflamatuvar değişiklikler görülmüş ve bu bulgu da atriyal fibrilasyonda inflamasyonun rolünü vurgulamıştır (120). İnflamasyon ve oksidatif stres, kardiyak aritmilere yol açan muhtemel sebep olarak kabul edilir. Atriyal fibrilasyon en yaygın aritmidir, inme ve ölüm gibi birçok ciddi komplikasyonlara sebep olur. Atriyal fibrilasyonun kardiyopulmoner by-pass cerrahisi ile ilişkisi ilk kez Bruins ve ark. kompleman kaskadının aktivasyonunu gösterdiklerinde ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada postoperatif atriyal fibrilasyon insidansı ile inflamatuvar markerlerin tepe noktası (interlökin-6 ve C-reaktif protein) arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (121). Gibson ve ark. yaptığı bir çalışma by-pass cerrahisinde ameliyat öncesi ve sonrası NLO yükselmesinin, her ikisinin de ameliyat sonrası atriyal fibrilasyon gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (122). 2766 hastayı içeren 11 çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, NLO'nun atriyal fibrilasyonun güçlü bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir (123).

Akut koroner sendrom ve NLO: NLO, koroner revaskülarizasyon uygulanan akut koroner sendromlu 34.000 hastada daha kötü sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (124). Akut koroner sendrom nedeniyle başvuran 2833 hastanın değerlendirmesinde NLO yüksek olan hastalarda hastanede yatış süresi uzarken bu hastalarda mortalite anlamlı derecede yüksek bulundu (125).

Kalp yetmezliği ve NLO: 1000'den fazla kalp yetmezliği hastasından oluşan 26 aylık bir takip çalışmasında, daha yüksek NLO sık dekompanse ve uzun süreli mortalite ile ilişkilendirilmiştir. NLO'su yüksek akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar düşük NLO'lu hastalarla karşılaştırıldığında 30 günlük tekrarlayan yatış oranları anlamlı derecede ( $p < 0.001$ ) yüksek bulundu (126). Yapılan başka bir çalışmada ise, artan NLO ile azalan sol ventrikül sistolik fonksiyonu ( $p < 0.001$ ) arasında bir ilişki olduğu da grlmştir (127).

### **Maligniteler ve NLO:**

İnflamasyon yanıtı, kanser gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar (128). Biyokimyasal inflamatuvar yanıt belirteçleri birçok kanser türü için prognostik skorlara dahil edilmiştir (129). Son zamanlarda, periferik nötrofillerin lenfositlere oranı (NLO) eşitli kanserlerde kötü prognostik bir gösterge olarak kabul edilmiştir (130).

Toplam 40559 hastayı içeren yüzlerce çalışma dahil edilen bir derlemede yüksek NLO'nun, çeşitli hastalık alt grupları arasında ve hastalık evreleri arasında sağkalım üzerinde tutarlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu derlemeye göre yüksek NLO ile kötü sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında, yüksek NLO metastatik hastalık için metastatik olmayan hastalıktan daha yüksek olarak saptandı. Bu sonucun daha büyük tümör yükünü ya da daha uzun süreli kronik inflamatuvar bir süreci yansıtabileceği ne srlmştir (131).

## **2.6. Platelet Lenfosit Oranı (PLO)**

### **2.6.1. Platelet Lenfosit Oranının (PLO) klinik önemi**

şiddetli kronik inflamasyon, megakaryositik serilerde proliferasyonun artmasına ve nispi trombositozu neden olur. Trombositlerin, kan pıhtılaşması ve hemostazdaki rollerinin ötesinde enflamatuvar reaksiyonları düzenlediği de bilinmektedir. Platelet lenfosit oranı son yıllarda nötrofil lenfosit oranı ile beraber rutin hemogram tetkiklerine göre kolay, ucuz bir inflamasyon göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır (132). Bir çalışmada preoperatif düşük PLO'nun yaş, VKİ, operatif prosedür ve hastalık evresinden bağımsız olarak artmış postoperatif komplikasyon insidansı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (133).



### **Diyabet-Prediyabet ve PLO:**

OGTT yapılan OGTT ye göre normal glukoz toleransı, bozulmuş glukoz toleransı, yeni tanı diyabet ve eskiden beri diyabeti bulunan grupları karşılaştıran bir çalışmada, PLO' nun yeni tanı alan diyabetik grupta en düşük olduğu, bozulmuş glukoz toleransı grubunda ise normal glukoz toleransı grubuna göre daha düşük olduğu, bununla birlikte, PLO'nun önceden teşhis edilmiş diyabetiklerde diğer gruplardan daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu PLO' nun glukoz toleransının bozulması ile azaldığı anlamına gelmektedir. Yani PLO' nun prediyabetik ve erken diyabetik dönemdeki düşüşe rağmen, diyabetin ileri aşamalarında arttığına işaret eder (112).

### **Maligniteler ve PLO:**

Trombositler inflamatuvar yanıtın bir parçasıdır ve solid tümörlü hastalarda trombositoz yaygındır (134, 135). Trombositlerin doğrudan tümör hücreleriyle etkileşime girdiği ve tümör büyümesi, invazyon ve anjiyogeneze katkıda bulunan faktörleri içerdiği bilinmektedir (136). Trombositler, tümör hücrelerini natural killer hücre aracılı lizisten koruyarak metastazı kolaylaştırır (137).

Trombositoz, kötü prognoz ve daha kısa sağkalım süresi arasındaki bağlantı, meme, akciğer, kolon, mide ve yumurtalık kanseri gibi çeşitli solid tümörlerde tespit edilmiştir. Bunun, interlökin-6 (IL6) gibi trombopoetik sitokinlerin tümör hücreleri tarafından salgılanması nedeniyle gerçekleştiği düşünülmektedir (138). Trombosit lenfosit oranı (PLO) prognostik bir biyobelirteç olarak incelendiği bir meta-analizde yüksek PLO, kolorektal, gastroözofageal, hepatosellüler, pankreas ve yumurtalık kanserleri için anlamlı olarak daha kötü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (139).

PLO'nun hepatit C enfeksiyonu vakalarında ve son evre karaciğer hastalığı olanlarda kronik enfeksiyonları öngörmede NLO'dan daha üstün olduğu gösterilmiştir (140).

### **Kardiyovasküler hastalıklar ve PLO:**

Daha yüksek trombosit sayıları, megakaryositik proliferasyonda önemli bir rol oynayan ve göreceli trombositoz üreten artmış trombosit aktivasyonunu yansıtabilir. Artmış trombosit aktivasyonu, aterosklerozun başlatılmasında ve ilerlemesinde önemli

bir rol oynar (141). Trombositlerin ateroskleroz ve akut koroner sendrom gelişiminde rol oynadığı bulunmuştur. Ek olarak, düşük lenfosit sayısı, kardiyovasküler bozukluklarda olumsuz sonuçlarla ilişkili depresif bir immün yanıtı gösterir (142).

6627 katılımcıyı içeren sekiz çalışmadan elde edilen bir meta-analiz, artmış PLO seviyesinin akut koroner sendrom hastalarında hastane içi ve uzun vadeli tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler olaylarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. PLO'su yüksek olan akut koroner sendrom hastaları, düşük PLO'su olan akut koroner sendrom hastalarına göre artmış mortalite ve morbiditeye sahip olduğunu göstermiş ve PLO'nın başvuru sırasında AKS'li hastalar için ön risk sınıflandırmasının iyi bir belirteci olabileceğini vurgulamıştır (143).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Çalışma Grubunun Seçimi ve Veri Toplama**

Çalışmaya 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında 75 gram standart OGTT yapılmış ve OGTT de izole 1.saat yüksekliği saptanmış tüm hastaların dahil edilmesi planlanmıştır ancak dışlama kriterleri sağlandıktan sonra dışlanan hastalar belirlenerek çıkarılmış VKİ verilerine ulaşamayan hastalar çıkarılmış ve kalan 50 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik verilerine uygun sağlıklı ek hastalığı bulunmayan OGTT yapılmış ve OGTT'ye göre NGT olarak değerlendirilen 48 hasta da kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

#### **3.2. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri**

Erkek veya kadın cinsiyet fark etmeksizin,

1. 18 yaş üstü hastalar
2. Ocak 2016- Aralık 2017 arası Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları- Endokrin Polikliniğinde 75 gramlık standart OGTT yapılmış olması ve OGTT de açlık ve 2.saat plazma glukoz değeri normal ve 1.saat plazma glukoz değeri yüksekliğinin bulunması

#### **3.3. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri**

1. 18 yaşın altında olmak
2. Tanı konmuş diyabetik hastalar, tiroid fonksiyon testi bozuk olanlar, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, psikiyatrik bozukluklar, serebrovasküler olay, kardiyovasküler hastalıklar)
3. Herhangi bir ilaç kullanımı olması
4. Daha önce glukoz tolerans bozukluğu (Diyabet/Prediabet) olması
5. Oral antidiyabetik veya diyabetojenik ilaç kullanımı olması
6. Bilinen hipertansiyon veya antihipertansif ilaç kullanımı öyküsü olması
7. Malignitesi ve hematolojik hastalığı olan hastalar,
8. Sigara ve alkol kullanımı olanlar
9. Gebe hastalar

#### **3.4. Laboratuvar Analiz Yöntemleri**

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında retrospektif verilerin kullanıldığı dönemde açlık plazma glukozu (GLUC Hk Gen.3,800 tests Cobas C kiti ile UV test hegzikinaz yöntemiyle), total kolesterol (Cobas Integra CHOL 2 Hıco 400 tests kiti ile kolorimetrik yöntemle), trigliserid (TG Gen.3 200 tests, Cocas C, integra kitiyle

enzimatik kolorimetrik yöntemle), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C Gen.3, 200 tests, Cobas C, integre kiti ile homojen enzimatik kolorimetrik yöntemle), LDL kolesterol düzeyi ise trigliserid düzeyi 400 mg/dl nin altında Friedewald formülü [ $LDL=Total\ kolestrol-(VLDL+HDL)$ ;  $VLDL=TG/5$ ] ile hesaplanmaktaydı. Çalışmamızda trigliserid düzeyi 400 mg/dl nin üzerinde olan hasta ve kontrol grubu yoktu. C-Reactive Protein (Cobas C 501 partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik test ile), insülin (Insülin Elecsys 100 T. kiti) cobas®e601 marka cihaz ve orijinal roche diagnostik kitleri (Roche Diagnostic GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim) kullanılarak, elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışılmaktaydı. Hemogram parametreleri (hemoglobün, beyaz küre, platelet, nötrofil, lenfosit, MPV, PDW) otomatik tam kan sayımı cihazında (Mindray BC 6800, Shenzhen, China) akım sitometrik impedans yöntemi ile çalışılmaktaydı. Nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı matematiksel olarak oranlanmıştır.

HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) skoru [plazma açlık glukozu x plazma açlık insülin düzeyi] /405 formülü ile hesaplandı HOMA-IR  $\geq 2.7$  üzerindeki değerler insülin direnci olarak değerlendirildi.

Etik Kurul Onayı çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Bakanlığı'ndan 02.10.2018 tarihinde 15/36 karar numarası ile yazılı onay alınmıştır.

### **3.5. İstatistiksel Yöntem**

Verilerin analizinde IBM Statistical Package for Social Sciences 21.0 (Chicago, IL, ABD) programından yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığının araştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilks testi ve histogramlardan yararlanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney u testi kullanıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişkinin araştırılmasında sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymamasına göre normal dağılıma uyanlarda Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayanlarda Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  sınır değer olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 50 hasta ve 48 kontrol katılmıştır. Hasta grubundaki 50 kişinin %66,0 (n=33)'sı kadın ve %34,0 (n=15)'ü erkektir. Kontrol grubundaki 48 kişinin %68,8 (n=33)'ü kadın ve %31,2 (n=15)'si erkektir. İki grup arasında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,772).

V 88,7±21,2 kg ve kontrol grubunda 86,0±16,9 kg'dır. Boy ortalaması, hasta grubunda 1,657±0,083 m ve kontrol grubunda 1,652±0,087 m'dir. Vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalaması 32,4±8,0 kg/m<sup>2</sup> ve kontrol grubundaki VKİ ortalaması 31,7±7,3 kg/m<sup>2</sup>'dir. VKİ ortalaması hasta grubunda 31,6±5,7 kg/m<sup>2</sup> ve kontrol grubundaki VKİ ortalaması 30,7±4,9 kg/m<sup>2</sup>'dir. İki grup arasında ağırlık (p=0,685), boy (p=0,787) ve VKİ (p=0,647) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 6. Antropometrik ölçümlere ait sonuçlar

Değişken adı	Hasta (n = 50)*	Kontrol (n = 48)*	p değeri**
Yaş	45,2±13,3	44,4±13,3	0,775
VKİ (kg / m <sup>2</sup> )	32,4±8,0	31,7±7,3	0,647
Ağırlık (kg)	88,7±21,2	86,0±16,9	0,685
Boy (m)	1,657±0,083	1,652±0,087	0,787

\*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

\*\*p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

Hasta grubunun oral glukoz tolerans testi (OGTT) 0.saat plazma glukozu ortalaması 92,2±5,8 mg/dl, 1.saat plazma glukozu ortalaması 178,4±18,9 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu ortalaması 115,2±16,0 mg/dl'dir. Kontrol grubunun oral glukoz tolerans testi (OGTT) 0.saat plazma glukozu ortalaması 92,0±8,2 mg/dl, 1.saat plazma glukozu ortalaması 116,5±20,7 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu ortalaması 97,9±16,9 mg/dl'dir. Hasta grubunda 1.saat (p<0,001) ve 2.saat (p<0,001) plazma glukozu değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Açlık plazma glukozu değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,210).

Tablo 7. OGTT sonuçları

Değişken adı	Hasta (n = 50)*	Kontrol (n = 48)*	p değeri**
OGTT 0.saat (mg/dl)	92,2±5,8	92,0±8,2	0,210
OGTT 1.saat (mg/dl)	178,4±18,9	116,5±20,7	<0,001
OGTT 2.saat (mg/dl)	115,2±16,0	97,9±16,9	<0,001

\*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

\*\*p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

HbA1c değerleri hasta grubundaki 50 kişinin %72 (n=36)'sinde, kontrol grubundaki 48 kişinin ise %54,1 (n=26)'inde bakılmıştır. Hasta grubunun HbA1c ortalaması 5,5%±0,3% ve kontrol grubunun ortalaması 5,7%±0,6%'dır. İki grup arasında HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,440).

Açlık insülini hasta grubundaki 50 kişinin %72 (n=36)'sinde, kontrol grubundaki 48 kişinin %66,7 (n=32)'sinde bakılmıştır. Açlık insülin ortalaması hasta grubunda 17,7±12,0 µIU/mL ve kontrol grubunda 13,5±9,6 µIU/mL'dir. Hasta grubunda açlık insülini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,041).

HOMA-IR değeri ortalamaları, hasta grubunda 4,09±2,84 ve kontrol grubunda 3,02±2,25'dir. Hasta grubunda HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,027). HOMA-IR değerlerine göre, hasta grubunda 36 kişinin %58,3 (n=21)'ünde, 32 kişinin %37,5 (n=12)'inde 2,7'nin üstündedir. Bu açıdan 2,7'nin üzerinde olan birey sayısı bakımından kişi sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,086).

Tablo 8. HbA1c, açlık insülin, HOMA-IR ve CRP sonuçları

Değişken adı	Hasta*	Kontrol*	p değeri**
HbA1c (%)	5,5±0,3	5,7±0,6	0,440
Açlık insülini (µIU/mL)	17,7±12,0	13,5±9,6	0,041
HOMA-IR	4,09±2,84	3,02±2,25	0,027
CRP (mg/L)	2,78±2,12	2,37±1,33	0,814

\*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

\*\*p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

Biyokimyasal parametreler, D vitamini, TSH ve T4 düzeyleri, lipid parametreleri Tablo 9’da gösterilmiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo 9. Biyokimyasal parametreler

<b>Değişken adı</b>	<b>Hasta*</b>	<b>Kontrol*</b>	<b>p değeri**</b>
Üre (mg / dL)	27,7±9,3	25,1±7,0	0,192
Kreatinin (mg / dL)	0,77±0,16	0,73±0,16	0,230
AST (IU/L)	19,3±8,5	18,5±5,0	0,990
ALT (IU/L)	22,0±18,3	20,2±10,3	0,997
Ürik asit (mg / dL)	5,25±1,51	4,80±1,31	0,304
Albumin (g/dl)	4,45±0,35	4,55±0,28	0,297
Total Kalsiyum (mg/dl)	9,51±0,39	9,58±0,29	0,322
Fosfor (mg/dl)	3,59±0,57	3,56±0,39	0,651
25 hidroksi Vitamin D3 (ng/ml)	17,2±10,4	17,9±9,7	0,632
TSH (mIU/L)	2,20±1,10	2,20±1,52	0,665
T4(ng/dl)	1,18±0,14	1,21±0,16	0,316
Total kolesterol (mg / dL)	199,4±32,7	187,7±41,8	0,179
LDL kolesterol (mg / dL)	120,0±30,7	113,7±38,0	0,213
HDL kolesterol (mg / dL)	51,9±31,7	49,2±9,8	0,306
Trigliserid (mg / dL)	159,2±100,0	129,7±57,8	0,262
Trigliserit–HDL kolesterol oranı	3,70±3,30	2,78±1,49	0,282
Non-HDL / HDL kolesterol oranı	3,30±1,23	2,94±1,14	0,179

\*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

\*\*p < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

C-reaktif protein (CRP) hasta grubundaki 50 kişinin %38 (n=19)'inde, kontrol grubundaki 48 kişinin %45,8 (n=22)'inde bakılmıştır. CRP ortalaması hasta grubunda  $2,78 \pm 2,12$  mg/L ve kontrol grubunda  $2,37 \pm 1,33$  mg/L'dir. İki grup arasında CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,814$ ).

Hemoglobin hasta grubundaki 50 kişinin %96 (n=48)'sında bakılmıştır, ortalaması  $14,6 \pm 1,8$  gr/dl'dir. Kontrol grubundaki 48 kişinin %95,8 (n=46)'inde hemoglobin bakılmıştır, ortalaması  $14,0 \pm 1,7$  gr/dl'dir. İki grup arasında hemoglobin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,112$ ).

Beyaz küre sayısı hasta grubundaki 50 kişinin %96 (n=48)'sında bakılmıştır, ortalaması  $8240 \pm 1607$  /  $\text{mm}^3$ 'tür. Kontrol grubundaki 48 kişinin %95,8 (n=46)'inde beyaz küre sayısı bakılmıştır, ortalaması  $7519 \pm 1861$  /  $\text{mm}^3$ 'tür. Hasta grubunda beyaz küre sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( **$p=0,013$** ).

Nötrofil sayısı hasta grubundaki 50 kişinin %96 (n=48)'sında bakılmıştır ortalaması  $4908 \pm 1404$  /  $\text{mm}^3$ 'tür. Kontrol grubundaki 48 kişinin %95,8 (n=46)'inde nötrofil sayısı bakılmıştır, ortalaması  $4497 \pm 1327$  /  $\text{mm}^3$ 'tür. İki grup arasında nötrofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,114$ ).

Lenfosit sayısı hasta grubundaki 50 kişinin %96 (n=48)'sında bakılmıştır, ortalaması  $2626 \pm 718$  /  $\text{mm}^3$ 'tür. Kontrol grubundaki 48 kişinin %95,8 (n=46)'inde lenfosit sayısı bakılmıştır, ortalaması  $2255 \pm 597$  /  $\text{mm}^3$ 'tür. Hasta grubunda lenfosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( **$p=0,008$** ).

Platelet sayısı hasta grubundaki 50 kişinin %96 (n=48)'sında bakılmıştır, ortalaması  $266645 \pm 55931$  /  $\text{mm}^3$ 'tür. Kontrol grubundaki 48 kişinin %95,8 (n=46)'inde platelet sayısı bakılmıştır, ortalaması  $258847 \pm 60474$  /  $\text{mm}^3$ 'tür. İki grup arasında platelet sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,518$ ).

Ortalama platelet hacmi (MPV) hasta grubundaki 50 kişinin %96 (n=48)'sında bakılmıştır, ortalaması  $9,94 \pm 1,28$  fL'dir. Kontrol grubundaki 48 kişinin %95,8 (n=46)'inde MPV bakılmıştır, ortalaması  $10,0 \pm 1,10$  fL'dir. İki grup arasında MPV açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,814$ ).

Plateletcrit (PCT) hasta grubundaki 50 kişinin %96 (n=48)'sında bakılmıştır, ortalaması  $0,25\% \pm 0,05\%$  ve kontrol grubunda  $0,24\% \pm 0,07\%$ 'dir. İki grup arasında PCT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,671$ ).



Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) hasta grubundaki 50 kişinin %96 (n=48)'sında hesaplanmıştır, ortalaması  $2,03 \pm 0,95$ 'dir. Kontrol grubundaki 48 kişinin %95,8 (n=46)'inde NLO hesaplanmıştır, ortalaması  $2,09 \pm 0,72$ 'dir. İki grup arasında NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p=0,290$ ).

Tablo 10. Tam kan sayımı ve CRP sonuçları

Değişken adı	Hasta*	Kontrol*	p değeri**
Hemoglobin (g / dl)	14,6±1,8	14,0±1,7	0,112
Beyaz küre sayısı (sayı / mm <sup>3</sup> )	8240±1607	7519±1861	<b>0,013</b>
Nötrofil sayısı (sayı / mm <sup>3</sup> )	4908±1404	4497±1327	0,114
Lenfosit sayısı (sayı / mm <sup>3</sup> )	2626±718	2255±597	<b>0,008</b>
Platelet sayısı (sayı / mm <sup>3</sup> )	266645±55931	258847±60474	0,518
MPV (fL)	9,94±1,28	10,0±1,10	0,814
PCT (%)	0,25±0,05	0,24±0,07	0,671
NLO	2,03±0,95	2,09±0,72	0,290
PLO	106,4±28,8	121,4±38,0	<b>0,043</b>

\*Ortalama ± standart sapma verilmiştir.

\*\* $p < 0,05$  anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

Platelet-lenfosit oranı (PLO) hasta grubundaki 50 kişinin %96 (n=48)'sında hesaplanmıştır, ortalaması  $106,4 \pm 28,8$ 'dir. Kontrol grubundaki 48 kişinin %95,8 (n=46)'inde PLO hesaplanmıştır, ortalaması  $121,4 \pm 38,0$ 'dir. Hasta grubunda PLO istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p=0,043$ ).

Tablo 11'de görüldüğü gibi OGTT 1.saat glukozu ile sırasıyla platelet sayısı ( $r=0,048$ ;  $p=0,643$ ), MPV ( $r= -0,014$ ;  $p=0,895$ ), PCT ( $r=0,004$ ;  $p=0,972$ ), NLO ( $r= -0,064$ ;  $p=0,540$  ve CRP ( $r=0,253$ ;  $p=0,102$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. OGTT 1.saat glukozu ile sırasıyla hemoglobin ( $r=0,243$ ;  $p=0,018$ ), beyaz küre sayısı ( $r=0,318$ ;  $p=0,002$ ), nötrofil sayısı ( $r=0,217$ ;  $p=0,035$ ) ve lenfosit sayısı ( $r=0,288$ ;  $p=0,005$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı,

pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. OGTT 1.saat glukozu ile PLR ( $r= -0,233$ ;  $p=0,024$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon bulunmuştur.

Tablo 11. Tam kan sayımı, CRP, HbA1c, insülin ve HOMA-IR sonuçları ile OGTT 1.saat plazma glukozu ilişkisi

Değişken*	Korelasyon Katsayısı	p değeri**
Hemoglobin (g / dl)	<b>0,243</b>	<b>0,018</b>
Beyaz küre sayısı (sayı / mm <sup>3</sup> )	<b>0,318</b>	<b>0,002</b>
Nötrofil sayısı (sayı / mm <sup>3</sup> )	<b>0,217</b>	<b>0,035</b>
Lenfosit sayısı (sayı / mm <sup>3</sup> )	<b>0,288</b>	<b>0,005</b>
Platelet sayısı (sayı / mm <sup>3</sup> )	0,048	0,643
MPV (fL)	-0,014	0,895
PCT (%)	0,004	0,972
NLO	-0,064	0,540
PLO	<b>-0,233</b>	<b>0,024</b>
CRP (mg/L)	0,253	0,102
HbA1c (%)	-0,049	0,704
Açlık insülini (µIU/mL)	<b>0,286</b>	<b>0,018</b>
HOMA-IR	<b>0,322</b>	<b>0,007</b>

\*Tüm kişilerde değişkenlerin OGTT 1.saat glukozu ile korelasyonlarına bakılmıştır.

\*\* $p < 0,05$  anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır.

OGTT 1.saat glukozu ile HbA1c ( $r= -0,049$ ;  $p=0,704$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Çalışma gruplarının OGTT 1.saat glukozu ile açlık insülin ( $r=0,286$ ;  $p=0,018$ ) ve HOMA-IR ( $r=0,322$ ;  $p=0,007$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon bulunmuştur.

Çalışma gruplarının OGTT 2.saat glukozu ile total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon bulunmuştur ( $r=0,232$ ;  $p=0,035$ ).

Çalışma grubunda OGTT 2.saat glukozu ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarında OGTT 2.saat glukozu ile değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Çalışma gruplarının açlık plazma glukozu ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Hasta grubunun OGTT 0.saat glukozu ile HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon bulunmuştur (**r=0,358; p=0,032**). Hasta grubunun OGTT 0.saat glukozu ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Kontrol grubunun 0.saat glukozu ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.



## 5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada OGTT sırasında 1.saat yüksekliği bulunan hastalarda MPV, NLO, PLO gibi hemogram aracılığı ile ulaştığımız kronik inflamasyon belirteçlerinin düzeylerini araştırdık.

Prediyabet ve diyabetli vakalarda MPV ve NLO değerlerinin normal popülasyona göre artmış olduğu bilinmektedir. PLO değerinin ise prediyabetik ve erken diyabetik dönemdeki düşüşe rağmen, diyabetin ileri aşamalarında arttığı önceki çalışmalar ile bildirilmiştir (112).

Çalışmamızda hasta grubunda MPV ve NLO değerleri kontrol grubundan farklı değildi, PLO ise hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0,043$ ). PLO açısından bakıldığında bizim sonucumuz prediyabet ve erken diyabetik dönemdeki daha önce tanımlanmış olan PLO'daki düşüş ile uyumludur (112).

Preoperatif düşük PLO'nun yaş, VKİ, operatif prosedür ve hastalık evresinden bağımsız olarak artmış postoperatif komplikasyon insidansı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (133).

Çalışmamızda kontrol grubunda hasta grubu ile benzer olarak VKİ değerleri 30'un üzerindeydi. MPV, CRP ve NLO sonuçlarının kontrol grubunda hasta grubu ile benzer olması bu durum ile ilişkili olabilir. Nitekim obez bireylerde normal bireylere göre MPV ve CRP değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (94, 144).

Geçmiş çalışmalar incelendiğinde insülin, HOMA-IR, CRP, beyaz küre sayısı prediyabetik grupta normal glukoz toleransı olan bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (145-148).

Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara benzer olarak insülin düzeyleri OGTT sırasında izole 1.saat yüksekliği bulunan hastalarda anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,041$ ). İnsülin ve HOMA-IR değerinin diyabet tanısı gelişmeden yıllar önce başlayan beta hücre fonksiyonundaki kompensatuar artışa bağlı olarak yükseldiğini düşünüyoruz. Nitekim, British Whitehall II çalışmasında, insülin sekresyonunun 13 yıllık gözlem süresi boyunca sabit kaldığı ve diyabete dönüşmeden önce, yani teşhisten

3-4 yıl önce önemli bir kompensatuar artış gösterdiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, insülin direncinin diyabet gelişiminden yıllar önce başladığını göstermektedir (20).

Çalışmamıza göre hasta grubunda beyaz küre sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p=0,013$ ).

Literatür tarandığında bu konuda yapılmış en kapsamlı çalışma olan Bardini ve ark. yaptığı 1062 hasta ile yapılan çalışmada (149) OGTT'de 1.saat plazma glukozunun 155'in üstünde olup olmaması ve prediyabet olup olmaması dikkate alınarak hastalar 4 gruba ayrılmıştır: Grup1; OGTT 1.saat glukozu yüksek ve NGT (NGT yüksek), grup 2 ;OGTT 1.saat glukozu normal ve NGT (NGT normal), grup 3; OGTT 1.saat glukozu yüksek ve prediyabet (prediyabet yüksek) ve grup 4; OGTT 1.saat glukozu normal ve prediyabet (prediyabet normal).

Bu çalışmada grup 1 (NGT-yüksek) ve grup 3 (prediyabet-yüksek) hastalarda, grup2(NGT- normal) ve grup 4(prediyabet-normal) hastalara göre fibrinojen seviyesi ve beyaz küre sayısında anlamlı bir artış saptanmış ( $p<0.05$ ). Grup 1'deki(NGT-yüksek) beyaz küre düzeyindeki artış bizim sonuçlarımız ile benzerdi. Ürik asit düzeyi ise 1.grupta 2.gruba göre, 3.grupta ise diğer tüm gruplara göre, 4. grupta, 1 ve 2. gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmış (hepsi için,  $P<0.05$ ) (149). Bizim çalışmamızda ise farklı olarak ürik asit düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Yine aynı çalışmada, 3-4-1-2.grup sıralaması ile bakıldığında 3.gruptan 2.gruba doğru gidildikçe, anlamlı olarak artmış beyaz küre sayısı ve fibrinojen düzeylerinde artma, lipid profilinde ise ktötüleşme görülmüştür.

OGTT'de 1.saat glukozunun yüksek olmasını subklinik inflamasyona bağlayan mekanizmalardan bir tanesi oksidatif stres artışıdır. Plazma glukoz düzeylerindeki akut artış dolaşımdaki sitokin konsantrasyonlarını artırır ve bu etki, glukoz regülasyonu bozuk hastalarda daha belirgindir. Bardini ve ark. tarafından yapılan çalışma OGTT 1.saat glukozunun  $>155$  mg / dl olmasının subklinik inflamasyon, dislipidemi ve insülin direnci ile ilgili önemli bir eşik değer olduğunu; bu nedenle, kardiyovasküler riski yüksek olan hastaları tanımlamak için bu eşik değerinin dikkate alınmasını önermektedir (149).

Beyaz küre düzeylerinin diyabet gelişimi üzerine etkilerini inceleyen başka bir çalışmada toplam 352 diyabetik olmayan (272 NGT ve 80 BGT) hasta çalışmaya dahil edilmiş ve sonuçlara bakıldığında ortalama beyaz küre düzeyleri; BGT olan hastalarda ( $8,470 \pm 2,153$ ) NGT olan hastalara göre ( $8.000 \pm 1.973$ ) anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (150).

272 hasta prospektif olarak incelendiğinde ise yüksek beyaz küre düzeylerinin, NGT'den diyabete ilerlemeyi öngördüğü dikkat çekmektedir. Ayrıca bu çalışmaya göre, yüksek beyaz küre düzeylerinin insülin duyarlılığında bir düşüş ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Toplu olarak, bu veriler insülin direnci ve daha sonra tip 2 diyabet gelişiminde inflamasyonun rolüne işaret etmektedir (150).

İmmün sistem aktivasyonunun insülin duyarlılığında düşüşe neden olduğu ve bu nedenle tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla adipoz dokusunda üretilen güçlü bir beyaz kan hücresi farklılaşma faktörü olan interlökin-6'nın (IL-6) insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (151, 152). Bu nedenle, IL-6'nın sadece beyaz küreyi artıran bir faktör değil, aynı zamanda insülin direncine neden olan bir faktör olabileceği de söylenebilir. (152).

Endokrin sistem, beyaz küre düzeyi ile insülin duyarlılığı arasındaki olası başka bir bağlantıdır. Beyaz kan hücrelerinin yüzeyinde çeşitli hormonların reseptörleri vardır ve bunların üretilmesinde ve olgunlaşmasında rol oynadıkları gösterilmiştir (153).

Özet olarak yüksek beyaz küre düzeyleri, insülin duyarlılığında bir kötüleşme ile ilişkilidir ve tip 2 diyabetin gelişimini öngörmektedir. Bu bulgular, immün sistemin kronik aktivasyonunun tip 2 diyabetin patogenezinde rol oynayabileceği hipotezi ile tutarlıdır(150).

CRP ve prediyabet arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Gutenberg Sağlık Çalışması, toplam 15.010 yetişkin içeren; 1.425'i prediyabetli ve 1.299'u HbA1c konsantrasyonlarına göre diyabetik olan, gözlemsel, tek merkezli bir kohort çalışmasıydı (145). Bu çalışma CRP'nin prediyabetik bireylerde normoglisemili bireylere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. ( $1,4'e 2,3 \text{ mg / L}$ ), Prediyabet ve diyabetli denekler arasında ise sadece küçük bir artış olduğu görülmüştür ( $2,3'e 2,4 \text{ mg / L}$ ). Bu bulgular erken immün aktivasyonun diyabetin başlangıcında bir rol oynadığını göstermektedir. Bu konuda prediyabet ve CRP

yüksekliği arasındaki ilişkiyi destekleyen yakın tarihli başka çalışmalar da mevcuttur (146, 147). Ancak bizim çalışmamızda iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,814$ ).

Ayrıca nceki çalışmalarda 1.saat glukoz yüksekliğinin obezite, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, metabolik sendrom ve sol ventikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda karotis arter intima kalınlığının arttığı, diyabetik retinopatinin prevalans ve insidansında belirgin artış olduğu, eGFR'nin daha düşük olduğu, ALT ve GGT yüksekliğinin 1.saat glukoz yüksekliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68-72).

Çalışmanın kısıtlılıklarına değinilecek olursa ilk olarak çalışmamızın dizaynı retrospektif olup 1 Ocak 2016 ve 31 Aralık 2017 tarihleri arasında standart OGTT ile izole 1.saati yüksek olan hastalar taranmıştır. Bu nedenle IL-6, high sensitif CRP gibi inflamasyonu belirteçleri alışılamamıştır. Çalışmamızın diğer kısıtlılığı hasta ve kontrol grubunun VKİ değerlerinin 30'un üstünde olmasıydı. MPV ve CRP gibi parametrelerin hasta ve kontrol grubunda benzer olması bu durumla ilişkili olabilir. İlaveten ikinci saat plazma glukoz değerleri her ne kadar güncel kriterlere göre normal glukoz toleransı olarak değerlendirilse de çalışma grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Bu durum insülin, HOMA – IR, beyaz küre değerlerinin hasta grubunda daha yüksek olmasına katkıda bulunabilir. Diğer taraftan literatür tarandığında oral glukoz tolerans testi sırasında izole 1.saat plazma glukoz yüksekliliği bulunan hastalarda MPV, NLO, PLO gibi belirteçler daha önce çalışılmamış ve bizim çalışmamız bu alanda yapılmış ilk çalışmadır.

## 6. SONUÇ

Standart OGTT ile izole 1. saat plazma glukozu 155 mg/dl ve üstünde olan bireylerde insülin, HOMA-IR, beyaz küre, 1. saat ile beraber 2. saat plazma glukoz değerleri normal glukoz toleransı olan bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek ve PLO anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre standart OGTT sırasında izole 1. saat yüksekliği bulunan hastaların normal glukoz toleransı olarak kabul edilmesinin doğru olmadığını ve bu konuda daha fazla hastanın daha uzun süre sonuçlarının takip edildiği prospektif dizaynda daha ileri çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.





## 7. KAYNAKLAR

1. TEMD. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2018.
2. IDF. Diabetes Atlas, 8th Edition. 2019.
3. ADA. Guideline: ADA 2019 Standards of Medical Care in Diabetes. 2019.
4. Association AD. 5. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S51-S4.
5. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
6. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
7. Group DPPR. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet*. 2009;374(9702):1677-86.
8. Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(2):140-6.
9. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5.7–6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *The Lancet*. 2011;378(9786):147-55.
10. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes care*. 2010;33(7):1665-73.
11. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9833):2279-90.
12. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006;55(5):1430-5.
13. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes care*. 2006;29(5):1130-9.
14. Festa A, D'Agostino R, Hanley AJ, Karter AJ, Saad MF, Haffner SM. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes*. 2004;53(6):1549-55.
15. Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes care*. 2003;26(3):868-74.
16. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. Implications for care. 2007;30(3):753-9.
17. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes care*. 2003;26(10):2910-4.
18. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9682):2215-21.

19. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004;53(suppl 3):S16-S21.
20. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *The Lancet*. 2009;373(9682):2215-21.
21. Sattar N, McConnachie A, Ford I, Gaw A, Cleland SJ, Forouhi NG, et al. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes*. 2007;56(4):984-91.
22. Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, Gonzales C, Haffner SM, Stern MP. Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Clinical Diabetology*. 2004;5(2):105-12.
23. Mason CC, Hanson RL, Knowler WC. Progression to type 2 diabetes characterized by moderate then rapid glucose increases. *Diabetes*. 2007;56(8):2054-61.
24. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Marcoux M, Schrier RW. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1998;21(1):72-80.
25. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes care*. 1998;21(4):518-24.
26. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes care*. 2001;24(8):1448-53.
27. Sumner C, Sheth S, Griffin J, Cornblath D, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003;60(1):108-11.
28. Thomas P. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(Supplement 2):S54-S7.
29. Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology*. 2001;57(9):1701-4.
30. Dunsmuir W, Holmes S. The aetiology and management of erectile, ejaculatory, and fertility problems in men with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1996;13(8):700-8.
31. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes*. 2002;51(3):803-7.
32. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes care*. 1992;15(7):815-9.
33. Mykkänen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes*. 1994;43(4):552-7.
34. Mogensen C. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *New England Journal of Medicine*. 1984;310(6):356-60.
35. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RK, Dryson E, Scott AJ, Wild CJ. Microalbuminuria in a middle-aged workforce: effect of hyperglycemia and ethnicity. *Diabetes care*. 1993;16(11):1485-93.
36. Pan X-R, Hu Y-H, Li G-W, Liu P-A, Bennett PH, Howard BV. Impaired glucose tolerance and its relationship to ECG-indicated coronary heart disease and risk factors among Chinese: Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes care*. 1993;16(1):150-6.
37. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for

- hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(8):1108-12.
38. Klein R, Barrett-Connor EL, Blunt BA, Wingard DL. Visual impairment and retinopathy in people with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care*. 1991;14(10):914-8.
39. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*. 2001;24(4):683-9.
40. Buysschaert M, Medina JL, Bergman M, Shah A, Lonier J. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine*. 2015;48(2):371-93.
41. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e3564.
42. Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiologic reviews*. 2011;33(1):46-62.
43. Forouhi N, Luan J, Hennings S, Wareham N. Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990–2000. *Diabetic Medicine*. 2007;24(2):200-7.
44. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes care*. 2007;30(3):753-9.
45. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;78(3):305-12.
46. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *The Lancet*. 2008;371(9626):1783-9.
47. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(18):1343-50.
48. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403.
49. Association AD. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes care*. 2005;28(4):888-94.
50. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
51. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3230-6.
52. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes care*. 2004;27(1):155-61.
53. Lonn E, Gerstein H, Sheridan P, Smith S, Diaz R, Mohan V, et al. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) and STARR Investigators. Effect of ramipril and of rosiglitazone on carotid intima-media thickness in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: STARR (STudy of Atherosclerosis with Ramipril and Rosiglitazone). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2028-35.

54. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9323):2072-7.
55. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*. 2002;51(9):2796-803.
56. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *Jama*. 2003;290(4):486-94.
57. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10077):1399-409.
58. Group DS. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. *Lancet (London, England)*. 1999;354:617-21.
59. Jagannathan R, Sevick MA, Li H, Fink D, Dankner R, Chetrit A, et al. Elevated 1-hour plasma glucose levels are associated with dysglycemia, impaired beta-cell function, and insulin sensitivity: a pilot study from a real world health care setting. *Endocrine*. 2016;52(1):172-5.
60. Mostafa SA, Davies MJ, Srinivasan BT, Carey ME, Webb D, Khunti K. Should glycated haemoglobin (HbA1c) be used to detect people with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose regulation? *Postgraduate medical journal*. 2010;86(1021):656-62.
61. Priya MM, Amutha A, Pramodkumar T, Ranjani H, Jebarani S, Gokulakrishnan K, et al.  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in normal glucose-tolerant subjects stratified by 1-hour plasma glucose values. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18(1):29-33.
62. Bergman M, Manco M, Sesti G, Dankner R, Pareek M, Jagannathan R, et al. Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose  $\geq$  155 mg/dl (8.6 mmol/L). *Diabetes research and clinical practice*. 2018.
63. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti K. International Diabetes Federation IGT/IFG Consensus Statement. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetic Medicine*. 2002;19:708-23.
64. Stern MP, Rosenthal M, Haffner SM, Hazuda HP, Franco LJ. Sex difference in the effects of sociocultural status on diabetes and cardiovascular risk factors in Mexican Americans: the San Antonio Heart Study. *American Journal of Epidemiology*. 1984;120(6):834-51.
65. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, DeFronzo RA. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2008;31(8):1650-5.
66. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes care*. 2007;30(6):1544-8.
67. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Müller G, Bergmann A, Fischer S, Bornstein S, et al. Role of glycated hemoglobin in the prediction of future risk of T2DM. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(8):2596-600.
68. Succurro E, Marini MA, Arturi F, Grembiale A, Lugara M, Andreozzi F, et al. Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):245-9.
69. Wu X, Chen H, Wang Y, Li H. The relationship between coronary risk factors and elevated 1-h postload plasma glucose levels in patients with established coronary heart disease. *Clinical Endocrinology*. 2013;78(1):67-72.

70. Paddock E, Looker HC, Piaggi P, Knowler WC, Krakoff J, Chang DC. One-Hour Plasma Glucose Compared With Two-Hour Plasma Glucose in Relation to Diabetic Retinopathy in American Indians. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1212-7.
71. Succurro E, Arturi F, Lugara M, Grembiale A, Fiorentino TV, Caruso V, et al. One-hour postload plasma glucose levels are associated with kidney dysfunction. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(11):1922-7.
72. Succurro E, Arturi F, Grembiale A, Iorio F, Fiorentino TV, Andreozzi F, et al. One-hour post-load plasma glucose levels are associated with elevated liver enzymes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2011;21(9):713-8.
73. Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, Eikelboom J, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):148-56.
74. Cole JL, Marzec UM, Gunthel CJ, Karpatkin S, Worford L, Sundell IB, et al. Ineffective platelet production in thrombocytopenic human immunodeficiency virus–infected patients. *Blood*. 1998;91(9):3239-46.
75. Bath P, Butterworth R. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1996;7(2):157-61.
76. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets: II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *The Journal of clinical investigation*. 1969;48(6):1083-7.
77. Kamath S, Blann A, Lip G. Platelet activation: assessment and quantification. *European heart journal*. 2001;22(17):1561-71.
78. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, Kislinger T, Belton O, McRedmond JP, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood*. 2004;103(6):2096-104.
79. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3378-84.
80. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Wingard DL, Cohn BA, Herman WH. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation*. 1994;89(3):991-7.
81. KARIO K, MATSUO T, NAKAO K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clinical & Laboratory Haematology*. 1992;14(4):281-7.
82. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2015;31(4):402-10.
83. Zhou Z, Chen H, Sun M, Ju H. Mean Platelet Volume and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of diabetes research*. 2018;2018.
84. GÜNGÖR AA, GÜRSOY G, GÜNGÖR F, Bayram SM, Atalay E. The relationship of mean platelet volume with retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Turkish journal of medical sciences*. 2016;46(5):1292-9.
85. Bayram SM, GÜRSOY G, GÜNGÖR AA, GÜNGÖR F, Atalay E. The relationship of mean platelet volume with microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Turkish journal of medical sciences*. 2016;46(2):251-8.
86. Tetikoğlu M, Aktas S, Sagdik HM, Tasdemir Yigitoglu S, Özcura F, editors. Mean platelet volume is associated with diabetic macular edema in patients with type-2 diabetes mellitus. *Seminars in ophthalmology*; 2017: Taylor & Francis.
87. Coban E, Bostan F, Ozdogan M. The mean platelet volume in subjects with impaired fasting glucose. *Platelets*. 2006;17(1):67-9.
88. Ozder A, Eker HH. Investigation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and in subjects with impaired fasting glucose: a cost-effective tool in

- primary health care? *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(8):2292.
89. Shimodaira M, Niwa T, Nakajima K, Kobayashi M, Hanyu N, Nakayama T. Correlation between mean platelet volume and fasting plasma glucose levels in prediabetic and normoglycemic individuals. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12:14.
  90. Coban E, Kucuktag S, Basyigit S. Platelet activation in subjects with impaired glucose tolerance. *Platelets*. 2007;18(8):591-4.
  91. Leow MK-S. Environmental origins of hypertension: phylogeny, ontogeny and epigenetics. *Hypertension Research*. 2015;38(5):299.
  92. Akhila N, Jayalakshmi L, Komala D. Study of mean platelet volume in gestational hypertension and normal pregnancy. *Horizon Rep Higher Educ*. 2015;6:366-9.
  93. Vilchez G, Lagos M, Kumar K, Argoti P. Is mean platelet volume a better biomarker in pre-eclampsia? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017;43(6):982-90.
  94. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. *International journal of clinical practice*. 2005;59(8):981-2.
  95. Tavil Y, Sen N, Yazıcı HU, Hızal F, Abacı A, Cengel A. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thrombosis research*. 2007;120(2):245-50.
  96. Khandekar M, Khurana A, Deshmukh S, Kakrani A, Katdare A, Inamdar A. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(2):146-9.
  97. Kiliçli-Çamur N, Kiliçli-Camur N, Konuralp C, Eskiser A. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Medical science monitor*. 2005;11(8):CR387-CR92.
  98. Chu H, Chen W-L, Huang C-C, Chang H-Y, Kuo H-Y, Gau C-M, et al. Diagnostic performance of mean platelet volume for patients with acute coronary syndrome visiting an emergency department with acute chest pain: the Chinese scenario. *Emergency Medicine Journal*. 2011;28(7):569-74.
  99. Cameron H, Phillips R, Ibbotson R, Carson P. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6390):449-51.
  100. ŞENARAN H, İleri M, Altınbaş A, Koşar A, Yetkin E, ÖZTÜRK M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clinical cardiology*. 2001;24(5):405-8.
  101. Martin J, Bath PW, Burr M. Mean platelet volume and myocardial infarction. *The Lancet*. 1992;339(8799):1000-1.
  102. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke*. 2004;35(7):1688-91.
  103. Xu XF, Jiang FL, Ou MJ, Zhang ZH. The association between mean platelet volume and chronic atrial fibrillation and the presence of thrombotic events. *Biomedical reports*. 2015;3(3):388-94.
  104. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35(3):622-6.
  105. Araz O, Albez FS, Ucar EY, Kerget B, Yılmaz N, Akgun M. Predictive Value of Mean Platelet Volume for Pulmonary Embolism Recurrence. *Lung*. 2017;195(4):497-502.
  106. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Xanthoudaki M, Goula T, Froudarakis M, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of comorbidities. *Angiology*. 2013;64(7):535-9.
  107. İcli A, Aksoy F, Nar G, Kaymaz H, Alpay MF, Nar R, et al. Increased mean platelet volume in familial hypercholesterolemia. *Angiology*. 2016;67(2):146-50.

108. Shah B, Valdes V, Nardi MA, Hu L, Schrem E, Berger JS. Mean platelet volume reproducibility and association with platelet activity and anti-platelet therapy. *Platelets*. 2014;25(3):188-92.
109. De Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, Nolan JJ, Gabriel R, Bobbioni-Harsch E, et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1295-301.
110. Garcia C, Feve B, Ferre P, Halimi S, Baizri H, Bordier L, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes & metabolism*. 2010;36(5):327-38.
111. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2003;285(3):E527-E33.
112. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017;11:S127-S31.
113. Liu S, Zheng H, Zhu X, Mao F, Zhang S, Shi H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;130:90-7.
114. Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, Dubey T, Qureshi Z. Study of neutrophil-lymphocyte ratio as novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2017;21(3):387.
115. Ulu SM, Dogan M, Ahsen A, Altug A, Demir K, Acartürk G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes technology & therapeutics*. 2013;15(11):942-7.
116. Chamorro Á, Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke*. 2006;37(2):291-3.
117. Worthmann H, Tryc A, Deb M, Goldbecker A, Ma Y, Tountopoulou A, et al. Linking infection and inflammation in acute ischemic stroke. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1207(1):116-22.
118. Xue J, Huang W, Chen X, Li Q, Cai Z, Yu T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in acute ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(3):650-7.
119. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2013;11(1):55-9.
120. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-4.
121. Bruins P, Velthuis Ht, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, Van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96(10):3542-8.
122. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology*. 2010;105(2):186-91.
123. Shao Q, Chen K, Rha S-W, Lim H-E, Li G, Liu T. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Archives of medical research*. 2015;46(3):199-206.

124. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, Maroni L, Marino F, Squizzato A, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;106(10):591-9.
125. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*. 2008;102(6):653-7.
126. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *The American journal of cardiology*. 2011;107(3):433-8.
127. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015;105(6):606-13.
128. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99.
129. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer treatment reviews*. 2013;39(5):534-40.
130. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88(1):218-30.
131. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(6).
132. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Frontiers in immunology*. 2015;6:98.
133. Inaoka K, Kanda M, Uda H, Tanaka Y, Tanaka C, Kobayashi D, et al. Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2-4 gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(14):2519.
134. Wagner DD. New links between inflammation and thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(7):1321-4.
135. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(7):610-8.
136. Jain S, Harris J, Ware J. Platelets: linking hemostasis and cancer. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(12):2362-7.
137. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Männel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer research*. 1999;59(6):1295-300.
138. Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *International journal of cancer*. 2012;130(12):2747-60.
139. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2014.
140. Meng X, Wei G, Chang Q, Peng R, Shi G, Zheng P, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2016;45:72-7.
141. Wu Y, Wu H, Mueller C, Gibson CM, Murphy S, Shi Y, et al. Baseline platelet count and clinical outcome in acute coronary syndrome. *Circulation Journal*. 2012;76(3):704-11.
142. Ugur M, Gul M, Bozbay M, Cicek G, Uyarel H, Koroglu B, et al. The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the clinical outcomes in ST elevation myocardial



- infarction underwent primary coronary intervention. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2014;25(8):806-11.
143. Li H, Zhou Y, Ma Y, Han S, Zhou L. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2017;75(7):666-73.
144. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6. *Diabetes research and clinical practice*. 2005;69(1):29-35.
145. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, Panova-Noeva M, Schulz A, Laubert-Reh D, et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1356-64.
146. Maschirow L, Khalaf K, Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes--Biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening. *Clinical biochemistry*. 2015;48(9):581-5.
147. Wang Z, Shen XH, Feng WM, Ye GF, Qiu W, Li B. Analysis of Inflammatory Mediators in Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res*. 2016;2016:7965317.
148. Johnson JL, Duick DS, Chui MA, Aldasouqi SA. Identifying prediabetes using fasting insulin levels. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2010;16(1):47-52.
149. Bardini G, Dicembrini I, Cresci B, Rotella CM. Inflammation markers and metabolic characteristics of subjects with 1-h plasma glucose levels. *Diabetes Care*. 2010;33(2):411-3.
150. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(2):455-61.
151. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz D, Miles J, Yudkin J, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(12):4196-200.
152. Fernandez-Real J-M, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3):1154-9.
153. Ciocca DR, Vargas Roig LM. Estrogen receptors in human nontarget tissues: biological and clinical implications. *Endocrine Reviews*. 1995;16(1):35-62.

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		75 gramlık OGTT'de 1.saat kan glukozunun izole olarak(0 ve 2.saat kan glukozları normal) 155 mg/dl ve üstünde olması ile mean platelet volume (MPV), platelet lenfosit oranı ve nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAHŞİHAN/KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 10/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Aşkın GÜNGÜNEŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları - Endokrinoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	75 gramlık OGTT'de 1.saat kan glukozunun izole olarak(0 ve 2.saat kan glukozları normal) 155 mg/dl ve üstünde olması ile mean platelet volume (MPV), platelet lenfosit oranı ve nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Ekim 2018	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Ekim 2018	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	Ekim 2018	01	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No:15/36</b>	<b>Tarih: 02.10.2018</b>					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	<b>Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ</b>

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ	Göğüs Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Figen ÇOŞKUN	Acil Tıp	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hakan BOYUNAĞA	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. M. Faik ÖZVEREN	Beyin ve Sinir Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gülten KARACA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		75 gramlık OGTT'de 1.saat kan glukozunun izole olarak(0 ve 2.saat kan glukozları normal) 155 mg/dl ve üstünde olması ile mean platelet volume (MPV), platelet lenfosit oranı ve nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki,							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Prof..Dr. Aslı Fahriye CEYLAN IŞIK	Tıbbi Farmakoloji	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK	KBB	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doktor Öğretim Üyesi Faruk Metin ÇOMU	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doktor Öğretim Üyesi Faruk PEHLİVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yakup DOĞAN	Fakülte Sekreteri	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Mehmet Savaş EKİCİ  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



Evrak Tarih ve Sayısı: 20/03/2019-E.10598



T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 60821397-299-  
Konu : Tez Çalışmasında isim değişikliği hk.

Sayın Doç.Dr. Aşkın GÜNGÜNEŞ  
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 02.10.2018 tarihli ve 15/36 Karar Numarası ile alınan "75 gramlık OGTT'de 1.saat kan glukozunun izole olarak(0 ve 2.saat kan glukozları normal) 155 mg/dl ve üstünde olması ile mean platelet volume (MPV), platelet lenfosit oranı ve nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki" isimli tez çalışmasının adının "Standart oral glukoz tolerans testi ile izole birinci saat plazma glukozu yüksek olan bireylerde mean platelet volume (BPV), nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO)" olarak değiştirilmesi talebiniz 19.03.2019 tarihli ve 2019/06 nolu toplantıda değerlendirilmiş ve 06/05 sayılı kararı ile uygun görülmüştür.

Bilgilerini rica ederim.

**e-imzalıdır**  
Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN  
Etik Kurulu Başkanı