



**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREDİYABETİK HASTA POPÜLASYONUNDA RETİNOPATİ VE
NEFROPATİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat Can Güney

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Füsün Saygılı

İZMİR/2019



**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PREDİYABETİK HASTA POPÜLASYONUNDA RETİNOPATİ VE
NEFROPATİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat Can Güney

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Füsün Saygılı

İZMİR/2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, değerli bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan; sabrını, yardımını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, öğrencisi olmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Füsun Saygılı'ya;

Tez sürecimde her anlamda yanımda olan, desteğini ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir'e, Prof. Dr. Şevki Çetinkalp'e ve tüm Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı hocalarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi, deneyim ve sevgileriyle meslek hayatıma değer katan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek olmak üzere tüm hocalarıma;

Tez sürecimin planlanması ve yönetilmesinde sonsuz yardımları dokunan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Filiz Afrashi'ye;

Tez çalışmamda büyük emekleri olan ve üniversite yıllarımdan beri tanıdığım sevgili arkadaşım Dr. Yiğit Çay'a;

Bu süreçte sonsuz yardımları dokunan teknisyenlerimiz Nazlı Akgül, Arzu Demir Dolu'ya ve bilgi işlem sorumlularımız Ayşe Tuzakçı ve Gülizar Şeker'e;

Tez sürecinde, verileri toplamamda bana en çok desteği veren Dr. Elvan Seher Taşöz başta olmak üzere birlikte çalışma fırsatı yakaladığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık sürecimi güzelleştiren ve varlıklarıyla bana mutluluk veren Dr. Sadettin Dolar'a, Dr. Cemre Engin'e, Dr. Zeynep Fetullahoğlu'na, Dr. Fırat Çağlar Çelik'e, Dr. Cem Balta'ya ve Doç. Dr. Devrim Bozkurt'a;

Hayatımın her anında varlığıyla bana huzur ve mutluluk veren, sevgisini ve desteğini her zaman en güzel şekilde hissettiğim sevgili eşim Uzm. Dt. Esin Güney'e ve onunla birlikte hayatıma giren sevgili ailem Prof. Dr. Belgin Efe'ye, Nazif Efe'ye ve Erinç Efe'ye;

Hayatımın her anını onlara layık olabilmek geçirdiğim, sevgi ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim canım annem Nuray Güney'e, canım babam Prof. Dr. Engin Güney'e ve biricik kardeşim İpek Güney'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR LİSTESİ	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. DİABETES MELLİTUS	4
2.1.1. DM Tanımı.....	4
2.1.2. DM Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. DM Tanısı.....	5
2.1.4. DM Sınıflandırması	5
2.1.5. Diyabetin Komplikasyonları.....	6
2.1.6. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	6
2.1.6.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	7
2.1.6.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	8
2.1.6.2.1. Diyabetik Nöropati	8
2.1.6.2.3. Diyabetik Retinopati	9
2.1.6.2.4. Diyabetik Nefropati	16
2.2. PREDİYABET	20
2.2.1. Prediyabet Tanımı ve Tanısı	20
2.2.2. Prediyabet Epidemiyolojisi	20
2.2.3. Prediyabet Risk Faktörleri	21
2.2.4. Prediyabetin Klinik Önemi	21
2.2.4.1 Prediyabet ve Tip 2 DM riski	22
2.2.4.2. Prediyabet ve Kardiyovasküler Risk Artışı	23
2.2.4.3. Prediyabet ve Retinopati	24
2.2.4.4. Prediyabet ve Nefropati	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	40

6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes mellitus ve diğler glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri.....	5
Tablo 2. Diyabetin Komplikasyonları	6
Tablo 3. Erişkin diyabetik bireylerde diyabetik nefropati değlerlendirmesi	18
Tablo 4. Diyabetik Nefropati Evreleri	19
Tablo 5. Prediyabet Tanı Kriterleri	20
Tablo 6. Prediyabet Risk Faktörleri	21
Tablo 7. Prediyabet ile ilişkili klinik durumlar	22
Tablo 8. Prediyabet Alt Tiplerine Göre Olguların Demografik Özellikleri	29
Tablo 9. Prediyabet Alt Tiplerine Göre Risk Faktörlerinin Dağılımı	30
Tablo 10. Prediyabet Alt Tiplerine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	31
Tablo 11. Prediyabet Alt Tiplerine Göre Retinopati, Nefropati ve Total Komplikasyon Oranları	32
Tablo 12. Retinopati Varlığına Göre Demografik Verilerin Kıyaslanması	33
Tablo 13. Retinopati Varlığına Göre Prediyabet Risk Faktörlerinin Kıyaslanması	33
Tablo 14. Retinopati Varlığına Göre Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması	34
Tablo 15. Nefropati Varlığına Göre Demografik Verilerin Kıyaslanması	35
Tablo 16. Nefropati Varlığına Göre Prediyabet Risk Faktörlerinin Kıyaslanması	36
Tablo 17. Nefropati Varlığına Göre Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması	37
Tablo 18. Retinopati ve Nefropati İlişkisi	37
Tablo 19. Vasküler hastalık öyküsü ile bazı parametrelerin karşılaştırılması	38
Tablo 20. Ek FFA Bulguları	38
Tablo 21. Kol-retina Zamanında Uzama ile Diyabetik Retinopati İlişkisi	39
Tablo 22. Arter-ven basısı ile Hiperlipidemi ve Hipertansiyon İlişkisi	39
Tablo 23. Ortalama FAZ alanının Bazı Parametrelerle İlişkisi	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Diyabetik Retinopatinin Çeşitli Evreleri	13
Şekil 2. Diyabetik retinopati patogenezi	14
Şekil 3. Diyabetik nefropati patogenezi	17



KISALTMALAR LİSTESİ

DM	Diabetes Mellitus
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
APG	Açlık Plazma Glukozu
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
HCO₃	Sodyum Bikarbonat
HHD	Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KAH	Koroner Arter Hastalığı
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
HT	Hipertansiyon
HPL	Hiperlipidemi
AKS	Akut Koroner Sendrom
PAH	Periferik Arter Hastalığı
DSP	Distal Simetrik Polinöropati
DR	Diyabetik Retinopati
NPDR	Non-proliferatif Diyabetik Retinopati
DMÖ	Diyabetik Maküla Ödemi
TG	Trigliserid
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
İRMA	İntraretinal Mikrovasküler Anormallik
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
FFA	Fundus Flöresein Anjiyografi
OKT	Optik Koherens Tomografi
DNP	Diyabetik Nefropati
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği

ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti
TEMED	Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
IDF	Dünya Diyabet Federasyonu
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokörü
KB	Kan Basıncı
YTD	Yaşam Tarzı Değişikliği
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus



ÖZET

Giriş ve Amaç: Prediyabet; plazma glukoz düzeyinin normalden yüksek olduğu, ancak diyabet tanı sınırlarına ulaşmadığı durumlar için kullanılan klinik bir terimdir. Prediyabetin daha önce yapılan gözlemsel çalışmalarda artmış kardiyovasküler risk, mortalite ve diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bazı çalışmalarda, prediyabetik bireylerde mikrovasküler komplikasyon sıklığının da artmış olduğu gösterilmiştir. Diyabetik retinopati dünyada en önemli önlenebilir körlük nedenlerinden biri ve diyabetin en sık görülen tedavi edilebilir mikrovasküler kronik komplikasyonudur. Diyabetik nefropati tüm dünyada KBY nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının prediyabet evresinde tanınıp tedavi edilmesiyle, gelecekte gelişebilecek KBY ve körlük gibi komplikasyonların önlenmesinin sağlanacağı öngörülmektedir. Bu sebeple öncelikle prediyabetik popülasyonda retinopati ve nefropati sıklığını bilmek önemli olacaktır. Türkiye'de bu konuda fikir verebilecek bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2019 – Eylül 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve Biyokimya Anabilim Dalı hasta veri tabanında OGTT ve serum kreatinin sonuçları bulunan kişiler arasından prediyabet tanı kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 30 BAG, 30 BGT, 30 BAG+BGT mevcut hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, prediyabet risk faktörleri (bilinen hipertansiyon, hiperlipidemi, psikiyatrik hastalık, gestasyonel diyabet veya iri bebek doğurma öyküsü, koroner, periferik veya serebral vasküler hastalık ve ailede diabetes mellitus varlığı öyküsü) bilgileri alındı. Boy, vücut ağırlığı ve bel çevresi ölçüldü. Hastalardan sabah alınan ilk idrar örneğinde spot idrarda mikroalbumin/kreatinin oranına bakıldı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda detaylı göz muayenesi gerçekleştirildi ve uygun görülen 86 hastaya fundus floresein anjiyografi (FFA) çekildi. FFA'da mikroanevrizma ve/veya periferik/maküler iskemi ve/veya vasküler sızıntı saptanan hastalarda retinopati mevcut kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 86 hastanın 16'sında (%18,6) FFA bulgularına göre çok hafif düzeyde non-proliferatif retinopati saptandı. 86 hastanın 13'ünde (%15,1) nefropati saptandı. Toplamda retinopati veya nefropati saptanan 25 hasta mevcuttu (%29,1). Prediyabet alt tiplerine göre retinopati dağılımı incelendiğinde BAG grubunda %14,3, BGT grubunda %13,8, BAG+BGT grubunda %27,6 olarak bulundu. Nefropati oranı BAG grubunda %10,7, BGT grubunda %13,8, BAG+BGT grubunda ise %20,7 olarak saptandı. Total komplikasyon oranı ise BAG grubunda %21,4, BGT grubunda %27,6 BAG+BGT grubunda %37,9 olarak bulundu. Gruplar arası bu farklar istatistiksel olarak anlamlı

bulunmadı. Çalışmamızda diyabetik retinopatinin; yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı, serum ürik asit düzeyi, e-GFR ve anti-hiperlipidemik ilaç kullanımı ile anlamlı ilişkisi tespit edildi. Diyabetik nefropati ile sistolik kan basıncı, serum ürik asit seviyesi ve e-GFR düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı. Bilinen vasküler (koroner, serebral veya periferik) hastalık varlığı ile hem retinopati, hem de nefropati arasında anlamlı ilişki tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda prediyabetiklerde hem retinopati, hem de nefropati sıklığının beklenenden daha yüksek olabileceği ortaya konulmuştur (%18,6 vs %15,1). Kombine bozukluk (BAG+BGT) grubunda en fazla olmak üzere tüm prediyabet alt tiplerinde yüksek komplikasyon oranları gösterilmiştir. Ayrıca prediyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında ilişki olabileceği tanımlanmıştır. Son çalışmalar ışığında prediyabetiklerde yalnızca makrovasküler komplikasyonların değil; mikrovasküler komplikasyonların da eski bilinen oranlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu sebeple bu konudaki çalışmalar arttıkça tarama ve tedavi konusunda yaklaşımların değişme ihtimali mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: diyabet, prediyabet, retinopati, nefropati, fundus flöresein anjiyografi, mikrovasküler komplikasyonlar

ABSTRACT

Aim and purpose: Prediabetes is a condition which plasma glucose levels are higher than normal but do not reach the level of diabetes diagnose standards. Previous observational studies have shown that prediabetes is associated with increased cardiovascular risk, mortality and development of diabetes. In some studies, it has been shown that the frequency of microvascular complications is increased in prediabetic individuals. Diabetic retinopathy is one of the most important preventable causes of blindness in the world and the most common treatable microvascular chronic complication of diabetes. Diabetic nephropathy is the leading cause of CRF worldwide. Diagnosis and treatment of microvascular complications of diabetes in the prediabetes stage is expected to prevent future complications such as CRF and blindness. Therefore, it will be important to know the incidence of retinopathy and nephropathy in the prediabetic population. A study on this issue in Turkey is not yet available in the literature.

Material and method: We selected, 30 IFG, 30 IGT and 30 IFG+IGT prediabetic patients, who admitted to Ege University Medicine Faculty between January 2019 – September 2019 and who has the results of OGTT and serum creatinin levels in the database of Department of Biochemistry. The information of age, gender, smoking status and presence of prediabetes risk factors (known hypertension, hyperlipidemia, psychiatric disease, gestational diabetes or history of giving birth to a large baby, history of coronary, peripheral or cerebral vascular disease and family history of diabetes mellitus) were obtained from patients. Height, body weight and waist circumference were measured. Microalbumin/creatinine ratio in spot urine was examined in the first urine sample taken in the morning. Detailed eye examination performed in Ege University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology and fundus fluorescein angiography (FFA) was performed in 86 eligible patients.

Results: Of the 86 patients included in our study, 16 (18.6%) had very mild non-proliferative retinopathy according to FFA findings. Nephropathy was detected in 13 of 86 patients (15.1%). There were 25 patients (29.1%) with retinopathy or nephropathy. The distribution of retinopathy according to prediabetes subtypes was found to be 14.3% in the IFG group, 13.8% in the IGT group, and 27.6% in the IFG+IGT group. The rate of nephropathy was 10.7% in the IFG group, 13.8% in the IGT group, and 20.7% in the IFG+IGT group. Total complication rate was found to be 21.4% in IFG group, 27.6% in IGT group and 37.9% in IFG+IGT group. These differences between the groups were not statistically significant. In our study, diabetic retinopathy was found to be significantly associated with age, systolic and diastolic blood pressure, serum uric acid level, e-GFR and

anti-hyperlipidemic drug use. A significant relationship was found between diabetic nephropathy and systolic blood pressure, serum uric acid level and e-GFR level. There was a significant relationship between the presence of known vascular (coronary, cerebral or peripheral) disease and both retinopathy and nephropathy.

Conclusion: In our study, both the incidence of retinopathy and nephropathy may be higher than expected in prediabetic patients (%18,6 vs %15,1). High complication rates have been shown in all prediabetes subtypes, most commonly in the combined disorder (IFG + IGT) group. In addition, it has been described that there may be a relationship between macrovascular complications and microvascular complications in prediabetic patients. In the light of recent studies, it is seen that not only macrovascular complications but also microvascular complications are higher in prediabetic patients compared to the previous known rates. Therefore, as studies on this subject increase, there is a possibility that approaches about screening and treatment will change.

Keywords: diabetes, prediabetes, retinopathy, nephropathy, fundus fluorescein angiography, microvascular complications

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, akut ve kronik komplikasyonların eşlik ettiği, devamlı tıbbi bakım gerektiren, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur [1].Günümüzde diyabet, sıklığı ve yarattığı komplikasyonlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Prediyabet; plazma glukoz düzeyinin normalden yüksek olduğu, ancak diyabet tanı sınırlarına ulaşmadığı durumlar için kullanılan klinik bir terimdir. Prediyabet; bozulmuş açlık glikozu (BAG), bozulmuş glikoz toleransı (BGT) ve kombine (BAG veBGT) olmak üzere 3 alt gruptan oluşmaktadır. Diyabet İşbirliği Topluluğu'nun 2017 yılında yayınladığı Ulusal Diyabet İstatistik Raporu'na göre ABD'de nüfusun %33,9'u prediyabetiktir [2]. Ülkemizde bu konuda yapılan en kapsamlı epidemiyolojik araştırmalardan biri olan ve 2002'de yayımlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) verilerine göre Türkiye'de prediyabet prevalansı %6.7 iken, on yıl sonra tekrarlanan TURDEP 2 araştırmasında bu oranın %30.4'e yükseldiği saptanmıştır [3, 4]. Prediyabetin daha önce yapılan gözlemsel çalışmalarda artmış kardiyovasküler risk, mortaliteve diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [5, 6]. Bazı gözlemsel çalışmalarda prediyabetik bireylerde mikrovasküler komplikasyon sıklığının da artmış olduğu gösterilmiştir.

Diyabetik hastaların yaklaşık %25'inde herhangi bir derecede diyabetik retinopati (DR) görülebilmektedir. Zhang ve arkadaşları 2005-2008 yılları arasında 5371 hastada yaptıkları çalışmada diyabetik retinopati oranını %28,5 olarak saptamışlardır [7]. Taş ve arkadaşları, Türk popülasyonunda 2362 hastada yaptıkları çalışmada bu oranı %30.5 olarak saptamışlardır [8]. Çin'de 2016 yılında 2216 T2DM'li hasta ile yapılan çalışmada diyabetik retinopatiye bağlı körlük oranı %9.8 olarak saptanmıştır [9]. Diyabetik retinopati dünyada en önemli önlenebilir körlük nedenlerinden biri ve diyabetin en sık görülen tedavi edilebilir mikrovasküler kronik komplikasyonudur. Bu sebeple erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir.

Prediyabetik hastalarda da retinopati sıklığının artmış olduğuna dair az da olsa çalışmalar mevcuttur. Bozulmuş glukoz toleransı olan 68 Pima yerlisinde yapılan çalışmada %12 oranında non-proliferatif düzeyde retinopati saptanmıştır [10]. 2007'de bozulmuş açlık glukozu mevcut 154 hastada yapılmış olan NANCY-Eye çalışmasında diyabetik retinopati oranı %10 olarak bulunmuştur [11]. Çin'de 2012 yılında 110 prediyabetik hastada yapılan çalışmada, fundus floresein anjiyografi yönteminin kullanılması ile %20.91 oranında non-proliferatif diyabetik retinopati gözleendiği bildirilmiştir [12]. Türkiye'de bu konuda fikir verebilecek bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır.

Prediyabetin değişik alt gruplarında yapılan çalışmalarda (BAG, BGT veya ikisinin bir arada bulunduğu durumlar) retinopati sıklığı değişkenlik göstermektedir. 2007 yılında R. Kawasaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik retinopati oranı bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda %10,3, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda %14,6 olarak bulunmuş ve bozulmuş glukoz toleransının retinopati için daha önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [13]. Inter99 çalışmasında ise prediyabet alt grupları arasında retinopati sıklığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [14]. 1999 yılında yapılmış olan Funagata alışması bozulmuş glukoz toleransının, bozulmuş açlık glukozuna göre kardiyovasküler hastalıkla daha çok ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [15]. Literatürde prediyabet alt gruplarının mikrovasküler komplikasyonlar açısından ayrı ayrı incelendiği çok az sayıda çalışma vardır. Prediyabetin alt grupları arasında retinopati ve nefropati sıklığında farklılık saptanması durumunda daha sık görülen gruptaki hastalara özel önlemler planlamak mümkün olabilir.

Diyabetik nefropati diyabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY); sık görülen, morbidite ve mortalite oranları yüksek olan, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, sağlık bütçelerine büyük yük getiren, farkındalığı ve erken tanısı düşük olan, buna karşın erken tanı konulduğunda önlenebilen veya ileri evrelere seyri yavaşlatılabilen bir hastalıktır. KBY nedenleri arasında diyabetik nefropati ilk sırada yer almaktadır. ABD’de düzenli diyaliz tedavisine giren hastaların yaklaşık %40’ını diyabete bağlı son dönem böbrek yetmezliği hastaları oluşturmaktadır. Ülkemizde de Süleymanlar ve arkadaşlarının yaptığı CREDIT alışması dahilinde KBY'nin en sık sebebi diyabetik nefropati olarak bilinmektedir [16]. Prediyabet, diyabetik KBY için major bir risk faktörüdür. Prediyabetin KBY gelişimi için nedensel bir faktör olabileceği düşünülmektedir [17]. Prediyabetin her ne kadar diyabete ilerlemeyen popülasyonda KBY’yi predikte edip etmediği bilinmese de; geleneksel tedavilerin diyabetik KBY ve bununla ilişkili kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada yetersiz kaldığı dikkate alınırsa, hastalığı tedavi etmektense olguların prediyabetik evrelerden itibaren böbrek hasarı açısından değerlendirilmesi ve nefropatiyi önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması akla yatkın görünmektedir.

SGK tarafından açıklanan 2012 yılına ait toplam sağlık harcamaları incelendiğinde diyabetin %23 ile sağlık harcamaları içinde büyük bir orana sahip olduğu görülmektedir. Diyabete yapılan toplam harcamanın %73’ünün diyabete ilişkin komplikasyonlardan oluştuğu ortaya çıkmıştır.

Tip 2 diyabet tanısı konulduğunda hastaların yaklaşık %10-40’ında komplikasyonlar mevcuttur. Bu durum bizlere prediyabetin sessiz bir evre olmadığını, diyabetin taşıdığı sağlık

risklerini taşımakta olduğunu düşündürmektedir. Bu dönem mikrovasküler ve makrovasküler hastalıkların gelişimi için risk taşımaktadır. Ancak bu konudaki bilgiler yetersizdir.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının prediyabet evresinde tanınıp tedavi edilmesiyle, gelecekte gelişebilecek KBY ve körlük gibi komplikasyonların önlenmesinin sağlanacağı öngörülmektedir. Bu da ülkemizdeki sağlık giderlerinin azalmasına katkıda bulunacaktır. Bu sebeple öncelikle prediyabetik popülasyonda retinopati ve nefropati sıklığını bilmek önemli olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı

"Diabetes" eski Yunanca'da aşırı idrara çıkmayı betimleyen "sifon" anlamına gelmektedir."Mellitus" ise Latince ve eski Yunanca'da "bal" anlamına gelen "mellis" kelimesinden türetilmiştir. Diabetes mellitus (DM), insülin hormon salınımının ve/veya insülin etkisinin tam veya kısmi azlığı sonucu gelişen, akut ve kronik komplikasyonların eşlik ettiği geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur [1].

2.1.2 DM Epidemiyolojisi

DM dünyadaki en önemli ve en sık görülen hastalıklardan biridir. IDF 2017 verilerine göre 20-79 yaş arası diyabetik birey sayısı 425 milyon kişiye; bu sayının 2045 yılında 629 milyona ulaşması beklenmektedir. IDF 2017 Diyabet Atlasına göre; Türkiye, yaşa göre düzeltilmiş diyabet prevalansında %12,1 ile Avrupa ülkeleri arasında birinci sırada yer alırken; 6,7 (6-8) milyon diyabetik bireyle, Avrupa'da Almanya ve Rusya'dan sonra sayısal olarak en çok diyabetlinin yaşadığı ülkedir. 2045 yılında bu rakamın yaklaşık 11.2 milyona ulaşması ve Avrupa ülkeleri arasında sayıca da en çok diyabetik bireyin Türkiye'de olacağı öngörülmektedir [18].

1997-1998 yılları arasında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Prevalans-I çalışması (TURDEP-I)'de Türk erişkin toplumunda DM sıklığı %7,2 olarak saptanmıştır [3]. Bu oranın 2010 yılında tekrarlanan TURDEP-II çalışmasında %13,7'ye ulaştığı görülmüştür [4]. Bu çalışmalar tüm dünyadaki gibi ülkemizde de diyabetin giderek daha önemli bir sağlık sorunu haline geldiğini göstermiştir. DM prevalansının hızlı artışının başlıca sebeplerinin; obezite, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, yaşam süresinin uzaması ve fiziksel inaktivite olduğu düşünülmektedir.

2.1.3. Tanı

Diyabet ve diğer glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir [1].

Tablo 1. Diabetes mellitus ve diğer glukoz metabolizma bozukluklarının tanı kriterleri

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM riski yüksek
APG (≥ 8 saat açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100 - 125 mg/dl	< 100 mg/dl	100 - 125 mg/dl	-
OGTT 2. saat PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140 - 199 mg/dl	140 - 199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c %	≥ 6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	5.7 – 6.4 (39 - 47 mmol/mol)

(OGTT: oral glukoz tolerans testi, APG: açlık plazma glukozu, BAG: bozulmuş açlık glukozu, BGT: bozulmuş glukoz toleransı, HbA1c: glikolize hemoglobin)

2.1.4. Sınıflama

ADA 2019 raporuna göre diyabet dört ana grupta sınıflandırılabilir [19]:

1. Tip 1 diyabet (Beta-hücre yıkımı sebebiyle mutlak insülin eksikliği ile seyreder),
2. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde progresif insülin sekresyon bozukluğu ile karakterizedir),
3. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (İlk kez gebelik esnasında tanı konan ve gebelik süresince devam eden hiperglisemi durumudur.)
4. Diğer spesifik diyabet formları; ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi), Beta-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (yenidoğan diyabeti ve MODY türleri), kimyasal veya ilaç kaynaklı diyabet (glukokortikoide sekonder veya tiazid grubu diüretik ilişkili vb.), infeksiyonlara sekonder (CMV, koksakiB gibi), genetik sendromlar (Down sendromu, Turner sendromu vb), ve diğer endokrinopatiler (Akromegali, Cushing sendromu gibi)

2.1.5. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2. Diyabetin Komplikasyonları

AKUT	KRONİK
✓ Hipoglisemi	✓ Makrovasküler komplikasyonlar
✓ Diyabetik Ketoasidoz	
✓ Hiperosmolar Hiperglisemik Durum	✓ Mikrovasküler Komplikasyonlar
✓ Laktik Asidoz	

2.1.6. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabet ilişkili kronik komplikasyonlar birçok organ sistemini etkileyebilir ve diyabete bağlı morbidite ve mortalitenin büyük bir kısmından sorumludur. ABD verilerine göre yeni gelişen körlük, böbrek yetmezliği ve non-travmatik alt ekstremitte amputasyonunun en sık sebebi DM'dir [29]. Tüm diyabetiklerde komplikasyon gelişimi gözlenmemekle beraber, hastaların yaklaşık olarak %20'sinde, iki veya daha fazla komplikasyon gelişmektedir [30]. Diyabetin kronik komplikasyonları vasküler ve non-vasküler komplikasyonlar başlıkları altında incelenir. Vasküler komplikasyonlar; mikrovasküler (nöropati, retinopati ve nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı) olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar diyabete özgüdür, makrovasküler komplikasyonlar ise diyabetik olmayanlara benzer olsa da diyabetli bireylerde daha sık görülür. Non-vasküler komplikasyonlar ise; deri değişiklikleri, gastroparezi, üropati ve seksüel disfonksiyon gibi problemleri içermektedir. Neyse ki, diyabetle ilişkili komplikasyonların çoğu erken teşhis, agresif glisemik kontrol ve komplikasyon risklerini en aza indirme çabalarıyla önlenabilir veya geciktirilebilir [31].

Vasküler komplikasyonlardan, hipergliseminin sebep olduğu oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır. Oksidatif stres artışında etkili ana mekanizmalar; artmış polyol yolağı, protein kinaz C aktivasyonu, artmış ileriglikozilasyon son ürünleri ve artmış hekzozamin yolağıdır.

2.1.6.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik kardiyomiyopati ve diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati şeklinde izlenebilir. Tip 2 diyabetiklerde, koroner arter hastalığı riski diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler komplikasyonlar nedeni ile kaybedilir [1]. Makrovasküler değişikliklerin başlangıcında ateroskleroz yer alır. DM'li hastalarda ateroskleroz; hipergliseminin yanı sıra eşlik eden hiperlipidemi (HPL), obezite ve hipertansiyon (HT) nedeni ile daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha hızlı progresyon gösterir ve daha yaygındır [32]. Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun gelişmesinde ilk basamaktır ve kalp hastalıklarının patolojisinde çok önemli bir rol oynar. İnsülin rezistansı kardiyovasküler risk artışında önemli bir yer tutar [33]. Daha çok postprandiyal hiperglisemi olmak üzere hiperglisemi ise; polyol yolunda meydana gelen değişimler, glikolize son ürünlerde artış ve protein kinaz C aktivasyonu gibi mekanizmalar ile kardiyovasküler mortaliteyi bağımsız bir risk faktörü olarak artırmaktadır [34].

Haffner ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı bir çalışmada; önceden miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü olmayan tip 2 diyabetli hastalarda 7 yıllık Mİ insidansı, önceden KAH öyküsü olup da diyabetik olmayan hastalardaki 7 yıllık Mİ insidansına eşit ve hatta daha fazla saptanmıştır [35]. Bu sonuçlar ışığında DM, kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.

Diyabetli hastalarda gelişen otonom ve duysal nöropatlilere bağlı olarak, akut koroner sendrom (AKS) gelişen hastalarda semptomlar daha az veya atipik olabilmektedir ve bu sebeple sessiz miyokard iskemisi gelişme sıklığı yüksektir [36]. Bu durumun akılda tutulması diyabetik hastalarda Mİ tanısının atlanmaması için önemlidir.

2.1.6.1.2. Serebrovasküler Hastalık

DM; serebrovasküler hastalık risk faktörleri arasında hipertansiyondan sonra en sık karşılaşılan faktörlerden biridir. Vücutta çeşitli damarlarda patolojik değişikliklere neden olabilen DM'de, beyin damarlarının doğrudan etkilenmesi sonucunda inme meydana gelebilir. Diyabetli hastalarda iskemik inme, hemorajik inmeden daha çok görülmektedir. DM'de iskemik inme riski yaklaşık 2-6 kat artmıştır. Diyabetli bireylerin yaklaşık %25'i inme ve

ilişkili komplikasyonlardan ölmektedirler. Akut inme fazındaki hiperglisemi, hem iskemik hem de hemorajik inmelerdeki kötü sonuçlarla ilişkilidir [37, 38].

2.1.6.1.3. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH), alt ekstremitelerde meydana gelen aterosklerotik plakların darlığa sebep olarak dolaşım hızını azaltması sebebi ile ülserlere ve gangrenöz yaralara neden olabilen ve buna sekonder olarak amputasyon ile sonuçlanabilen bir komplikasyondur. Framingham çalışmasında; semptomatik PAH hastalarının %20'sinde diyabet mevcut olduğu görülmüştür. Diyabet ve sigara birlikteliği PAH için yüksek risk oluşturmaktadır. Diyabete daha özgü olan periferik arter hastalığı küçük ve orta arterleri tutan, tıkaçıcı arterittir [39]. PAH diyabetik ayağa yol açarak alt ekstremitte amputasyonu için önemli risk faktörü olması sebebi ile önemlidir.

2.1.6.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.2.1. Diyabetik Nöropati

Nöropati, en sık görülen diyabetik mikrovasküler komplikasyondur. Diyabetik nöropati; anatomik dağılıma göre (proksimal ya da distal vb), klinik seyire göre (akut-subakut-kronik), bazı karakteristik özelliklerine göre (duysal, motor veya otonomik vb) veya patofizyolojik olarak sınıflandırılabilir [40]. Diyabetik popülasyonda distal simetrik polinöropatinin (DSP) yaşam boyu prevalansının %50'nin üzerinde olduğu bilinmektedir. DSP diyabetik nöropatinin en sık görülen formudur [41]. Diyabetik DSP'nin genel olarak uzun süre devam eden hiperglisemiye cevap olarak geliştiği düşünülmekle beraber, yeni tanı alan diyabetiklerin yaklaşık %20'sinde DSP izlenmiştir [40]. Distal simetrik polinöropatinin başlangıç semptomları genellikle uyuşma, elektrik çarpması, ayaklarda yanmadır. Tipik olarak eldiven-çorap tarzı duyu kaybına yol açar.

Metabolik ve iskemik faktörler, sinir onarım mekanizmaları ile etkileşerek diyabetik nöropatiye sebep olmaktadır. Sinir liflerinde hasar-onarım dengesi hasar yönünde ağır basarak bozulmaktadır. Nöropati gelişimi ile ilişkilendirilmiş başlıca risk faktörleri; hiperglisemi, diyabetin süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, mikroalbuminüri, retinopati ve dislipidemidir [42].

DSP, yaşam kalitesini ciddi derecede etkileyen ve engelliliğe yol açabilen bir faktördür. DSP'li hastaların yaklaşık %20'sinde şiddetli ağrı görülür. DSP'nin en korkulan komplikasyonu ayak ülseri ve sonuçta ayak veya uzuv amputasyonudur. DSP ülserasyon riskini yedi kat artırır ve diyabetli hastalarda alt ekstremitte amputasyonlarının %60'ından fazlasına katkıda bulunur [43].

Diyabet seyrinde izlenebilen bir diğer önemli nöropati çeşidi otonom nöropatidir. Diyabetik nöropati otonom sinir sistemini etkilediğinde, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner ve nörovasküler sistemler hasar görebilir. Diyabetik otonom nöropatiye klinikte en sık istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, erektil disfonksiyon, diyabetik enteropati ve nörojenik mesane olarak rastlanır [44]. Postural hipotansiyon, senkopa yol açarak yaşamı en çok etkileyen semptomudur. Kardiyak otonom nöropatinin sessiz Mİ ve mortalite ile olan ilişkisi iyi bilinmektedir.

Nöropati tedavisinde üç ana hedef söz konusudur: Glisemik kontrol, ayak bakımı ve ağrı tedavisi. Ağrı tedavisinde, antidepresan ilaçlar (ör: duloksetin, amitriptilin), antikonvülzanlar (ör: pregabalin, gabapentin), alfa-lipoik asit, opioid veya opioid benzeri ilaçlar (ör: tramadol) kullanılabilir.

2.1.6.2.3. Diyabetik Retinopati

2.1.6.2.3.1. Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi

Diyabetik Retinopati (DR), diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonudur ve yaklaşık olarak diyabetik bireylerin %30'unda görülmektedir. DR birçok ülkede, 20-74 yaş arası nüfusta önlenebilir körlüğün en sık sebebidir [46]. Çin'de 2016 yılında 2216 Tip 2 diyabetli hasta ile yapılan çalışmada diyabetik retinopatiye bağlı körlük oranı %9.8 olarak saptanmıştır [9]. Yine başka bir çalışmada diyabetlilerin % 10'unda ciddi görme kaybı saptanmıştır [47].

Amerika Birleşik Devletlerinde tip 1 DM hastalarının %86'sında, tip 2 DM hastalarının %40'ında DR olduğu tahmin edilmektedir [48]. TURDEP-2 çalışması verilerine göre Türkiye'de diyabetik retinopati sıklığı % 2,7-11'dir [4]. Türkiye'de 27 merkezde diyabetik bireylerin komplikasyonlarının tarandığı bir çalışmada ise diyabet süresi 5 yılın altında olan tip 1 diyabetlilerde DR sıklığı %5.8 iken, 20 yıl üstündekilerde bu oran %59.3'e yükselmektedir. Tip 2 diyabetlilerde ise bu oranlar sırasıyla %11.7 ve %60.4'tür [49]. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)'de DR sıklığı diyabet tanısı 30 yaşın altında konulan ve diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda %17 iken, diyabet süresi 15 yıl ve üstündekilerde %97.5 saptanmıştır [50]. Aynı oranlar diyabet tanısı 30 yaş ve üstünde konan diyabetlilerde sırasıyla %28.8 ve %77.8 olarak saptanmıştır [51].

Avrupa, Avustralya, Asya ve Amerika'da 1980 -2008 yılları arasında gerçekleştirilen popülasyon tabanlı otuz beş çalışmanın değerlendirildiği güncel birderlemede ise diyabet hastaları içindeki DR, proliferatif DR ve diyabetik makula ödemi (DMÖ) prevalansları sırasıyla %34,6, %7,0, %6,8 olarak bildirilmiştir [52].

2.1.6.2.3.2. Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

DR gelişimi için en iyi bilinen risk faktörleri uzun süreli diyabet, hiperglisemi ve hipertansiyondur. HbA1c'de %1'lik düşüş; diyabetik retinopati (DR) gelişimi riskinde yaklaşık %35 azalma, DR ilerlemesinde %15–25 azalma, görme tehdit edici DR'de %25 azalma ile ilişkilidir. 20 yıl ve üzeri diyabet süresi, hastaların %50-90'ında DR gelişimi ile ilişkilidir [53-55]. Sistolik kan basıncında 10 mm Hg'lık düşüş; DR ilerlemesinde, lazer tedavisi ihtiyacı ve görme kaybında yaklaşık %40-50 azalma ile ilişkilidir [46].

Bununla birlikte, DR'nin başlama zamanı ve derecesinde sadece hiperglisemi ve hipertansiyon ile açıklanamayan önemli farklılıklar vardır. Yapılan çalışmalar glisemik ve/veya tansiyon kontrolü kötü olan hastaların bir kısmında DR gelişmediğini göstermiştir [56], buna karşın tansiyon ve glisemik kontrolü iyi olan hasta gruplarında, diğer risk faktörlerinin bir rolü olduğunu düşündüren ciddi DR evreleri görülebilmektedir [57]. Diyabetik nefropati [58], hamilelik [59], geçirilmiş katarakt cerrahisi [60] ve puberte [61] döneminin DR ile ilişkisi net olarak ortaya konulmuştur.

Daha az ilişkilendirilmiş risk faktörleri ise; dislipidemi [62] (bazı yayınlarda trigliserit, bazı yayınlarda LDL daha çok ilişkilendirilmiştir), obezite [63], anemi [64], bazı sistemik inflamasyon markerları [65] ve epigenetik mekanizmalardır [66].

2.1.6.2.3.3. Diyabetik Retinopatide Sınıflandırma

Diyabetik retinopatinin tanı ve tedavi endikasyonlarının belirlenmesi için öncelikle iyi bir sınıflama yapılmalıdır. Bu konuda ETDRS grubunun belirlediği, temeli Airlier-House sınıflandırmasına dayanan, standart fundus fotoğraflarına göre DR lezyonlarını tek tek derecelendiren sistem en uygun klasifikasyon olarak görülmektedir [67].

Bu sınıflamaya istinaden DR; vazoproliferasyon durumuna göre; non proliferatif DR ve proliferatif DR şeklinde iki başlıkta incelenebilir:

a) Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

Non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR), diyabetik retinopatide proliferatif sürecin henüz başlamadığı, genellikle asemptomatik seyreden evredir. Eğer maküla ödemi bulgusu yok ise hastaların görme keskinliği çoğu zaman korunmaktadır. Bu dönem başlıca 5 evreye sınıflandırılmaktadır [68]. Bunlar çok hafif, hafif, orta, ciddi ve çok ciddi NPDR evreleridir:

- Çok hafif NPDR: Mikroanevrizma varlığı
- Hafif NPDR: IRMA veya venöz boncuklanma olmaksızın, orta NPRD kriterlerini karşılamayacak düzeyde retinal hemoraji, sert ve yumuşak eksudalar ve mikroanevrizma varlığı.
- Orta NPDR: 1-3 kadranda ağır retinal hemoraji, en fazla 1 kadranda venöz boncuklanma, yaygın sert ve yumuşak eksuda, hafif düzeyde intraretinal mikrovasküler anormallik (İRMA) varlığı
- Şiddetli NPDR: Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur
 - ✓ Retinanın dört kadranda da mikroanevrizma ve hemoraji oluşumu
 - ✓ İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma oluşumu
 - ✓ En az bir kadranda orta-ağır düzeyde İRMA oluşumu
- Çok şiddetli NPDR: Şiddetli NPDR kriterlerinden herhangi ikisi veya hepsi mevcuttur.

Çok ciddi NPDR evresinde %75 oranında 1 yılda erken PDR'ye dönüşme ve 5 yılda yüksek riskli PDR'ye dönüşme riski mevcuttur.

b) Proliferatif Diyabetik Retinopati

Non-proliferatif diyabetik retinopati bulgularına ilave olarak, arka hiyaloid membran çatısı üzerinde gelişen fibrovasküler proliferasyonlar, iris ve iridokorneal açıda oluşan neovaskülarizasyonlar vardır. Bunlara bağlı olarak gelişen komplikasyonlarla görme duyusu kaybedilebilir.

- Optik disk neovaskülarizasyonu (NVD) veya retinanın herhangi bir yerinde oluşan neovaskülarizasyon (NVE)
- Preretinal veya vitreus içi hemoraji

2.1.6.2.3.4. Non-proliferatif Diyabetik Retinopatideki Fundus Lezyonları[69, 70]

•**Mikroanevrizmalar:** Mikroanevrizmalar, retina kapillerlerinden gelişir ve sıklıkla tıkanmış kapiller bölgelerde bulunur. Non-proliferatif evrenin ilk bulgusudur. Perisitlerin kaybından sonra oluşur. Retinanın iç nükleer tabakasında izlenir.

•**Retina İçi Kanamalar:** Mikronevrizmaların rüptürüne bağlı olarak oluşurlar. Sinir lifi tabakası içine olursa kıymık veya alev şeklinde, dış pleksiform tabakada yerleşirse yuvarlak/oval şekildedir (dot/blot kanama)

•**Sert Eksudalar:** Lipoprotein birikintileridir. Genellikle dışpleksiform tabakada birikir; bazen submaküler alanda birikir ve kötü prognoz göstergesidir. Nadiren retinal damarlar boyunca birikerek psödovaskülit görüntüsü oluşturur.

•**Yumuşak Eksudalar:** Sinir liflerindeki mikroinfarktların göstergesidir. Diyabetik retinopatinin ilerlemesini göstermez, sistemik tutulumu gösterir.

•**Kapiller Non-perfüzyon Alanları**

•**İntraretinal Mikrovasküler Anormallik (İRMA):** Retina içi kapillerlerin yeniden yapılanması ile oluşur. Non-perfüzyon retina alanlarına komşu kıvrımlı damarlar olarak görülür. Dilate kapillerler veya retina içi neovaskülarizasyon olup olmadığı tartışmalıdır. Fundus Flöresein anjiografisinde (FFA) sızdırmazlar.

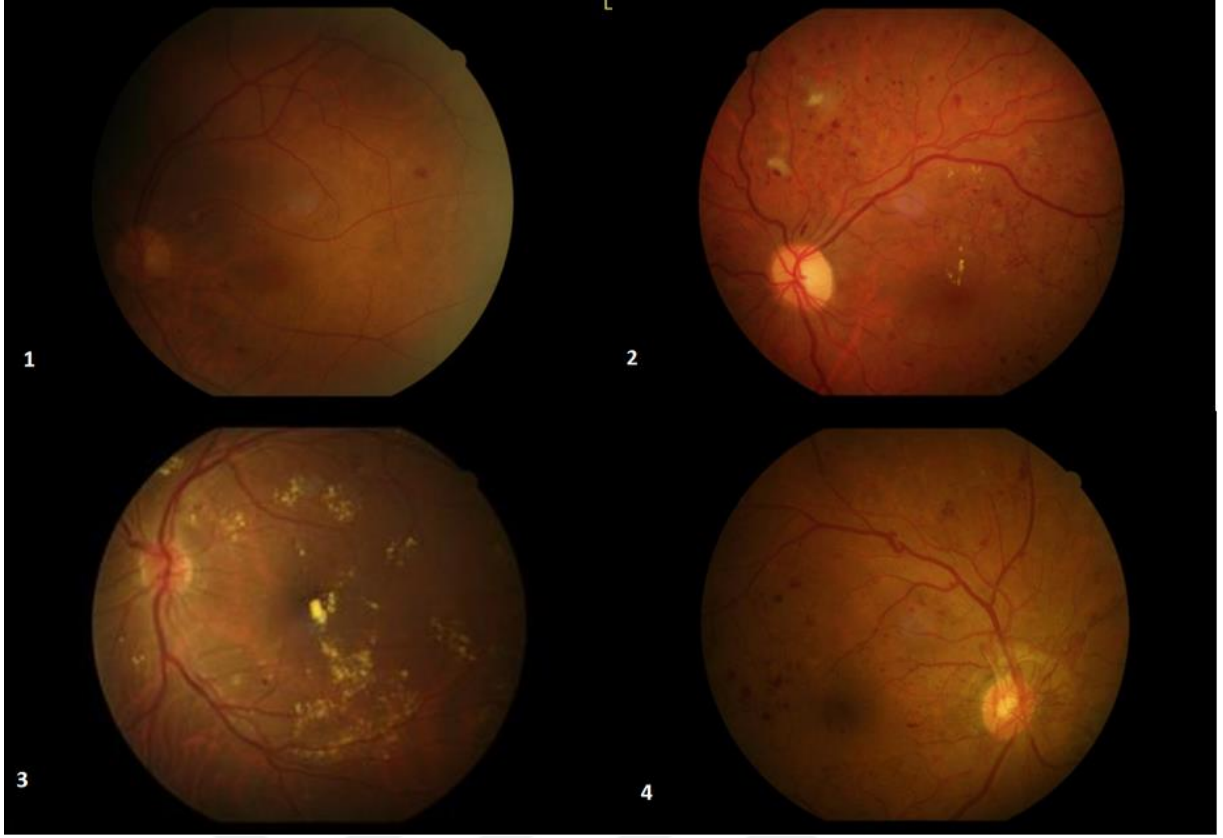
•**Retinal Arteriolar Tıkanma:** Progresif iskeminin bir göstergesidir.

•**Venöz Boncuklanmalar :**Retinopati ilerlerse, metabolik ihtiyacı karşılamak için oluşan otoregölasyon sonucu; venlerde dilatasyon, kıvrım artışı, venöz loop oluşumu ve venöz tesbihlenme (beading) şeklinde venlerin irregüler dilatasyonu meydana gelir.

2.1.6.2.3.5. Proliferatif DiyabetikRetinopati Bulguları[69, 70]

•**Optik Disk Neovaskülarizasyonu (NVD):** Neovaskülarizasyonun, disk üzerinde ve/veya 1disk alanı (DA) içerisinde bulunmasıdır.

• **Retina Neovaskülarizasyonu (NVE):** Neovaskülarizasyonun retinanın diğer yerlerinde bulunmasıdır; daha çok nonperfüzyon alanlarının sınırında gelişir. Fundus neovaskülarizasyonlarının; %15'i NVD, %40'ı NVE ve %45'i ise her ikisinin birlikte bulunması şeklinde dir. Neovaskülarizasyonlar; araba tekerine benzer şekilde ađ yapması, fibröz komponentinin de bulunması, daha yüzeyel yerleşmesi ve fundus flöresein anjiografide sızdırmaları ile İRMA'dan ayrılırlar.



Şekil 1: Diyabetik Retinopatinin Çeşitli Evreleri
(1-Hafif NPDR 2-Orta NPDR 3-Ağır NPDR 4-Proliferatif DR)

2.1.6.2.3.6. Diyabetik Maküla Ödemi

Diyabetik maküler ödem (DMÖ), diyabetik retinopatiye bağlı retinanın arka kutbunda kalınlık artışıdır. Gelişiminde retinal vasküler geçirgenliğin artması ve retinal dolaşımdaki değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir. Sadece damarlardan sızıntı sonucu değil, maküler iskemi ile de oluşur. Tip 2 DM'de daha sık görülür. DRP'nin şiddetiyle DMÖ doğrudan ilişkilidir [71]. Fakat retinal kapiller bütünlüğünün bozulup ödem oluşmasıyla, kapillerlerin oklüde olup neovaskülarizasyon oluşması aynı moleküler nedenlerle oluşmadığı için, bazen NPDRP hastalarında ödem oluşabilmekte, bazen ise PDRP hastalarında ödem oluşmaktadır [72]. Sonuç olarak hem NPDR'de hem de PDR'de oluşabilir. NPDR evresindeki görme kaybının %80'inden sorumludur.

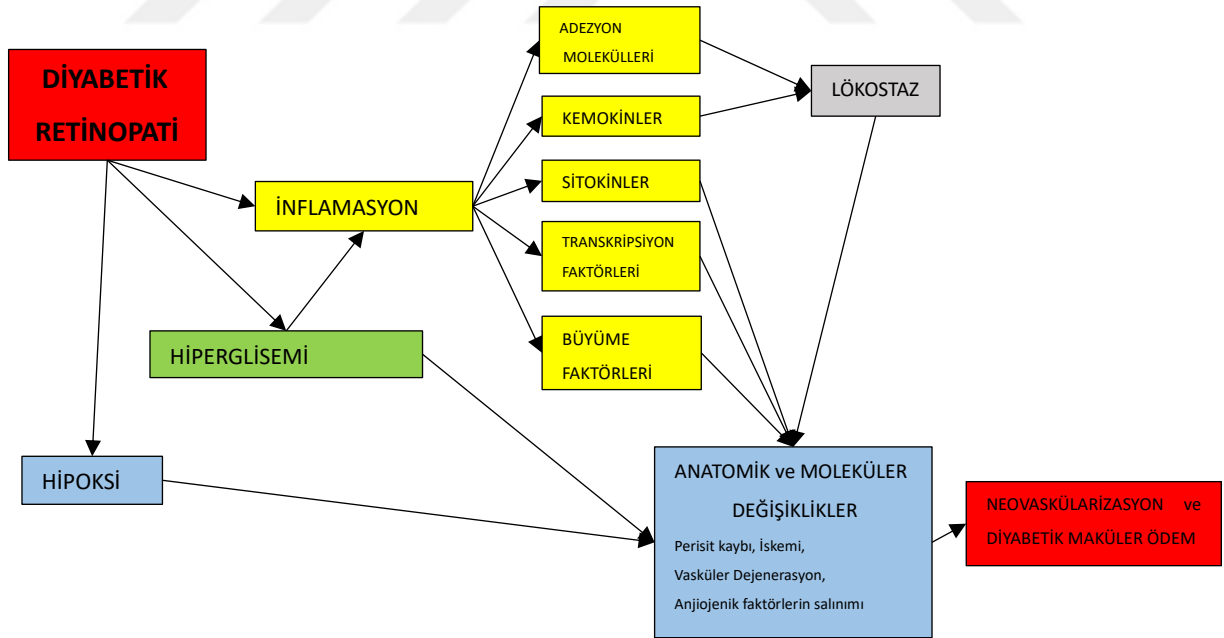
Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi çalışmasında DMÖ prevalansı %11.1 bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, zaman içinde DMÖ prevalansının arttığını göstermiştir. 2005-2008 yılları arasında ABD'de yapılan bir prevalans çalışmasında; DMÖ, proliferatif DR'nin iki katı olarak saptanmıştır [7]. Diyabetik hastalarda proliferatif DR nedeniyle şiddetli görme kaybı meydana gelse de, bu hastalarda görme kaybının en yaygın nedeni diyabetik makula ödemi [73, 74].

2.1.6.2.3.7. Diyabetik Retinopati Patogenezi

DR'nin en spesifik ve en erken histolojik bulgusu perisit kaybıdır. Perisitlerin kaybıyla birlikte kapillerlerde venöz boncuklanma görülür ve kan retina bariyeri bozulur. Perisit vesonrasında endotel hücrelerin kaybı, kapiller geçirgenlik artışına ve kapiller bazal membran kalınlaşmasına sebep olmaktadır. Bazal membran kalınlaşması sonucu perisit-endotel iletişimi bozulur. Bazal membran kalınlaşmasından ön planda aldoz redüktaz ve polyol yolağı sorumlu görülmektedir [75].

Bazal membran kalınlaşması sonucunda retina perfüzyonu bozulur. İskemik bölgelerden vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve diğer vazoproliferatif faktörlerin salınımı sonucunda retinal neovaskülarizasyon (yeni damar oluşumu) meydana gelmektedir. Bu aşamadan sonra tedavisiz kalındığında kalıcı görme kaybı riski taşıyan proliferatif evreye geçilmiş olunur. Son yapılan çalışmalarda erken mikrovasküler değişiklikleri başlatmakta retinal nörodejenerasyonun önemli rol oynadığı gösterilmiştir [76]. Bütün bu patolojilerin sonucu olarak; diyabetik maküla ödemi, maküler iskemi, diyabetik papillopati ve göz içi neovaskülarizasyonlar gelişerek görme etkilenir.

Aşağıdaki şekilde diyabetik retinopati patogenezinin etki eden faktörleri görülmektedir [77].



Şekil 2: Diyabetik retinopati patogenezi

2.1.6.2.3.8. Diyabetik Retinopatide Tanı

Diyabetin süresi, geçmiş ve güncel HbA1c verileri, kullanmakta olduğu ilaçlar ve ayrıntılı sistemik öykü (obezite, sistemik hipertansiyon, böbrek hastalığı, serum lipid düzeyi, gebelik gibi) alındıktan sonra muayeneye geçilir.

Görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü, ön segment biyomikroskopisi (iristeki olası yeni damarların saptanması), iris neovaskülarizasyonu veya göz içi basınç artışı durumunda gonyoskopi, arka kutbun tamamının değerlendirmesini içeren dilate fundus muayenesi ve periferik retina muayenesi yapılır.

Gereğinde yardımcı testlerden yararlanılır:

- Renkli fundus fotoğrafı
- Optik koherens tomografi (OKT)
- Fundus flöresein anjiyografi (FFA)
- Ultrasonografi (vitreal hemorajisi veya ortam opasitesi varlığında)
- Optik koherens tomografi anjiyografi

Fundus muayenesi tarama için standart prosedür olup, arka kutupta mikroanevrizmaların saptanması en erken klinik bulgudur [78, 79]. FFA, invaziv, masraflı ve zaman alan bir tekniktir; ancak diyabetik retinopati sonucu oluşan neovaskülarizasyon, ödem, ven ve arter oklüzyonlarını belirlemekte oldukça başarılıdır. DRS ve ETDRS çalışmalarında, yedi alandan fundus fotoğrafı (seven-field fundus stereoscopic photography) ve/veya FFA tarama tekniği olarak 'altın standart' belirlenmiştir [80, 81]. OKT, retina tabakalarının, koroidin, vitreal ve vitreal-retinal ara yüzün yüksek çözünürlüklü görüntüsünü sağlar, non-invaziv ve pratik bir tetkik olması sebebi ile klinik kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır.

2.1.6.2.3.9. Diyabetik Retinopatide Tedavi

DR'nin ana tedavisi diyabetin kontrol altında tutulmasıdır. İyi glisemik kontrol, hipertansiyon kontrolü, hiperlipidemi, obezite gibi risk faktörlerinden kaçınılması, nefropati kontrolü, gebelik gibi özel durumlarda yakın takip tedavide en önemli yaklaşımlardır.

Lokal oftalmolojik tedaviler retinopatinin evresine göre değişiklik gösterir. Hafif DR'de herhangi bir lokal, girişimsel oftalmolojik tedavi gerekmez. Retinopatinin evresine göre; lazer fotokoagülasyon (argon lazer), intravitreal steroid (triamsinolon asetonid), intravitreal anti-VGEF antikoru (bevacizumab, ranibizumab) enjeksiyonu, panretinal lazer fotokoagülasyon, vitrektomi gibi seçenekler uygun vakalarda uygulanır.

Diyabetik hastaların ciddi görme kaybına uğramamaları için diyabetik retinopatinin sistemik durum ile ilişkisi, retinopatinin seyri ve tedavisi konusunda iyi bilgilendirilmeleri ve düzenli takiplerin önemini kavramaları gereklidir.

2.1.6.2.4. Diyabetik Nefropati

2.1.6.2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Diyabetik nefropati (DNP), glomerül içi arteriol hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının progresif bozulması ile meydana gelen, diyabetin mikrovasküler komplikasyonudur. Son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) en sık sebebidir [82]. Türkiye Nefroloji Derneği 2012 Yılı Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre yeni hemodiyaliz hastalarının yüzde 36,6'sının böbrek yetmezliği sebebi diyabettir. CREDIT çalışmasında diyabetik bireylerde KBH sıklığı diyabetik olmayanlardan 2,5 kat yüksek saptanmıştır.

Diyabetik nefropati, tip 1 DM'lilerde genelde 5-15 yıl civarında saptanırken, Tip 2 DM'lilerde tanı anında dahi mevcut olabilir. Tüm diyabetiklerin yaklaşık % 20-40'ında görülür [1].

Diyabetik nefropati, mikroalbuminüri ile başlayıp aşikar proteinüri ve kötüleşen azotemi ile devam eden karakteristik bir görünüm gösterir [83]. Bu hastalar uygun şekilde izlenmez ve tedavi edilmez ise albuminüri çoğunlukla nefrotik düzeye ilerler ve böbrek fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. Arteriyel hipertansiyon bu duruma sıklıkla eşlik eder.

2.1.6.2.4.2. Risk Faktörleri

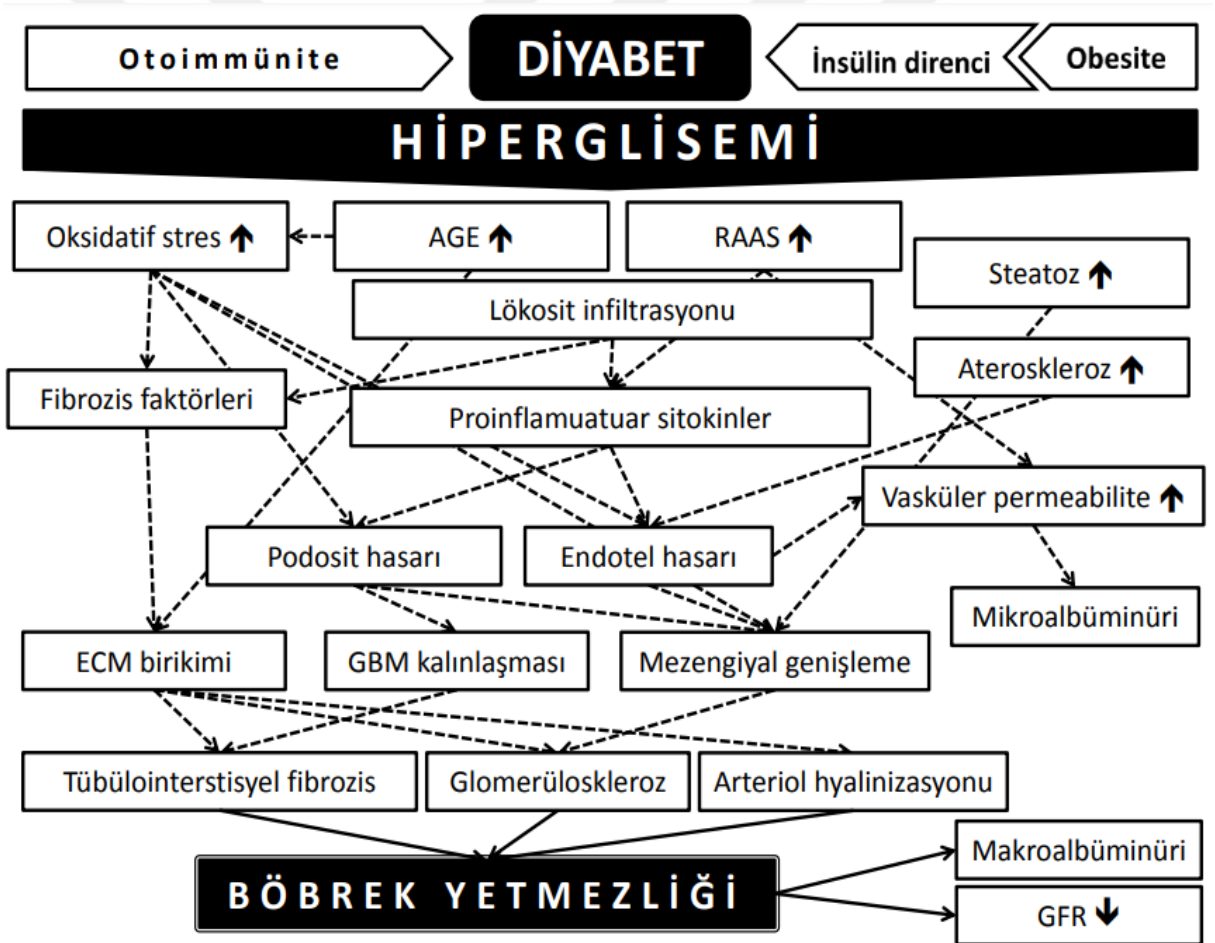
Diyabetik nefropati için başlıca risk faktörleri; hiperglisemi ve hipertansiyondur. Bununla beraber; dislipidemi, hiperfiltrasyon evresinin belirgin olması [84], yaş, ırk (Afrika kökenliler, Hispanikler, Pima Yerlileri) [85, 86], aile öyküsü varlığı [87], sigara kullanımı [88], erkek cinsiyet, obezite, oral kontraseptif kullanımı ve bazı gösterilmiş genetik mutasyonlar [89] diğer bilinen risk faktörleridir.

2.1.6.2.4.3. DNP Patogenezi

Diyabetik nefropati fizyopatolojisinde yer alan ana mekanizmalar; glukotoksisite ve lipotoksisite sonucu izlenen metabolik olaylar, hemodinamik değişiklikler ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonudur. Hemodinamik değişiklikler hiperfiltrasyon ve intraglomerüler basınç artışına yol açarak DNP gelişiminde rol oynarlar. Endotelin, prostanoidler, vasküler endotelial growth faktör, nitrik oksit, transforming growth faktör beta-1, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi gibi vazoaaktif faktörlerin etkisiyle afferent

arteriollerde efferent arteriole göre daha belirgin vazodilatasyon gelişir, bunun sonucunda intraglomerüler basınç artışı ve glomerüler hipertansiyon meydana gelir. Bunların sonucunda bazal membran kalınlaşır, podositler zarar görür ve mezangiyal hiperplazi gelişir. Glomerüler hipertansiyonun yarattığı mekanik kuvvetler sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımına neden olabilir [90, 91]. Hipergliseminin etkisiyle artmış olan endotelin-1 (ET-1) sentezi ve ET-1 reseptör duyarlılığı sonucunda gelişen vazokonstriksiyon, perfüzyon azalmasına ve ekstraselüler matriks birikimine sebep olur [92]. Hiperglisemi direkt etkileri dışında polyol yolu aktivasyonu, non-enzimatik glikozillenme, ileri glikolizasyon son ürünleri, protein kinaz C aktivasyonu, heksozamin yolu aktivasyonu ve oksidatif stres mekanizmaları ile nefropati patogenezi katkıda bulunur.

Aşağıdaki şekilde diyabetik nefropati patogenezi özetlenmiştir [93].



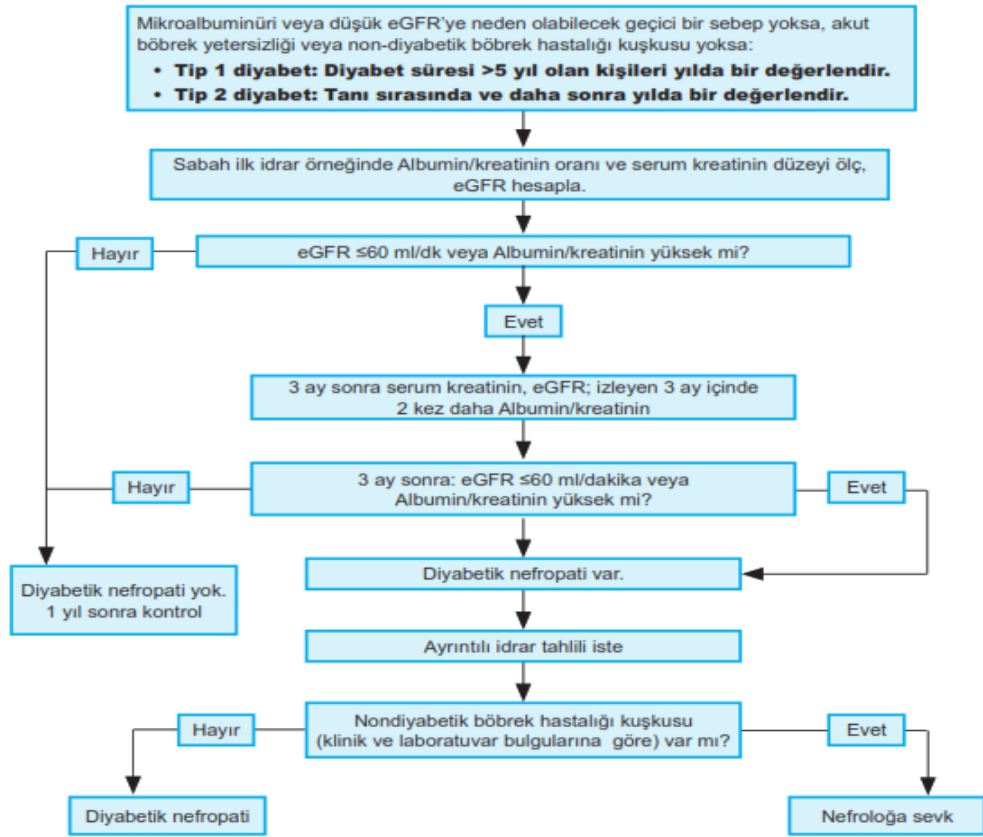
Şekil 3: Diyabetik nefropati patogenezi

2.1.6.2.4.4. Tarama ve Tanı

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) kılavuzunun diyabetik nefropati tanı ve takip önerileri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Diyabetik nefropatinin kesin tanısı böbrek biyopsisi ile konulur [94]. Ancak her durumda böbrek biyopsisi yapmak gerekli olmayabilir. 10 yıldan uzun süreli diyabet varlığı, retinopati varlığı, proteinürinin zamanla progresyonu ve aktif idrar sedimenti bulunmaması durumunda; altta yatan sebebin büyük ölçüde diyabet olacağı düşünüleceğinden ötürü biyopsi tercih edilmeyebilir.

Diyabetik nefropati izlem algoritması aşağıdaki tablodadır [1].

Tablo 3: Erişkin diyabetik bireylerde diyabetik nefropati değerlendirilmesi



2.1.6.2.4.5. DNP Evrelemesi

Nefropatinin korkulan sonucu, son dönem böbrek yetersizliğine sebep olmasıdır. Diyabetik popülasyonda da KBY, non-diyabetik hastalardaki gibi eGFR evrelerine göre değerlendirilir [1]. Evreler tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4. Diyabetik Nefropati Evreleri

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73 m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	60 – 89
3	Orta derecede böbrek yetmezliği	30 – 59
4	Şiddetli böbrek yetmezliği	15 – 29
5	SDBY	<15

2.1.6.2.4.6. DNP Tedavisi:

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda nefropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için öncelikle diyabetin kontrolü sağlanmalıdır. Sıkı glisemik kontrolün diyabetik nefropati üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [95]. Tip 2 DM'li 3.867 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada, sıkı glisemik kontrol ile böbrek yetmezliğinin daha düşük seviyede tutulduğu görülmüştür [96].

Kan basıncı kontrolünün sağlanması da diyabetik nefropati riskini azaltmada ve ilerlemesini yavaşlatmakta önemlidir. UKPDS çalışmasında sıkı kan basıncı kontrolünün mikroalbuminüri riskini %29 azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar bu hedefe yönelik tedavide anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ve anjiotensin reseptör blokörü (ARB) ajanların öncelikli tedavi yaklaşımı olması gerektiğini göstermektedir. Hastaların ACE inhibitörleri ile tedavi edilmesi ile tip 2 DM hastalarında kardiyovasküler olay sıklığı ve nefropati riskinin azaldığı gösterilmiştir [97]. Hem ACE hem de ARB'lerin mikroalbuminüri hastalarının makroalbuminüriye progresyonunu %60-70 oranında azalttığı ifade edilmiştir. ONTARGET ve VA NEPHRON-D çalışmaları ışığında, ek klinik fayda sağlayamayacağı için ACE-İ ve ARB'nin birlikte kullanımı önerilmemektedir [99].

Düşük proteinli diyetin, erken dönemde hiperfiltrasyonu azaltabileceği ve GFR'deki düşmeyi geciktirebileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu günlük protein alımının 0.8g/kg/gün olacak şekilde azaltılması önerilir.

Mikroalbuminüri saptanan tip 2 diyabetik hastalarda tedavi sadece nefropati progresyonu açısından değil, kardiyovasküler mortalite açısından da değerlendirilmelidir [100]. Nefropati mevcut olan diyabetiklerin aterosklerotik komplikasyonlara eğilimli ve sıklıkla kötü lipid profiline sahip oldukları bilinmektedir. Bu sebeple diyete uyum dışında, gereğinde statinlerin ve fibratların kullanılması düşünülmelidir.

Diyabetik nefropatide temel hedef; GFR hızındaki düşmenin önlenmesidir. Bu amaca yönelik kan basıncı kontrolü, glisemik kontrol ve albuminürinin progresyonunun önlenmesi sağlanmalıdır [101].

2.2. PREDİYABET

2.2.1. Prediyabet Tanımı ve Tanısı

Plazma glukoz düzeyinin normal değerlerden yüksek izlendiği, fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamadığı durumlar prediyabet olarak adlandırılmaktadır.

İlk kez 1952’de Jackson, gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlarda prediyabet terimini kullanmıştır. Aynı kişi 1959’da bugün kullandığımız anlamda tanımını yapmıştır. 1979’da bozulmuş glukoz toleransı ilk kez tanımlanmıştır. ADA 1997’de bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanımını yapmıştır. 2005’ten itibaren BAG ve BGT için prediyabet terimi kullanılmaktadır.

TEMD; izole bozulmuş açlık glukozu, izole bozulmuş glukoz toleransı ya da kombine durumun tanısı için açlık plazma glukozu (APG) ve OGTT 2. saat plazma glukozunun birlikte bakılması gerektiğini belirtmiş, prediyabet sınırındaki HbA_{1c} düzeylerini ise diyabet riski yüksek hasta grubu tanımlaması için kullanmıştır [1].

Aşağıdaki tabloda prediyabet tanı kriterleri görülmektedir [1].

Tablo 5: Prediyabet Tanı Kriterleri

İzole BAG	APG 100-125 mg/dl ve OGTT 2. saat PG <140 mg/dl
İzole BGT	APG<100 mg/dl ve OGTT 2.saat PG140-199 mg/dl
BAG + BGT	APG 100-125 mg/dl ve OGTT 2.saat PG140-199 mg/dl
Yüksek riskli grup	HbA _{1c} = %5.7-6.4

Prediyabet sınırında olan bireylere tanı için mutlaka OGTT ve APG ölçümleri yapılmalıdır [102].

2.2.2 Prediyabet Epidemiyolojisi

Dünya Diyabet Federasyonu’nun (IDF) 2017 diyabet atlasında dünya genelinde bozulmuş glukoz tolerans sıklığı %7,3 olarak belirtilmekte, tahmini 352.1 milyon kişinin prediyabetik olduğu varsayılmakta ve bu sayının 2045 yılında 531.6 milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir. Prediyabet sıklığı yaşla birlikte artmaktadır [18].

2017 yılında yayınlanan Ulusal Diyabet İstatistik Raporu’na göre ABD’de nüfusun %33,9’u prediyabetiktir [2]. NHANES 2005-2006 verilerinde nüfusun %34.62’si prediyabetik saptanmış; bunların %19.4’ü bozulmuş açlık glukozu, %5.4’ü bozulmuş glukoz toleransı ve %9.8’i bu iki durumun kombinasyonu olarak bulunmuştur [103].

Ülkemizde bu konuda yapılan en kapsamlı epidemiyolojik araştırmalardan biri olan ve 2002’de yayımlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) verilerine göre Türkiye’de prediyabet sıklığı %6.7 iken; on yıl sonra tekrarlanan TURDEP-2

araştırmasında bu oranın %30.4'e yükseldiği saptanmıştır. Bu çalışmada izole BGT %7,9, izole BAG %14,7 ve kombine bozukluk (BAG+BGT) %8,2 olarak bulunmuştur [3, 4].

2.2.3 Prediyabet Risk Faktörleri

Prediyabet ile ilişkilendirilmiş risk faktörleri aşağıdaki tabloda listelenmiştir.

Tablo 6: Prediyabet risk faktörleri	
45 yaşından itibaren;	Obez/kilolu (VKİ ≥ 25 kg/m ²), özellikle santral obez kişiler (bel çevresi kadında ≥ 80 cm, erkekte ≥ 94 cm)
Yaştan bağımsız olarak;	VKİ ≥ 25 olan ve aşağıdaki risk gruplarından birine mensup kişiler;
	<ul style="list-style-type: none">• 1.dereceden bir veya 2. dereceden iki veya daha fazla yakınında diyabet bulunan kişiler• İri bebek doğuran (>4000 gr) veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar• Hipertansif bireyler (KB >140/90 mmHg)• Dislipidemisi olan bireyler (HDL-kolesterol <35 mg/dL veya trigliserid >150 mg/dL)• Polikistik over sendromu olan kadınlar• İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları [akantozis nigrikans veya skin tags (et beni)] bulunan kişiler• Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunanlar• Düşük doğum ağırlığı ile doğan kişiler (2500 gram ve altı)• Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler• Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler• Majör depresyon tanısı almış kişiler• Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar• Non-alkolik steatohepatit• Ürik asit yüksekliği• Uyku apne sendromu• Diyabet gelişim riski taşıyan ilaç (kortikosteroidler, beta blokerler, antipsikotikler, tiyazid diüretikler, immunsupresifler) kullanan kişiler

2.2.4 Prediyabetin Klinik Önemi

Tip 2 diyabet tanısı konulduğunda hastaların yaklaşık %10-40'ında komplikasyonlar mevcuttur. Bu durum bizlere prediyabetin sessiz birevre olmadığını, diyabetin taşıdığı sağlık risklerini taşımakta olduğunu düşündürmektedir. Bu dönem mikrovasküler ve makrovasküler hastalıkların gelişimi için risk taşımaktadır, ek olarak aşağıda tabloda belirtilen birtakım sağlık problemleriyle de ilişkili olduğu düşünülmektedir [104].

Tablo 7: Prediyabet ile ilişkili klinik durumlar

• Diyabete progresyon
• Kardiyovasküler hastalık risk artışı
• Mikrovasküler hastalıklar (Retinopati, nefropati, nöropati)
• Bilişsel disfonksiyon
• Periodontal bozukluklar
• Hipertansiyon
• Tıkaçıcı uyku apne sendromu
• Erektile disfonksiyon
• Metabolik sendrom
• Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve steatohepatit
• Kanser

2.2.4.1. Prediyabet ve Tip 2 Diyabet Riski

Prediyabet izleminde esas amaç diyabet gelişimini önlemektir. Prediyabetik hastalarda tip 2 diyabet gelişme riski prediyabet alt tiplerinde değişiklik göstermektedir. Genel olarak prediyabetin 3-5 yıl içinde diyabete ilerleme oranı %25 olarak belirtilmiştir [105]. Bu hastaların %50'sinde glukoz toleransı aynı şekilde kalmakta; %25'inde normale dönmektedir. Birden fazla diyabet klinik risk faktörü olanlarda (obezite, aile hikayesi gibi) diyabet progresyonu riski daha fazladır. Yapılan çalışmalarda bozulmuş glukoz toleransının yıllık diyabete dönüş riski %3-11 arasında değişirken yaşam boyu tip 2 diyabet riski yaklaşık %50'dir [106, 107].

Bozulmuş açlık glukozunda, tip 2 diyabete dönüşüm riski 3-5 yılda %12-28'dir [108]. Hoorn çalışmasında ise 106 BAG'lı bireyin ortalama 6 yıl takip süresinde %33'ünde diyabet geliştiği gözlenmiştir [109].

TURDEP-2 verilerine göre; bozulmuş glukoz toleransı (BGT) mevcut bireylerden fazla kilolu olanlarda 4 yılda diyabet gelişme riski %23(%17-29)'tür [4]. Kilodan bağımsız yapılan bir çalışmada BGT'de 3-5 yılda diyabet gelişme oranı %31 bulunmuştur [103].

Kombine BAG + BGT'de tip2 diyabet riski, 3-5yıl takip edilen kişilerde yaklaşık %33-36 olarak saptanmıştır [108].

Ligthart ve arkadaşları, yaşam boyu prediyabetten diyabete ilerleme riskini %74 olarak belirtmişlerdir [110].

Sonuç olarak tüm prediyabet alt tiplerinde artmış diyabet riski gösterilmiş olup, hastaların bu açıdan takibi ve dönüşümü engelleyebilecek önlemlerin alınması önemlidir.

2.2.4.2.Prediyabet ve Kardiyovasküler risk artışı

Yüksek plazma glukozu doğrudan veya dolaylı olarak ateroskleroz ve klinik kardiyovasküler hastalık için predispozan faktör olarak tanımlanmaktadır, buna göre prediyabetin de makrovasküler hastalık için bir risk faktörü olması öngörülebilir.

2002 yılında yapılan bir çalışmada, DM öyküsü olmayan ve akut miyokart infarktüsü tanısı alan hastaların %35'inde BGT, %31'inde yeni tanı DM saptanmıştır [111].

Kapsamlı bir meta-analizde, açlık plazma glukoz düzeyleri ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki net olarak ortaya konmuştur [112]. Jing Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise BAG popülasyonunda koroner kalp hastalığı riski 1.42, iskemik inme riski ise 1.39 kat yüksek bulunmuştur [113].

Yapılan çalışmalarda BGT olan hastalarda makrovasküler hastalık riskinin yaklaşık 2 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Birçok prospektif çalışmada (DECODE[114], Hoorn[115], DECODA[116], Funagata[15]) BGT'li olguların neredeyse tip 2 diyabetikler kadar yüksek kardiyovasküler mortalite riskine sahip olduğu gösterilmiş ve bu riskin BAG'lı olgulara göre çok daha yüksek olduğu belirtilmiştir. BGT'nin karakteristik bir özelliği olan iskelet kasındaki insülin direnci; hipertansiyon ve dislipidemi gibikardiyovasküler risk faktörü olan birçok metabolik anormallik ile ilişkilidir [33].

Prediyabetik hastalarda gözlenen yaklaşık %20'lik bu risk artışının; yalnızca prediyabetik düzeyde plazma glukoz yüksekliğinin direkt etkisiyle açıklanamayacağı, bunun yanında sıklıkla prediyabetiklerde izlenen obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi faktörlerin kardiyovasküler hastalık risk artışına katkısı olduğu ileri sürülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda obezite, kan basıncı, trigliserit, lipoprotein gibi bağımsız risk faktörlerine göre ayarlama yapıldıktan sonra hiperglisemi, vasküler mortalitenin oldukça kuvvetli prediktörü olarak bulunmuştur [117].

Tüm bu bilgiler ışığında BGT'de daha fazla olmak üzere tüm prediyabetiklerde kardiyovasküler hastalık risk artışı mevcut olduğu söylenebilir.

2.2.4.3.Prediyabet ve Retinopati

Prediyabetik hastalarda da retinopati sıklığının artmış olduğuna dair az da olsa çalışmalar mevcuttur. BGT mevcut olan 68 Pima yerlisinde yapılan çalışmada %12 oranında non-proliferatif düzeyde retinopati saptanmıştır [10]. 2007'de bozulmuş açlık glukozu mevcut 154 hastada yapılmış olan NANCY-Eye çalışmasında diyabetik retinopati oranı %10 olarak bulunmuştur [11]. DCCT çalışmasında bu oran %8 olarak belirtilmiştir. Gutenberg çalışmasında ise 922 prediyabetik hastada %8,2 oranında retinopati saptanmıştır [118]. Çin'de 2012 yılında 110 prediyabetik hastada yapılan çalışmada, FFA yönteminin kullanılması ile %20.91 oranında non-proliferatif diyabetik retinopati gözleendiği bildirilmiştir [12]. Önceki çalışmalara göre yüksek oranda retinopati saptanmasının sebebi olarak, daha sensitif bir yöntem olan FFA ile tarama yapılmasını ve hasta sayısının daha fazla olmasını göstermişlerdir.

Knowler ve ark. yaptıkları çalışmada prediyabetik hastalarda retinopati ile kan şekeri düzeyleri arasında bir korelasyon saptamamıştır. Ek olarak diyabetik hastalarda retinopati diyabetsüresi ile yakından ilişkiliyken; prediyabetik hastalarda hastalığın süresiyle retinopati gelişimi arasında bir korelasyon izlenmediğini bildirmişlerdir [104, 119]. Prediyabetik popülasyonda saptanan diyabetik retinopatinin neredeyse tamamı hafif non-proliferatif diyabetik retinopati olarak bildirilmiştir.

Prediyabetin değişik alt gruplarında yapılan çalışmalarda (BAG, BGT veya kombine BAG+BGT) retinopati sıklığı değişkenlik göstermektedir. 2007 yılında Kawasaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik retinopati oranı bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda %10.3, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda %14.6 olarak bulunmuş ve bozulmuş glukoz toleransının retinopati için daha önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [13]. Inter99 çalışmasında ise prediyabet alt grupları arasında retinopati sıklığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [14].

Yapılan çalışmalar prediyabetik popülasyonda belirli oranda ve başlangıç aşamasında hafif non-proliferatif diyabetik retinopati görülebildiğini göstermektedir. Türkiye'de bu konuda fikir verebilecek bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır.

2.2.4.4.Prediyabet ve Nefropati

Prediyabet, diyabetik KBY için major bir risk faktörüdür. Prediyabetin KBY gelişimi için nedensel bir faktör olabileceği düşünülmektedir [17].

Melsom ve arkadaşları, diyabeti olmayan 1261 olguyu 5,6 yıl izlemiş ve prediyabetin de diyabetin erken dönemlerinde olduğu gibi, albüminüri ve glomerüler hiperfiltrasyon gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir [17].

Platinga ve arkadaşları 1999-2006 NHANES verilerini kullanarak yaptıkları çalışmada prediyabetiklerde KBY insidansını %17,7 olarak belirtmişlerdir [120].

Birkaç çalışmada, böbrek hasarının çok erken evrelerde başladığına işaret eden bir kanıt olarak, yeni tanı konulmuş diyabetiklerin yaklaşık 1/3'ünde zaten böbrek hasarı olduğu bildirilmiştir. Echouffo-Tcheugui ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde toplam 185452 hastayı değerlendiren 9 kohort çalışma incelenmiş, prediyabetiklerde KBY gelişmesi için rölatif risk 1.11 (CI%951.02-1.21) olarak bulunmuştur [121].

Bunlara zıt olarak Framingham çalışmasından alınan longitudinal verilerin analizinde; prediyabetiklerde yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve kardiyovasküler risk faktörlerine göre ayarlama yapıldığında KBY riskinde artış saptanmamıştır [122].

Yapılan çalışmalar nefropati gelişiminde primer problemin tübüler olduğunu, glomerüler adaptasyonun bunu izlediğini düşündürmektedir. Ancak bu konu tartışmalıdır.

Prediyabetin her ne kadar diyabete ilerlemeyen popülasyonda KBY'yi predikte edip etmediği bilinmese de, geleneksel tedavilerin diyabetik KBY ve bununla ilişkili kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada yetersiz kaldığı dikkate alınır, hastalığı tedavi etmektense olguların prediyabetik evrelerden itibaren böbrek hasarı açısından değerlendirilmesi ve nefropatiyi önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması akla yatkın görünmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2019 – Eylül 2019 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve Biyokimya Anabilim Dalı hasta veritabanında oral glukoz tolerans testi(OGTT) ve serum kreatinin sonuçları bulunan kişiler arasından prediyabet tanı kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Dahil edilme sürecinde hastalar sırayla aranıp muayeneye çağırıldı, her bir prediyabet alt tipi (BAG, BGT, BAG+BGT) için 30 kişilik kontenjan ayırıldı. Bu kontenjanın dolması durumunda yalnızca diğer kategorideki hastalar aranarak çağırıldı. Muayeneye çağırılan hastalardan aşağıdaki kriterlerden herhangi birine sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi:

✓ *Dışlama Kriterleri:*

- Bilinen kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalar
- Kontrast madde allerjisi olan hastalar
- İntravitreal enjeksiyon öyküsü olan hastalar
- İntraoküler cerrahi öyküsü olan hastalar
- Üveit öyküsü bulunan hastalar
- Bilinen diyabet dışı retinal patolojisi mevcut olan hastalar
- Oküler travma öyküsü bulunan hastalar
- Bilinen sistemik malignite öyküsü olan hastalar
- Steroid kullanımı mevcut olan hastalar
- İleri derece refraksiyon kusuru mevcut olan hastalar (miyopi > - 5 D ve hipermetropi > +2 D)
- Gebelik durumu bulunan hastalar
- Bilinen hiperparatiroidisi veya hiperkalsemisi mevcut hastalar
- Aktif idrar yolu enfeksiyonu mevcut hastalar
- Proteinüri ile ilişkilendirilebilecek bilinen hastalığı mevcut hastalar

Hastalardan; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, prediyabet risk faktörleri (bilinen hipertansiyon, hiperlipidemi, psikiyatrik hastalık, gestasyonel diyabet veya iri bebek doğurma öyküsü, koroner, periferik veya serebral vasküler hastalık ve ailede diabetes mellitus varlığı öyküsü) bilgileri alındı.

Hastaların vücut ağırlığı; mümkün olabilecek en ince kıyafetlerle ve çıplak ayakla ölçüldü. Boy ölçümü; ayaklar bitişik ve çıplak olarak, boy ölçüm cetveline dik şekilde yaslanırken yapıldı. Bel çevresi ölçümü; 2019 TEMD Obezite Kılavuzu'nda belirtilen şekilde süperior iliak kristalar hizasından, mezura ile yapıldı. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı ($VKI=kg/m^2$).

Sistolik ve diastolik kan basıncı; hasta en az 5 dakika istirahat ettikten sonra, her iki koldan ve kılavuzlarda belirtilen şekilde ölçüldü. Yüksek olan koldaki kan basıncı not edildi.

Hastalardan sabah alınan ilk idrar örneğinde spot idrarda mikroalbümin/kreatinin oranına bakıldı. 30 mg/g'ın üzerindeki değerler mikroalbüminüri olarak değerlendirildi. e-GFR değeri Cockcroft-gault formülüne göre hesaplandı. Mikroalbüminüri ve/veya e-GFR<60 ml/dk saptanması durumu nefropati olarak kabul edildi.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda detaylı göz muayenesi gerçekleştirildi [en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (Snellen eşeli ile 6 metreden), göz içi basıncı ölçümü (Goldmann aplanasyon tonometresi ile), yarıklı lamba biyomikroskopisi, dilatasyon altında fundus muayenesi] ve uygun görülen 86 hastaya fundus florescein anjiyografi (FFA) çekildi. Çalışmaya alınan 90 hastadan ikisine nistagmus, ikisine ise test dozunda alerjik reaksiyon sebebi ile FFA çekilemedi.

Hastalardan çekim öncesi aydınlatılmış onam alındı. FFA çekimleri Spectralis HRA+OCT cihazı (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile gerçekleştirildi. Hastalar iyot alerjisi ve astım yönünden sorgulandı. Hastalara işlem yapılmadan önce boyar maddeye karşı lokal cilt reaksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla subkutan yolla provakasyon testi uygulandı. Anjiyografi öncesi bilateral infrared fundus görüntüleri alındı. 'Florescein' boyası standart İV yol ile, %20 konsantrasyonda 5 ml olarak verildi. Fundus görüntülemesi, boyasız fazlardan itibaren başlatıldı. 10. dakikaya kadar bilateral, santral ve periferik tüm kadranları kapsayacak şekilde sıralı görüntü alındı. İşlem sonrası olası yan etkiler açısından hastaların vital bulguları 30 dakika boyunca gözlendi.

FFA bulguları iki farklı göz hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi. FFA'da mikroanevrizma ve/veya periferik/maküler iskemi ve/veya vasküler sızıntı saptanan hastalarda diyabetik retinopati mevcut kabul edildi. Ek FFA bulguları ayrıca not edildi.

Diyabetik retinopati değerlendirilmesinde ETDRS diyabetik retinopati derecelendirme şeması kullanıldı. Bu şemaya göre NPDR; çok hafif, hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli düzeyde olacak şekilde beşe ayrıldı. (Bkz. Tablo 2)

Ek olarak hastaların Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı veri tabanında mevcut olan laboratuvar verileri de kullanılarak analizler yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılan değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalarında grup sayısına göre tek yönlü varyans analizi ya da bağımsız örneklemlerde t testi kullanılarak analiz gerçekleştirildi ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılmayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise grup sayısına göre Kruskal Wallis ya da Mann Whitney U testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (25-75 persantil)

biçiminde verildi. Gruplara göre nitel değişkenlerin analizinde ise ki-kare testleri kullanıldı ve sonuçlar frekans (%) biçiminde sunuldu. Sonuçlar, $p < 0.05$ olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 30 BAG, 30 BGT, 30 BAG+BGT olmak üzere toplam 90 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan 90 hastadan ikisine nistagmus; ikisine ise test dozunda alerjik reaksiyon sebebi ile FFA çekilemedi. Bu sebeple analizler toplam 86 hasta üzerinden gerçekleştirildi. Hastaların 52'si kadın, 34'ü erkekti. Olguların ortalama yaşı $53,5 \pm 10,5$ yıl, bel çevresi $99,3 \pm 12,1$ cm, VKİ $30,2 \pm 5,7$ kg/m² olarak saptandı. Hastaların vizit esnasında ölçülen sistolik kan basıncının ortalama değeri $128,9 \pm 15,8$ mmHg, diastolik kan basıncı ortalama değeri $79,7 \pm 10,6$ mmHg saptandı. BAG, BGT ve kombine bozukluk grupları arasında demografik veriler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 8)

Tablo 8: Prediyabet Alt Tiplerine Göre Olguların Demografik Özellikleri

	BAG (n=28)	BGT (n=29)	BAG+BGT (n=29)	TOTAL (n=86)	p değeri	
Cinsiyet	Erkek	%46,4 (n=13)	%44,8 (n=13)	%27,6 (n=8)	%39,5 (n=34)	0,259 *
	Kadın	%53,6 (n=15)	%55,2 (n=16)	%72,4 (n=21)	%60,5 (n=52)	0,259 *
Yaş	$53,18 \pm 12,7$	$51,83 \pm 9,2$	$55,66 \pm 9,3$	$53,56 \pm 10,5$	0,304 **	
Boy (cm)	$166,21 \pm 7,8$	$166,66 \pm 8,4$	$162,21 \pm 7,4$	165 ± 8	0,066 ***	
Kilo (kg)	$81,29 \pm 19,3$	$82,14 \pm 15$	$82,17 \pm 11,9$	$81,87 \pm 15,5$	0,698 **	
VKİ (kg/m²)	$29,4 \pm 6,2$	$29,7 \pm 6$	$31,3 \pm 5$	$30,2 \pm 5,7$	0,392 ***	
Bel Çevresi (cm)	$98,9 \pm 14,2$	$99,8 \pm 13$	$99 \pm 9,2$	$99,3 \pm 12,1$	0,956***	
Sistolik KB (mmHg)	$131,3 \pm 19,1$	$125,6 \pm 15,7$	$130 \pm 12,1$	$128,9 \pm 15,8$	0,360 ***	
Diastolik KB (mmHg)	$78,7 \pm 10,4$	$78,6 \pm 11,1$	$81,7 \pm 10,1$	$79,7 \pm 10,6$	0,347 **	

* Ki-kare analizi** Kruskal-Wallis Testi*** Tek yönlü Varyans Analizi

Hastaların prediyabet risk faktörleri açısından incelenmesinde; sigara kullanımı %24,4, bilinen hipertansiyon (HT) varlığı %50, HT için ilaç kullanımı %46,5, bilinen psikiyatrik hastalık varlığı %24,4, psikiyatrik ilaç kullanımı %17,4, bilinen vasküler hastalık varlığı (koroner, serebral veya periferik) %16,3, bilinen gestasyonel DM veya iri bebek doğurma öyküsü %15,1, bilinen hiperlipidemi varlığı %34,9, hiperlipidemi için ilaç kullanımı %18,6 olarak saptandı. Olguların %68,6'sında ailede DM öyküsü mevcuttu. Ailede 1. derecede yakınlarında DM varlığı ise %52,3 olarak saptandı. BAG grubunda HT için ilaç kullanan hasta sayısı diğer gruplara göre daha düşük saptandı (p=0,004). Diğer faktörler açısından prediyabet alt tipleri arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 9)

Tablo 9:Prediyabet Alt Tiplerine Göre Risk Faktörlerinin Dağılımı

	BAG (n=28)	BGT (n=29)	BAG+BGT (n=29)	TOTAL (n=86)	p değeri*
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
Sigara kullanımı	%28,6 (8)	%17,2 (5)	%27,6 (8)	%24,4 (21)	0,527
HT varlığı	%32,1 (9)	%58,6 (17)	%58,6 (17)	%50 (43)	0,068
HT için ilaç kullanımı	%21,4 (6)	%58,6 (17)	%58,6 (17)	%46,5 (40)	0,004
Psikiyatrik hastalık öyküsü	%21,4 (6)	%17,2 (5)	%34,5 (10)	%24,4 (21)	0,289
Psikiyatrik ilaç kullanımı	%17,9 (5)	%17,2 (5)	%17,2 (5)	%17,4 (15)	0,998
Vasküler hastalık öyküsü	%17,9 (5)	%10,3 (3)	%20,7 (6)	%16,3 (14)	0,584
Gestasyonel DM öyküsü	%10,7 (3)	%17,2 (5)	%17,2 (5)	%15,1 (13)	0,804
HPL varlığı	%21,4 (6)	%34,5 (10)	%48,3 (14)	%34,9 (30)	0,100
HPL ilaç	%10,7 (3)	%17,2 (5)	%27,6 (8)	%18,6 (16)	0,254
Ailede DM öyküsü	%57,1 (16)	%72,4 (21)	%75,9 (22)	%68,6 (59)	0,278

* Ki-kare analizi

Hastaların laboratuvar parametrelerinde prediyabet alt tipleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama ve medyan değerleri yapılan analize uygun şekilde gösterildi. (Tablo 10)

Tablo 10: Prediyabet Alt Tiplerine Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Parametreler	BAG (n=28)	BGT (n=29)	BAG+BGT (n=29)	TOTAL (n=86)	p değeri
Total kolesterol(mg/dl)	179 (159-208)	200 (160-223)	196 (172-222)	191 (166-220)	0,358 **
Trigliserid(mg/dl)	118 (91-182)	118 (96-196)	128 (105-173)	125 (99-178)	0,578 **
HDL(mg/dl)	47 (44-52)	51 (41-65)	48 (41-58)	48 (42-58)	0,460 **
LDL(mg/dl)	106 (90-133)	110 (89-140)	112 (98-136)	110 (93-136)	0,736 **
Açlık insülin (mU/L)	13 (8,8-19,9)	10,4 (7,8-18,5)	14,3 (10,1-23,7)	12,1 (8,9-19,9)	0,170 **
HbA1c (%)	5,91 ± 0,34	5,75 ± 0,32	5,89 ± 0,38	5,85 ± 0,35	0,167 *
B12(ng/L)	345 (300-425)	390 (242-508)	329 (231-447)	348 (254-461)	0,580 **
Folik asit(µg/L)	7,2 (6,5-9,3)	6,8 (5,9-10,4)	6,2 (4-9,5)	6,8 (5,7-9,4)	0,293 **
Homosistein(umo l/L)	11,8 (9,4-14)	12,4 (9,4-13,8)	13,5 (10,3-15,9)	12,4 (10-14,7)	0,353 **
Ürik asit(mg/dl)	5,0 ± 1,0	5,1 ± 1,0	5,6 ± 1,8	5,3 ± 1,35	0,176 *
Kreatinin(mg/dl)	0,79 (0,71-0,92)	0,73 (0,66-0,91)	0,77 (0,68-1,00)	0,77 (0,68-0,93)	0,469 **
eGFR (ml/dk) (Cockroft-gault)	112,3 ± 36	120,8 ± 36,8	106,5 ± 34	113,2 ± 35,7	0,312 *
Spot idrar mikroalbümin/kreatinin (g/g)	4,7 (2,7-12)	7,8 (4,3-16,2)	6,9 (2-21,6)	6,1 (2,9-15,4)	0,456 **

* Tek yönlü Varyans Analizi ** Kruskal-Wallis Testi

Çalışmamıza dahil edilen 86 hastanın 16'sında (%18,6) FFA bulgularına göre çok hafif düzeyde non-proliferatif retinopati saptandı. FFA'da mikroanevrizma ve/veya periferik/maküler iskemi ve/veya vasküler sızıntı saptanan hastalarda retinopati mevcut kabul edildi. 86 hastanın 13'ünde (%15,1) nefropati saptandı. Çalışmamızda diyabetik nefropati grubu esas olarak albüminüri varlığı ile belirlendi. 12/13 hastada albüminüri mevcuttu; 1 hasta GFR<60 ml/dk olması sebebiyle nefropati kabul edildi. Toplamda retinopati veya nefropati saptanan 25 hasta mevcuttu (%29,1). Prediyabet alt tiplerine göre retinopati dağılımı incelendiğinde BAG grubunda %14,3, BGT grubunda %13,8, BAG+BGT grubunda %27,6

olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmasa da kombine grupta yüksek retinopati oranı dikkat çekti. Nefropati oranı BAG grubunda %10,7, BGT grubunda %13,8, BAG+BGT grubunda ise %20,7 olarak saptandı. Total komplikasyon oranı ise BAG grubunda %21,4, BGT grubunda %27,6 BAG+BGT grubunda %37,9 olarak bulundu. Bu dağılımlarda da istatistiksel anlamlılık saptanmamakla beraber kombine grupta tüm komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu izlendi. (Tablo 11)

Tablo 11: Prediyabet Alt Tiplerine Göre Retinopati, Nefropati, Total Komplikasyon Oranları

	BAG (n=28)	BGT (n=29)	BAG+BGT (n=29)	TOTAL (n=86)	p değeri*
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
Retinopati YOK (n=70)	%85,7 (24)	%86,2 (25)	%72,4 (21)	%81,4 (70)	
Non-proliferatif DR (n=16)	%14,3 (4)	%13,8 (4)	%27,6 (8)	%18,6 (16)	0,327
Nefropati YOK (n=73)	%89,3 (25)	%86,2 (25)	%79,3 (23)	%84,9 (73)	
Nefropati VAR (n=13)	%10,7 (3)	%13,8 (4)	%20,7 (6)	%15,1 (13)	0,653
TOTAL KOMPLİKASYON (Retinopati+Nefropati) (n=25)	%21,4 (6)	%27,6 (8)	%37,9 (11)	%29,1 (25)	0,382

* Ki-kare analizi

Retinopati varlığına göre olguların demografik özellikleri incelendi. Erkek cinsiyet, diyabetik retinopati (DR) grubunda %56,3, retinopati izlenmeyen grupta %43,8 olarak görüldü (p=0,218). DR grubunda yaş ortalaması $60,5 \pm 8,9$ yıl olarak saptanırken, retinopati izlenmeyen grubun yaş ortalaması $51,9 \pm 10,2$ yıl olarak görüldü (p=0,003). DR grubunda ortalama kilo $76,5 \pm 9,7$ kg, VKİ $28,7 \pm 4,3$ kg/m², bel çevresi $95,4 \pm 8$ cm olarak saptandı. Bu parametrelerde retinopati izlenmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. Muayene esnasında ölçülen sistolik kan basıncı ortalaması DR grubunda $138,3 \pm 14,9$ mmHg, retinopati izlenmeyen grupta $126,8 \pm 15,4$ mmHg olarak bulundu (p=0,009). Muayene esnasında ölçülen diastolik kan basıncının medyan değeri DR grubunda 88 (80-90) mmHg, retinopati izlenmeyen grupta 79,5 (70-86) mmHg olarak saptandı (p=0,012). Grupların ortalama kan basıncı değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. (Tablo 12)

Tablo 12: Retinopati Varlığına Göre Demografik Verilerin Kıyaslanması

Parametreler		Retinopati YOK (n=70)	Non-Proliferatif DR (n=16)	p değeri
Cinsiyet	Erkek	%35,7 (n=25)	%56,3 (n=9)	0,218*
	Kadın	%64,3 (n=45)	%43,8 (n=7)	0,218*
Yaş		51,9 ± 10,2	60,5 ± 8,9	0,003**
Boy (cm)		165,1 ± 8,2	164,6 ± 7,2	0,212**
Kilo (kg)		83,1 ± 16,3	76,5 ± 9,7	0,161**
VKİ (kg/m2)		30,5 ± 6	28,7 ± 4,3	0,246**
Bel Çevresi (cm)		100,1 ± 12,8	95,4 ± 8	0,135**
Sistolik KB (mmHg)		126,8 ± 15,4	138,3 ± 14,9	0,009**
Diastolik KB (mmHg)		79,5 (70-86)	88 (80-90)	0,012***

* Ki-kare analizi ** Bağımsız örneklem T-Testi *** Man-Whitney U Testi

Bilinen HT varlığı retinopatili olguların %68,8'inde, retinopati izlenmeyen grubun %45,7'sinde mevcuttu (p=0,166). Retinopatili olgularda sigara kullanımını %25, psikiyatrik hastalık öyküsü %18,8, gestasyonel DM veya iri bebek doğurma öyküsü %12,5, bilinen hiperlipidemi varlığı %50 olarak saptandı. Bu parametrelerde retinopati izlenmeyen gruba göre anlamlı farklılık izlenmedi. Bilinen hiperlipidemi varlığında anlamlı farklılık olmamasına rağmen anti-hiperlipidemik ilaç kullanımı retinopatili olgularda %43,8 bulunurken, retinopati izlenmeyen grupta %12,9 olarak saptandı (p=0,009). Bilinen koroner, serebral veya periferik vasküler hastalık öyküsü retinopatili olguların %37,5'inde saptanırken, retinopati izlenmeyen grupta %11,4 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,020). NPDR grubunda Ailede DM öyküsü %43,8 olarak daha düşük saptandı (p=0,038). (Tablo 13)

Tablo 13: Retinopati Varlığına Göre Prediyabet Risk Faktörlerinin Kıyaslanması

Parametreler	Retinopati YOK (n=70)	Non-Proliferatif DR (n=16)	p değeri*
	% (n)	% (n)	
Sigara kullanımı	%24,3 (17)	%25 (4)	1,00
HT varlığı	%45,7 (32)	%68,8 (11)	0,166
HT için ilaç kullanımı	%41,4 (29)	%68,8 (11)	0,089
Psikiyatrik hastalık öyküsü	%25,7 (18)	%18,8 (3)	0,751
Psikiyatrik ilaç kullanımı	%18,6 (13)	%12,5 (2)	0,727
Vasküler hastalık öyküsü	%11,4 (8)	%37,5 (6)	0,020
Gestasyonel DM öyküsü	%15,7 (11)	%12,5 (2)	1,00
HPL varlığı	%31,4 (22)	%50 (8)	0,265
HPL ilaç	%12,9 (9)	%43,8 (7)	0,009
Ailede DM öyküsü	%74,3 (52)	%43,8 (7)	0,038

* Ki-kare analizi

Retinopati izlenen ve izlenmeyen gruplar laboratuvar parametreleri açısından kıyaslandı. İki grup arasında ürik asit ve e-GFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. DR grubunda ürik asit medyan değeri 5,9 (5,2-6,5) mg/dl saptanırken, retinopati izlenmeyen grupta bu değer 5,2 (4,2 -5,7) mg/dl olarak bulundu (p=0,006). Cockcroft-gault formülüne göre hesaplanan e-GFR ortalaması DR grubunda 91,5 ± 36,1 ml/dk, retinopati izlenmeyen grupta 118,2 ± 33,9 ml/dk olarak saptandı (p=0,006). Diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı fark izlenmedi. (Tablo 14)

Tablo 14: Retinopati Varlığına Göre Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması

Parametreler	Retinopati YOK (n=70)	Non-Proliferatif DR (n=16)	p değeri
Total kolesterol(mg/dl)	195,3 ± 38,8	189,9 ± 37,7	0,613 *
Trigliserid(mg/dl)	121,5 (96,7-172,7)	126,5 (101,7-212)	0,698**
HDL(mg/dl)	48 (43,5-57,2)	51 (37,2-68,2)	0,829**
LDL(mg/dl)	115,4 ± 32,5	109,3 ± 28,5	0,490 *
Açlık insülin (mU/L)	12,9 (9,5-21,1)	8,9 (8,4-19,4)	0,268**
HbA1c (%)	5,87 ± 0,35	5,77 ± 0,36	0,244 *
B12(ng/L)	345 (259,5-424)	397,5 (252-536,5)	0,544**
Folik asit(µg/L)	7,09 (5,71-9,51)	6,43 (3,69-8,88)	0,072**
Homosistein(umol/L)	12,4 (10,1-14,7)	12 (9-16,2)	0,806**
Ürik asit(mg/dl)	5,2 (4,2 -5,7)	5,9 (5,2-6,5)	0,006**
Kreatinin(mg/dl)	0,76 (0,68-0,91)	0,89 (0,69-1,15)	0,117**
eGFR (Cockroft-gault) (ml/dk)	118,2 ± 33,9	91,5 ± 36,1	0,006 *
Spot idrar mikroalb/kreatinin (g/g)	7,3 (3,4-15,5)	2,5 (2-22,5)	0,153**

* Bağımsız örneklem T-testi ** Mann-Whitney U testi

Nefropati varlığına göre olguların demografik özellikleri incelendi. Erkek cinsiyet, nefropati izlenen grupta %38,5, nefropati izlenmeyen grupta %39,7 olarak görüldü (p=1,00). Nefropati izlenen grubun yaş ortalaması 55,2 ± 10,9 yıl olarak saptanırken, nefropati izlenmeyen grubun yaş ortalaması 53,2 ± 10,5 yıl olarak görüldü (p=0,536). Nefropati izlenen grubun ortalama kilo 83 ±10,5 kg, VKİ 31,3 ± 4,2 kg/m², bel çevresi 102 ± 9,3 cm olarak saptandı. Bu parametrelerde nefropati izlenmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. Vizit esnasında ölçülen sistolik kan basıncı ortalaması nefropati izlenen grupta 137,3 ± 16,9 mmHg, nefropati izlenmeyen grupta 127,4 ± 15,3 mmHg olarak bulundu (p=0,037). Vizit esnasında ölçülen diastolik kan basıncının medyan değeri nefropati izlenen grupta 89 (71,5-93,5) mmHg, nefropati izlenmeyen grupta 80 (70-88) mmHg olarak saptandı

(p=0,192). Grupların ortalama sistolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. (Tablo 15)

Tablo 15:Nefropati Varlığına Göre Demografik Verilerin Kıyaslanması

Parametreler		Nefropati YOK (n=73)	Nefropati VAR (n=13)	p değeri
Cinsiyet	Erkek	%39,7 (n=29)	%38,5 (n=5)	1,00*
	Kadın	%60,3 (n=44)	%61,5 (n=8)	1,00*
Yaş		53,2 ± 10,5	55,2 ± 10,9	0,536**
Boy (cm)		165,3 ± 8,3	163 ± 5,4	0,330**
Kilo (kg)		81,7 ± 16,2	83 ± 10,5	0,763**
VKİ (kg/m ²)		29,9 ± 5,9	31,3 ± 4,2	0,429**
Bel Çevresi (cm)		98,7 ± 12,6	102 ± 9,3	0,370**
Sistolik KB (mmHg)		127,4 ± 15,3	137,3 ± 16,9	0,037**
Diastolik KB (mmHg)		80 (70-88)	89 (71,5-93,5)	0,192***

* Ki-kare analizi ** Bağımsız örneklem T-Testi *** Man-Whitney U Testi

Bilinen HT varlığı nefropatili olguların %61,5'inde, nefropati izlenmeyen grubun %47,9'unda mevcuttu (p=0,547). Nefropatili olgularda sigara kullanımı %15,4, psikiyatrik hastalık öyküsü %46,2, gestasyonel DM veya iri bebek doğurma öyküsü %23,1, bilinen hiperlipidemi varlığı %38,5, ailede DM öyküsü %61,5 olarak saptandı. Bu parametrelerde nefropati izlenmeyen gruba göre anlamlı farklılık izlenmedi. Psikiyatrik ilaç kullanımı nefropati izlenen grupta %38,5 saptanırken, nefropati izlenmeyen grupta %13,5 olarak bulundu (p=0,046). Bilinen koroner, serebral veya periferik vasküler hastalık öyküsü nefropatili olguların %38,5'inde saptanırken, nefropati izlenmeyen grupta %12,3 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,033). (Tablo 16)

Tablo 16: Nefropati Varlığına Göre Prediyabet Risk Faktörlerinin Kıyaslanması

Parametreler	Nefropati YOK (n=73)	Nefropati VAR (n=13)	p değeri*
	% (n)	% (n)	
Sigara kullanımı	%26 (19)	%15,4 (2)	0,507
HT varlığı	%47,9 (35)	%61,5 (8)	0,547
HT için ilaç kullanımı	%43,8 (32)	%61,5 (8)	0,380
Psikiyatrik hastalık öyküsü	%20,5 (15)	%46,2 (6)	0,075
Psikiyatrik ilaç kullanımı	%13,7 (10)	%38,5 (5)	0,046
Vasküler hastalık öyküsü	%12,3 (9)	%38,5 (5)	0,033
Gestasyonel DM öyküsü	%13,7 (10)	%23,1 (3)	0,406
HPL varlığı	%34,2 (25)	%38,5 (5)	0,761
HPL ilaç	%16,4 (12)	%30,8 (4)	0,251
Ailede DM öyküsü	%69,9 (51)	%61,5 (8)	0,535

* Ki-kare analizi

Nefropati izlenen ve izlenmeyen gruplar laboratuvar parametreleri açısından kıyaslandı. İki grup arasında; total kolesterol, ürik asit, e-GFR ve spot idrarda mikroalbümin/kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. Nefropati izlenen grubun total kolesterol ortalaması $179 \pm 22,7$ mg/dl, nefropati izlenmeyen grubun $197 \pm 40,1$ mg/dl olarak bulundu ($p=0,031$). Nefropati izlenen grupta ürik asit ortalaması $6 \pm 1,9$ mg/dl saptanırken, nefropati izlenmeyen grupta bu değer $5,1 \pm 1,2$ mg/dl olarak bulundu ($p=0,022$). Cockcroft-gault formülüne göre hesaplanan e-GFR medyan değeri nefropati izlenen grupta 93,4 (67,5-115) ml/dk, nefropati izlenmeyen grupta 110,5 (92,7-136,3) ml/dk olarak saptandı ($p=0,035$). Spot idrarda mikroalbümin/kreatinin medyan değeri nefropati izlenen grupta 44,4 (31-80,6) mg/dl bulunurken, nefropati izlenmeyen grupta 4,8 (2,4-9) mg/dl olarak görüldü ($p=0,000$). Diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı fark izlenmedi. (Tablo 17)

Tablo 17: Nefropati Varlığına Göre Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması

Parametreler	Nefropati YOK (n=73)	Nefropati VAR (n=13)	p değeri
Total kolesterol(mg/dl)	197 ± 40,1	179 ± 22,7	0,031*
Trigliserid(mg/dl)	124 (98,5-173,5)	127 (99,5-224,5)	0,519**
HDL(mg/dl)	50 (43-58,5)	47 (35,5-57,5)	0,291**
LDL(mg/dl)	116,9 ± 32,4	99,4 ± 23,7	0,066*
Açlık insulin (mU/L)	11,8 (8,9-18,7)	18,8 (8,9-26,1)	0,175**
HbA1c (%)	5,86 ± 0,36	5,78 ± 0,33	0,460*
B12(ng/L)	352,5 (264,5-464)	348 (203-439)	0,400**
Folik asit(µg/L)	6,95 (5,5-9,4)	6,6 (4-10)	0,537**
Homosistein(umol/L)	12 (10-14,2)	14 (10,7-20,9)	0,119**
Ürik asit(mg/dl)	5,1 ± 1,2	6 ± 1,9	0,022*
Kreatinin(mg/dl)	0,77 (0,68-0,91)	1,01 (0,67-1,32)	0,055**
eGFR (Cockroft-gault) (ml/dk)	110,5 (92,7-136,3)	93,4 (67,5-115)	0,035**
Spot idrar mikroalb/kreatinin (g/g)	4,8 (2,4-9)	44,4 (31-80,6)	0,000**

* Bağımsız örneklem T-testi ** Mann-Whitney U testi

Nefropati ve retinopati birlikteliği toplamda 4 olguda izlendi. Bu birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,251). (Tablo 18)

Tablo 18: Retinopati ve Nefropati İlişkisi

Parametreler	Retinopati YOK (n=70)	Non-proliferatif DR (n=16)	p değeri*
	% (n)	% (n)	
Nefropati YOK (n=73)	%87,1 (61)	%75 (12)	
Nefropati VAR (n=13)	%12,9 (9)	%25 (4)	0,251

*Ki kare analizi

Bilinen vasküler hastalık öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında metabolik sendrom ile ilişkili parametreler incelendi. Kilo, VKİ ve bel çevresi ile ilişki saptanmadı. Sistolik ve diastolik kan basıncı vasküler hastalık mevcut grupta daha yüksek saptandı (p=0,013 vs p=0,043). HDL ise vasküler hastalık mevcut grupta daha düşük izlendi (p=0,014). Diğer lipid parametreleri ile anlamlı ilişki saptanmadı. HOMA-IR skoru ve açlık insülin

değeri vasküler hastalık öyküsü mevcut hastalarda daha yüksek saptanırken, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,090 vs 0,114). (Tablo 19)

Tablo 19: Vasküler hastalık öyküsü ile bazı parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Vasküler hastalık öyküsü (+) (n=14)	Vasküler hastalık öyküsü (-) (n=72)	p değeri
Sistolik KB (mmHg)	138,5 ± 13,7	127,1 ± 15,7	0,013*
Diastolik KB (mmHg)	88 (75-92)	80 (70-88)	0,043**
HDL (mg/dl)	51 (44-60)	45,5 (35-48)	0,014**
Açlık insulin (mU/L)	17,9 (10-24,8)	11,7 (8,9-19,6)	0,114**
HOMA-IR skoru	4,74 (2,5-7,2)	3,09 (2,2-5,4)	0,090**

* Bağımsız örneklem T-testi **Man-Whitney U Testi

Hastaların ETDRS diyabetik retinopati evreleme sistemi dışında kalan FFA bulguları tablo 20’de gösterildi.

Tablo 20: Ek FFA Bulguları

Parametreler	VAR % (n)	YOK % (n)	Missing % (n)
Kol-retina zamanında uzama	%8,1 (7)	%50 (43)	%41,9 (36)
Arteriyo-venöz transitte uzama	%10,5 (9)	%50 (43)	%39,5 (34)
Arter-ven basısı	%15,1 (13)	%84,9 (73)	%0 (0)
Vasküler tortiyosite artışı	%9,3 (8)	%90,7 (78)	%0 (0)

Bu parametrelerin; retinopati varlığı, bilinen HT, hiperlipidemi ve vasküler hastalık öyküsü ile ilişkileri analiz edildi. Kol-retina zamanında uzama ile retinopati varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,023). (Tablo 21) Arter-ven basısı ile hiperlipidemi varlığı arasında da anlamlı ilişki bulundu (0,009). Arter-ven basısı ile hipertansiyon arasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ilişki olduğu görüldü (0,071). (Tablo 22) Diğer parametrelerde anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 21: Kol-retina Zamanında Uzama ile Diyabetik Retinopati İlişkisi

Parametreler	Kol retina zamanında uzama (+)	Kol retina zamanında uzama (-)	p değeri*
	% (n)	% (n)	
Retinopati YOK (n=40)	%7,5 (3)	%92,5 (37)	
Retinopati VAR (n=10)	%40 (4)	%60 (6)	0,023

* Ki-kare analizi

Tablo 22: Arter-ven basıısı ile Hiperlipidemi ve Hipertansiyon İlişkisi

Parametreler	Arter-ven basıısı (+) (n=13)	Arter-ven basıısı (-) (n=73)	p değeri*
Hiperlipidemi (+) (n=30)	%69,2 (9)	%28,8 (21)	0,009
Hiperlipidemi (-) (n=56)	%30,8 (4)	%71,2 (52)	
Hipertansiyon (+) (n=43)	%76,9 (10)	%45,2 (33)	0,071
Hipertansiyon (-) (n=43)	%23,1 (3)	%54,8 (40)	
Sistolik KB (mmHg)	136,4 ± 11,4	127,6 ± 16,2	0,067
Diastolik KB (mmHg)	84,7 (78,5-90)	80 (70-88)	0,104

* Ki-kare analizi

Hastaların FFA ile ölçülen foveal avasküler zon (FAZ) alanları ile retinopati, HT, hiperlipidemi ve vasküler hastalık öyküsü arasındaki ilişki araştırıldı. Bu parametreler ile ortalama FAZ alanı arasında anlamlı ilişki saptanamadı. (Tablo 23)

Tablo 23: Ortalama FAZ alanının Bazı Parametrelerle İlişkisi

Parametreler	VAR	YOK	p değeri
	Ortalama FAZ alanı (mm ²) ± SS	Ortalama FAZ alanı (mm ²) ± SS	
Retinopati	0,356 ± 0,13	0,321 ± 0,11	0,296*
Hipertansiyon	0,334 ± 0,10	0,322 ± 0,12	0,639*
Hiperlipidemi	0,332 ± 0,13	0,319 ± 0,08	0,655*
Vasküler hastalık	0,340 (0,23-0,40)	0,330 (0,25-0,39)	0,740**

* Bağımsız Örneklem T-Testi ** Man-Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus, sıklığı ve sebep olduğu komplikasyonlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunudur. DM'nin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi çok iyi bilinmektedir. Diyabetik retinopati dünyada en önemli önlenebilir körlük nedenlerinden biri ve diyabetin en sık görülen tedavi edilebilir mikrovasküler kronik komplikasyonudur. Diyabetik nefropati tüm dünyada KBY'nin en sık sebebi olarak bilinmektedir. Bu sebeple DM komplikasyonlarının erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir.

Prediyalet; plazma glukoz düzeyinin normalden yüksek olduğu, ancak diyabet tanı sınırlarına ulaşmadığı durumlar için kullanılan klinik bir terimdir. Prediyaletin makrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi yapılan gözlemsel çalışmalarda daha net ortaya konmuştur [5, 6]. Ancak mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi tartışmalıdır.

Prediyaletik popülasyonda diyabetik retinopati sıklığını belirlemeye yönelik çalışmalarda değişen yüzdelerde retinopati bildirilmiştir. Gabir ve arkadaşları prediyaletiklerde DR oranını %1,2 olarak açıklamışlardır [128]. Jia ve arkadaşları Çin'de yaptıkları çalışmada BGT'li hastalarda %2,5 oranında DR saptamıştır [129]. Nagi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, BGT mevcut 68 Pima yerlisinde %12 oranında non-proliferatif DR saptanmıştır [10]. NANCY-Eye çalışmasında BAG popülasyonunda DR oranı %10 olarak bulunmuştur [11]. DCCT çalışmasında bu oran %8 olarak belirtilmiştir. Gutenberg çalışmasında ise 922 prediyaletik hastada %8,2 oranında DR saptanmıştır [118].

Literatürde prediyaletik popülasyonda FFA kullanarak retinopati taranan iki çalışma mevcuttur. Çin'de 2012 yılında 110 prediyaletik hastada yapılan çalışmada, FFA yönteminin kullanılması ile %20,91 oranında non-proliferatif diyabetik retinopati gözleendiği bildirilmiştir [12]. Yakın zamanda yayımlanan diğer çalışmada ise Lee ve arkadaşları Taiwan'da yaptıkları çalışmada gerek duydukları hastalarda FFA kullanmış ve 291 hastada retinopati oranını %24,1 olarak bildirmişlerdir [130].

DR oranının daha düşük izlendiği çalışmalarda retinopati tanısında direkt oftalmoskop ve fundus fotoğrafı gibi FFA'ya göre daha basit yöntemler kullanıldığı görülmektedir. FFA, invaziv bir işlem olmakla beraber DR tanısında halen altın standarttır ve diğer yöntemlere oranla daha ayrıntılı bir inceleme fırsatı sağlamaktadır. Bu sebeple FFA ile yapılan çalışmalarda retinopati oranı önceki çalışmalara göre daha yüksek bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda prediyaletik popülasyonda diyabetik retinopati oranı %18,6 (16/86) olarak saptandı. Bu oran çoğu çalışmaya göre yüksek izlenmiş olsa da, FFA kullanarak yapılmış diğer iki çalışmaya yakın bulundu.

FFA ile yapılan retinopati taramasında daha yüksek sonuçlar saptanması daha özgün bir yöntem olmasının dışında [80, 81]; daha küçük lezyonların yakalanması ve hatta yalancı pozitif bulguların görülebilmesi ile de ilişkilendirilebilir. Örneğin FFA'da periferik drusden alanları bazı durumlarda mikroanevrizma benzeri görünüm yaratabilir, retina pigment düzensizlikleri iskemi alanlarını taklit edebilir, retinal ven dalcık tıkanıklığı vasküler sızıntı alanı olarak değerlendirilebilir. Bazı durumlarda bu lezyonların en deneyimli göz hekimleri tarafından bile ayrımının zor olduğu söylenebilir. Bu da tüm bulguların diyabete bağlı olup olmadığı konusunda tartışmalar yaratabilmektedir. Çalışmamızda hastalarda gözlenen ve daha çok hipertansif retinopati ve diğer sebeplerle ilişkilendirilen ek FFA bulguları da analiz edilmiş ve diyabetik retinopati grubuyla ilişkisi saptanmamıştır ($p=0,776$). Bu bulgulardan arter-ven basısının hiperlipidemi ve hipertansiyon ile ilişkisi saptanmıştır. Bu sebeple diyabetik retinopati değerlendirmemizin uygun şekilde yapıldığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda diyabetik retinopatinin; yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı, serum ürik asit düzeyi ve e-GFR ile anlamlı ilişkisi tespit edildi. Ek olarak, vasküler hastalık varlığı ve anti-hiperlipidemik ilaç kullanımı da retinopati ile anlamlı ilişki gösterdi.

Yaş ve hipertansiyonun DR ile ilişkisi birçok çalışmada ortaya konulmuştur ve iyi bilinen risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Wong ve arkadaşlarının diyabetik popülasyonda yaptıkları çalışmada yaş (OR, 0.73; 95% CI, 0.57-0.93 dekat başı artış için) ve hipertansiyon (OR, 1.85; 95% CI, 1.04-3.30) retinopati için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Ek olarak diyabet süresi ve HbA1c retinopati ile ilişkilendirilmiştir [131]. LALES çalışmasında her 20 mmHg kan basıncı artışı ile retinopati arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (OR: 1.26) ($P=0.002$) [132]. Hoorn çalışmasında hipertansif diyabetik bireylerde 10 yıl içinde DR gelişme riski, normotansif diyabetik bireylere göre 2 kattan fazla bulunmuştur [133].

Lee ve arkadaşlarının Taiwan'da yaptıkları çalışmada diyabetik retinopati; yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı ile anlamlı ilişki göstermiştir. Aynı çalışmada retinopati saptanmayan ve non-proliferatif retinopati saptanan grup arasında vücut kitle indeksi bakımından negatif ilişki saptanmış, retinopati saptanan grupta VKİ, saptanmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,01$) [130].

Retinopati ile bel çevresi ve VKİ arasında ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalar VKİ ve bel çevresi ile pozitif korelasyon gösterirken [133-135], bazı çalışmalarda ilişki saptanmamış [12, 136], birkaç çalışmada ise negatif ilişki saptanmıştır [130, 137]. Bizim çalışmamızda VKİ ve bel çevresi ile retinopati arasında ilişki izlenmemiştir.

Aynı şekilde, çalışmalarda hiperlipidemi ve retinopati arasındaki ilişki konusunda da değişik sonuçlar mevcuttur. Hoorn çalışmasının temel verilerinde total kolesterol ve trigliserid

seviyeleri ile retinopati arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [138]. FIELD çalışmasında diyabetik retinopati mevcut hastaların izleminde fenofibrat verilmesinin DR progresyonunu önlediği izlenmiştir [139]. Buna karşın De Block ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik popülasyonda lipid profili ve retinopati arasında ilişki saptanmamıştır [140]. Nancy-Eye çalışmasında [11] ve Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [12] prediyabetik popülasyonda lipid profili ile retinopati arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da Total kolesterol, trigliserid, HDL veya LDL değerleri ile retinopati arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak retinopati izlenen grupta daha fazla anti-hiperlipidemik ilaç kullanan hasta varlığı dikkat çekmiştir (p=0,014). Bu veri bizlere, tedavi gerekliliği olan düzeyde hiperlipidemisi olan hastalarda retinopatinin daha sık görüldüğünü düşündürmüştür.

Çalışmamızda ürik asit ile diyabetik retinopati arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,013). Bu sonuç Japonya’da yapılmış DDCRT çalışması [141] ve Liang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma [142] ile benzerdir. Zhu ve arkadaşları oluşturdukları deney modelinde in vivo ve in vitro ortamda ürik asitin retinopati üzerine olası patogenetik etkilerini incelemiş ve hiperüriseminin Notch sinyal yolağı aktivitesini artırarak diyabetik retinopati gelişiminde rol oynadığını göstermiştir [143].

Diyabetik popülasyonda yapılan çalışmalarda HbA1c’nin retinopati ile ilişkisi ortaya konmuştur [53, 55]. Ancak Knowler ve ark. yaptıkları çalışmada prediyabetik hastalarda retinopati ile kan şekeri düzeyleri arasında bir korelasyon saptamamıştır [104, 119]. Bu konu ile ilgili Cheng ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada HbA1c \geq %5,5 barajından itibaren retinopati sıklığında keskin bir artış görüldüğünü belirtmişlerdir [144]. Bizim çalışmamızda da retinopati saptanan hastaların %94’ünün HbA1c düzeyi \geq %5,5 olarak saptanmıştır. Ancak çalışmamızda HbA1c düzeyleri ile retinopati arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Glisemik varyabilitenin diyabetik popülasyonda; hem mikrovasküler, hem de makrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi olabileceğine dair çalışmalar mevcut olmakla beraber [145, 146], bu konuda prediyabetik popülasyonda yapılmış bir çalışma yoktur. HbA1c’nin normal aralıkta olmasına rağmen görülebilen komplikasyonların kısa dönem glisemik varyabilite ile ilişkisinin olabileceği düşünülebilir. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda prediyabetik popülasyonda diyabetik nefropati oranı %15,1 (13/86) olarak bulundu. Nah ve arkadaşları, Kore’de 226 prediyabetik birey ile yapılan çalışmada prediyabetik popülasyonda albüminüri oranını %15,5 olarak bulmuşlardır [147]. Platinga ve arkadaşları, 1999-2006 yılları NHANES verilerini kullanarak yaptıkları çalışmada KBY prevalansını prediyabetiklerde %17,7, normal glukoz toleransı grubunda %10,6 olarak bildirmişlerdir [148]. Rodrigues ve arkadaşları da prediyabet risk faktörleri mevcut non-

diyabetik hasta grubunda albüminüri oranını %16 olarak saptamışlardır [149]. Bahar ve arkadaşlarının çalışmasında da prediyabetik bireylerde bu oran %15,5 olarak belirtilmiştir. Aynı çalışmada kontrol grubunda albüminüri saptanmamıştır. Zhou ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı çalışmada da KBY prevalansı prediyabetiklerde %15, normal glukoz toleransı grubunda %9,8 olarak saptanmıştır [150]. Prediyabetiklerde albüminüri ve e-GFR'yi kombine kullanan çalışmalarda diyabetik nefropati prevalansı %12,3 ve %17,7 arasında değişmektedir [151]. Bizim çalışmamızda da bu konuda yapılan çoğu çalışma ile uyumlu nefropati oranı saptanmıştır.

Prediyabet ile nefropati ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiş olmakla beraber, prediyabetin diyabete ilerlemeyen popülasyonda KBY'yi predikte edip etmediği net değildir. Echouffo-Tcheugui ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde toplam 185452 hastayı değerlendiren 9 kohort çalışma incelenmiş, prediyabetiklerde KBY gelişmesi için rölatif risk 1.11 (CI%951.02-1.21) olarak bulunmuştur [121].

Prediyabet ve KBY'nin ortak risk faktörleri varlığı sebebiyle birliktelik gösterdiğini düşünen yazarlar mevcuttur. Ancak geleneksel tedavilerin diyabetik KBY ve bununla ilişkili gelişebilecek kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada yetersiz kaldığı dikkate alındığında, hastalığı tedavi etmektense olguların prediyabetik evrelerden itibaren böbrek hasarı açısından değerlendirilmesi ve nefropatiyi önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması akla yatkın görünmektedir.

Perkins ve arkadaşlarının tip 1 diyabetiklerde yaptıkları çalışmada; mikroalbüminüri saptanan hastaların üçte birinin, makro düzeyde proteinüri gelişmeden hızlıca KBY'ye ilerledikleri gözlenmiştir [152]. Bu sebeple mikroalbüminürinin tespiti ve erken mekanizmaların araştırılmasının çok önemli olduğu belirtilmiştir. Bu konuda prediyabetiklerde de albüminüri taranması ve albüminüri saptanan hastalara ACEi başlanması yönünde görüş bildiren otörler mevcuttur [153, 154].

Çalışmamızda diyabetik nefropati ile sistolik kan basıncı, serum ürik asit seviyesi ve e-GFR düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı. Ek olarak bilinen vasküler hastalık varlığı ve psikiyatrik ilaç kullanımı ile de istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Hipertansiyon ile albüminüri ve diyabetik KBY ilişkisi bilinmektedir. KAMOGAVA-HBP çalışmasında izole sistolik kan basıncı yüksekliğinin diyabetik popülasyonda diyabetik nefropati riskini diğer parametrelere göre ayarlama yapıldığında 2,63 kat artırdığı görülmüştür [155]. Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında albüminüri, KBY ve hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (OR, 1.70) [150].

Yapılan çalışmalarda diyabetik popülasyonda serum ürik asit seviyesi ile albüminüri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir [142, 156-158]. Bizim çalışmamızda da serum ürik asit seviyeleri ile nefropati arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,022).

Çalışmamızda diyabetik nefropati grubu esas olarak albüminüri varlığı ile belirlense de, e-GFR düzeyleri nefropati izlenen grupta izlenmeyen gruba göre daha düşük saptandı (medyan: 93,4 ml/dk vs 110,5 ml/dk) (p=0,035). Matsushita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ARIC çalışmasındaki hastaların 3 ve 9 yıllık e-GFR değerlerindeki değişim incelenmiş ve KBY sınırının üstünde bile olsa GFR'deki düşüşün (ortalama 105 ml/dk'dan→80 ml/dk'ya) KAH (HR:1,32) ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığı (HR: 1,41) görülmüştür [159]. Bu sebeple; çalışmamızda saptadığımız e-GFR düzeyleri arasındaki bu farkın, her ne kadar KBY sınırları üzerinde de olsa önemli olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda retinopati ve nefropati birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da; retinopati izlenen grupta, izlenmeyen gruba göre e-GFR'deki düşüklük dikkat çekicidir. DR grubunda e-GFR ortalaması 91,5 ± 36,1 ml/dk, retinopati izlenmeyen grupta 118,2 ± 33,9 ml/dk olarak saptanmıştır (p=0,006). Genel bir bilgi olarak diyabetik retinopatinin diyabetik nefropatiden önce geliştiği düşünülmektedir. Bu durum bizlere çalışmamızda henüz nefropati kabul edilecek düzeyde GFR düşüklüğü olmasa da, retinopatili bireylerde gelişmekte olan bir nefropati varlığı olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda bilinen vasküler (koroner, serebral veya periferik) hastalık öyküsü ile hem retinopati, hem de nefropati varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,020 vs p=0,033). Diyabetik popülasyonda makrovasküler komplikasyonlar ile mikrovasküler komplikasyonların birlikteliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Wong ve arkadaşlarının ARIC çalışmasının popülasyonunda yaptıkları çalışmada retinopati ve serebrovasküler olay arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. Normotansif bireylerde dahi izlenmiş olan mikroanevrizmaların, inme riskini 2.36 kat artırdığını saptamışlardır [160]. Targher ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetik popülasyonda retinopati ve kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı ilişki saptamıştır [161]. Albüminürinin, kardiyovasküler hastalık ve ölüm için bağımsız risk faktörü olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur [162-164]. DSÖ'nün diyabetiklerde vasküler hastalık isimli kohort çalışmasında da hem retinopati hem de nefropati Mİ ve kardiyovasküler ölüm ile ilişkili bulunmuştur [165].

Bu durum mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar için ortak olabilecek; hipertansiyon, metabolik sendrom, endotelial disfonksiyon, oksidatif stres gibi risk faktörlerinin varlığı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda vasküler hastalık varlığı; sistolik/diastolik kan basıncı ve HDL düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. İnsülin direncinin makrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi

daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da açlık insülin ve HOMA-IR değerlerinde vasküler hastalık mevcut grupta yükseklik dikkat çekse de bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. İnsülin direnci ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması HOMA-IR yönteminin insülin direncini saptamada yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmaması ile de ilişkili olabilir.

Çalışmamız prediyabetik popülasyonda da makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların birliktelik gösterebileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Prediyabetik popülasyonda yapılmış çalışmaların çoğu açlık plazma glukozu (APG) ve/veya HbA1c değerlerine göre dahil edilmiş hasta popülasyonunda yapılmıştır. Oysa OGTT'nin prediyabet tanısındaki yeri oldukça nettir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerikan Endokrinoloji Kolejinin 2015'te ortak yayınladığı kılavuzda HbA1c değerlendirmesinin sadece prediyabet taramasında kullanılabileceği, prediyabet sınırında olan olgulara tanı için mutlaka OGTT ve APG ölçümlerinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır [166]. Life-Adult çalışmasında bilinen diyabeti olmayan 2695 kişi taranmış, HbA1c değerlerine göre prediyabet prevalansı %8,7 saptanırken, OGTT sonucuna göre %37 saptanmıştır. Normal HbA1c'ye sahip olgulardan %37,4'ü OGTT'ye göre prediyabet tanısı almıştır [167]. Ayrıca aynı çalışmada albüminüri prevalansının HbA1c normal olan hastalar arasında; OGTT'ye göre prediyabet tanısı alan grupta, OGTT normal gruba göre belirgin yüksek olduğunu da belirtmişlerdir. Bizim çalışmamıza OGTT 75 gr testine göre prediyabet tanısı almış olan hastalar dahil edilmiştir. Bu sayede hem prediyabet tanısı daha net ortaya konulmuş, hem de hastaları prediyabet alt tiplerine göre inceleme fırsatı doğmuştur.

BAG ve BGT arasında birtakım farklılıklar mevcuttur. BGT daha çok periferik dokularda (iskelet kası) insülin direnci ile ilişkili iken; BAG artmış glukoneojenez ile ilişkilidir. BAG'da izole ilk faz (bazal) insülin sekresyonu defekti mevcutken, BGT hem ilk hem de ikinci faz salınım defekti ile ilişkilidir. BGT'nin diyabet progresyonu ve kardiyovasküler hastalık riski ile daha yakından ilişkili olduğunu iddia eden yayınlar mevcut olsa da bu konu tartışmalıdır [15]. Ancak kombine bozukluğun özellikle diyabete progresyon riskinde belirgin artış yarattığı gösterilmiştir [168]. Literatürde mikrovasküler komplikasyonların prediyabet alt tiplerine göre incelendiği az sayıda çalışma vardır. Inter99 çalışmasında diyabetik retinopati prevalansı; normal glukoz toleransı (NGT) grubunda %7,5, BAG grubunda %14, BGT grubunda %8, kombine grupta %9,5 olarak bulunmuş, ancak gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Funagata çalışmasında retinopati sıklığı; NGT grubunda %7,7, BAG grubunda %10,3, BGT grubunda %14,6 bulunmuştur. Aynı çalışmanın ayrıntılı analizlerinde; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara

öyküsü ve VKİ'ye göre yapılan ayarlamalardan sonra BGT'nin retinopati ile ilişkisinin anlamlı bulunduğu fakat BAG'ın anlamlı ilişki göstermediğini belirtmişlerdir [169].

Bizim çalışmamızda prediyabet alt tiplerine göre retinopati dağılımı incelendiğinde BAG grubunda %14,3, BGT grubunda %13,8, BAG+BGT grubunda %27,6 olarak bulundu. Nefropati oranı BAG grubunda %10,7, BGT grubunda %13,8, BAG+BGT grubunda ise %20,7 olarak saptandı. Total komplikasyon oranı ise BAG grubunda %21,4, BGT grubunda %27,6 BAG+BGT grubunda %37,9 olarak bulundu. Ancak gruplar arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlı olmasa da kombine gruptaki komplikasyon oranının yüksekliği diğer çalışmalar ile paralel ve dikkat çekicidir. Özellikle BAG+BGT birlikteliği olan hastaların komplikasyon açısından taranması ve komplikasyon saptanan hastaların tedavi açısından değerlendirilmesi uygun olabilir.

Prediyabetiklerde esas problem ve tedavi başlanmasının en önemli sebebi diyabete progresyon korkusudur. Ancak diyabet ve prediyabet arasında, bilinen eski bilgilerimiz dahilinde temel fark komplikasyon gelişimidir. Makrovasküler komplikasyonların prediyabetik popülasyonda da artmış olduğunun gösterilmesi ile beraber prediyabetiklerin de tedavi edilmesine dair görüş ağırlık kazanmıştır. Ancak prediyabetik popülasyonda tedavinin sağlayacağı yararlar hakkında kapsamlı çalışma yoktur. Son çalışmalar ışığında prediyabetiklerde yalnızca makrovasküler komplikasyonların değil, mikrovasküler komplikasyonların da eski bilinen oranlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu sebeple bu konudaki çalışmalar arttıkça tarama ve tedavi konusunda yaklaşımların değişme ihtimali mevcuttur.

Çalışmamızın en güçlü yanları; prediyabet tanısının açlık plazma glukozu ve OGTT 2. saat plazma glukozu kriterleri ile konulmuş olması ve retinopati taramasının FFA ile yapılmasıdır. Literatürde prediyabet alt tiplerinin ayrı ayrı incelendiği çok az çalışma mevcuttur. Türkiye'de prediyabetiklerde retinopati ve nefropati prevalansı ile ilişkili literatürde herhangi bir yayının bulunmamaktadır. Ülkemizdeki prevalansın ortaya konulması açısından önemli bir çalışma olmuştur. Ek olarak, literatürde prediyabetiklerde makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan da bir ilk niteliği taşımaktadır.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu ise normal glukoz toleransı (NGT) grubunun olmaması olarak gösterilebilir. Ancak prediyabetik ve NGT gruplarında FFA ile retinopati taranan tek çalışma olan Chen ve arkadaşlarının çalışmasında, NGT grubunda DR oranı %0 olarak bulunmuştur [12]. Ayrıca yapılan diğer tüm çalışmalarda, NGT grubunda saptanan komplikasyon oranlarına göre (%0 ila %9,8 arasında değişen oranlar), belirgin düzeyde yüksek komplikasyon oranları saptamış olmamız çalışmamızda tereddüte yer bırakmamıştır.

Bu duruma ek olarak, çalışmamızda hasta sayımızın görece düşük olduğu söylenebilir. Bu konunun daha çok hasta ile çalışılması durumunda daha net sonuçlar ortaya koymak mümkün olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda prediyabetiklerde hem retinopati, hem de nefropati sıklığının beklenenden daha yüksek olabileceği ortaya konulmuştur (%18,6 vs %15,1). Kombine bozukluk (BAG+BGT) grubunda en fazla olmak üzere tüm prediyabet alt tiplerinde yüksek komplikasyon oranları gösterilmiştir. Ayrıca prediyabetiklerde de makrovasküler komplikasyonlar ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında ilişki olabileceği tanımlanmıştır.

Diyabet ve prediyabet arasındaki temel farkın komplikasyon gelişimi olduğu düşünülürse, son dönemdeki çalışmalarda gösterilen prediyabetiklerde yüksek komplikasyon oranlarının prediyabete bakış açımızı değiştirme ihtimali mevcuttur.

Makrovasküler komplikasyonların prediyabetik popülasyonda da artmış olduğunun gösterilmesi ile beraber prediyabetiklerin de tedavi edilmesine dair görüş ağırlık kazanmıştır. Ancak prediyabetik popülasyonda tedavinin sağlayacağı yararlar hakkında kapsamlı çalışma yoktur. Son çalışmalar ışığında prediyabetiklerde yalnızca makrovasküler komplikasyonların değil; mikrovasküler komplikasyonların da eski bilinen oranlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu sebeple bu konudaki çalışmalar arttıkça tarama ve tedavi konusunda yaklaşımların değişme ihtimali mevcuttur.

7.KAYNAKLAR

1. TEMD: **Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu**, 12. baskı edn; 2019.
2. **Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2017. In.; 2017.**
3. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N *et al*: **Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP)**. *Diabetes care* 2002, **25**(9):1551-1556.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B *et al*: **Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults**. *European journal of epidemiology* 2013, **28**(2):169-180.
5. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I *et al*: **Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death**. *The New England journal of medicine* 2011, **364**(9):829-841.
6. Balkau B: **The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe**. *Diabetes & metabolism* 2000, **26**(4):282-286.
7. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, Gregg EW, Albright AL, Klein BE, Klein R: **Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008**. *Jama* 2010, **304**(6):649-656.
8. Taş A, Bayraktar MZ, Üzeyir E, Sobacı G, Uçar M: **Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri**. 2005.
9. Bai X, Xu X, Lu M, He J, Du X, Zhang B, He X, Lu L, Zhu J, Zou H: **A cross-sectional study of moderate or severe visual impairment and blindness in residents with type 2 diabetes living in Xinjing Town, Shanghai**. [*Zhonghua yan ke za zhi*] *Chinese journal of ophthalmology* 2016, **52**(11):825-830.
10. Nagi D, Pettitt D, Bennett P, Klein R, Knowler W: **Diabetic retinopathy assessed by fundus photography in Pima Indians with impaired glucose tolerance and NIDDM**. *Diabetic Medicine* 1997, **14**(6):449-456.
11. Tyrberg M, Melander A, Lövestam-Adrian M, Lindblad U: **Retinopathy in subjects with impaired fasting glucose: the NANSY-Eye baseline report**. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008, **10**(8):646-651.
12. Chen X, Zhao Y, Zhou Z, Zhang X, Li Q, Bai L, Zhang M: **Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in Chongqing pre-diabetes patients**. *Eye* 2012, **26**(6):816.
13. Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, Taylor B, Wong TY, Tominaga M, Kato T, Daimon M, Oizumi T, Kawata S: **Cardiovascular risk factors and retinal microvascular signs in an adult Japanese population: the Funagata Study**. *Ophthalmology* 2006, **113**(8):1378-1384.
14. Munch IC, Larsen M, Kessel L, Borch-Johnsen K, Lund-Andersen H, Glümer C: **Cumulative glycemia and microangiopathy in subjects with impaired glucose regulation in the Inter99 study**. *diabetes research and clinical practice* 2011, **91**(2):226-232.
15. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: **Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study**. *Diabetes care* 1999, **22**(6):920-924.

16. Süleymanlar G, Utaş C, Arınoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A: **A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study.** *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010, **26**(6):1862-1871.
17. Melsom T, Schei J, Stefansson VT, Solbu MD, Jenssen TG, Mathisen UD, Wilsgaard T, Eriksen BO: **Prediabetes and Risk of Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in the General Nondiabetic Population: A Prospective Cohort Study.** *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2016, **67**(6):841-850.
18. [<https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>]
19. **2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019.** *Diabetes care* 2019, **42**(Supplement 1):S13-S28.
20. ALTUNTAŞ Y: **Diyabetin Akut Metabolik Komplikasyonları.** *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology* 2003, **1**(3):214-218.
21. Boucai L, Southern WN, Zonszein J: **Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities.** *The American journal of medicine* 2011, **124**(11):1028-1035.
22. Krinsley J, Schultz MJ, Spronk PE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, Melot C, Preiser JC: **Mild hypoglycemia is strongly associated with increased intensive care unit length of stay.** *Annals of intensive care* 2011, **1**:49.
23. Naidech AM, Levasseur K, Liebling S, Garg RK, Shapiro M, Ault ML, Afifi S, Batjer HH: **Moderate Hypoglycemia is associated with vasospasm, cerebral infarction, and 3-month disability after subarachnoid hemorrhage.** *Neurocritical care* 2010, **12**(2):181-187.
24. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML: **Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward.** *Diabetes care* 2009, **32**(7):1153-1157.
25. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA: **Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia.** *Diabetes care* 2012, **35**(9):1897-1901.
26. Natrass M: **Diabetic ketoacidosis.** *Medicine* 2010, **38**(12):667-670.
27. Sun JC, Joffe H: **The Most Common Inpatient Problems in Internal Medicine E-Book:** Elsevier Health Sciences; 2007.
28. Hall AP, Davies MJ: **Diabetic emergencies in acute/critical care.** *The Foundation Years* 2008, **4**(6):230-233.
29. Powers A: **Diabetes mellitus.** Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al eds. *Harrison's principles of internal medicine 19 th ed* 2015:2422-2430.
30. Morgan CL, Currie C, Stott N, Smithers M, Butler CC, Peters J: **The prevalence of multiple diabetes-related complications.** *Diabetic medicine* 2000, **17**(2):146-151.
31. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: **Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.** *Bmj* 2000, **321**(7258):405-412.
32. ÇAKIR N: **Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz İlişkisi.** *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2007, **3**(3):61-67.
33. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF: **Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study.** *Diabetes care* 1999, **22**(4):562-568.
34. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, Group MRFITR: **Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.** *Diabetes care* 1993, **16**(2):434-444.

35. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: **Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.** *New England journal of medicine* 1998, **339**(4):229-234.
36. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD: **Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes.** *Journal of the American College of Cardiology* 1993, **22**(5):1433-1437.
37. Chen R, Ovbigele B, Feng W: **Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes.** *The American journal of the medical sciences* 2016, **351**(4):380-386.
38. Hill MD: **Stroke and diabetes mellitus.** *Handbook of clinical neurology* 2014, **126**:167-174.
39. Becker KL: **Principles and practice of endocrinology and metabolism:** Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
40. Albers JW, Pop-Busui R: **Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes.** *Current neurology and neuroscience reports* 2014, **14**(8):473.
41. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A *et al*: **Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments.** *Diabetes care* 2010, **33**(10):2285-2293.
42. Shaw J, Zimmet P, Gries F, Ziegler D: **Textbook of Diabetic Neuropathy.** In.: New York: Stuttgart/New York: Thieme; 2003.
43. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, Wagner EH: **Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes.** *Diabetes care* 1999, **22**(3):382-387.
44. ÖZCAN M, GÜLÇELİK NE: **Diyabetik Otonom Nöropati.** *Turkiye Klinikleri Endocrinology-Special Topics* 2015, **8**(1):45-52.
45. Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, Senneville E, Urbancic-Rovan V, Van Asten S, Peters EJ: **IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes.** *Diabetes/metabolism research and reviews* 2016, **32** Suppl 1:45-74.
46. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY: **Management of diabetic retinopathy: a systematic review.** *Jama* 2007, **298**(8):902-916.
47. Koblin Klein BE: **Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy.** *Ophthalmic epidemiology* 2007, **14**(4):179-183.
48. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, Taylor HR, Hamman RF: **The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States.** *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 2004, **122**(4):552-563.
49. Karadeniz Ş: **Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi ve Patogenezi.** *İN Tıbbi Retina Editörler Tamçelik N, Doğan ÖK, Kural G Türk Oftalmoloji Derneği Yayınları* 2009, **10**:151-156.
50. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: **The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years.** *Archives of ophthalmology* 1984, **102**(4):520-526.
51. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: **The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years.** *Archives of ophthalmology* 1984, **102**(4):527-532.
52. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen S-J, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J: **Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy.** *Diabetes care* 2012, **35**(3):556-564.

53. Diabetes Control Complications Trial Research Group: **The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.** *New England journal of medicine* 1993, **329**(14):977-986.
54. UK Prospective Diabetes Study Group: **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).** *The lancet* 1998, **352**(9131):837-853.
55. UK Prospective Diabetes Study Group: **Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.** *BMJ: British Medical Journal* 1998, **317**(7160):703.
56. Keenan HA, Costacou T, Sun JK, Doria A, Cavallerano J, Coney J, Orchard TJ, Aiello LP, King GL: **Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study.** *Diabetes care* 2007, **30**(8):1995-1997.
57. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ: **Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control.** *Diabetes care* 2001, **24**(7):1275-1279.
58. Wong CW, Wong TY, Cheng C-Y, Sabanayagam C: **Kidney and eye diseases: common risk factors, etiological mechanisms, and pathways.** *Kidney international* 2014, **85**(6):1290-1302.
59. Best R, Chakravarthy U: **Diabetic retinopathy in pregnancy.** *British journal of ophthalmology* 1997, **81**(3):249-251.
60. Hong T, Mitchell P, de Loryn T, Rochtchina E, Cugati S, Wang JJ: **Development and progression of diabetic retinopathy 12 months after phacoemulsification cataract surgery.** *Ophthalmology* 2009, **116**(8):1510-1514.
61. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, Howard NJ, Silink M: **Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications?** *Diabetes care* 2003, **26**(4):1224-1229.
62. Lim LS, Wong TY: **Lipids and diabetic retinopathy.** *Expert opinion on biological therapy* 2012, **12**(1):93-105.
63. Cheung N, Wong TY: **Obesity and eye diseases.** *Survey of ophthalmology* 2007, **52**(2):180-195.
64. Conway BN, Miller RG, Klein R, Orchard TJ: **Prediction of proliferative diabetic retinopathy with hemoglobin level.** *Archives of ophthalmology* 2009, **127**(11):1494-1499.
65. Nguyen TT, Alibrahim E, Islam FA, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Shea S, Wong TY: **Inflammatory, hemostatic, and other novel biomarkers for diabetic retinopathy: the multi-ethnic study of atherosclerosis.** *Diabetes care* 2009, **32**(9):1704-1709.
66. Sobrin L, Green T, Sim X, Jensen RA, Tai ES, Tay WT, Wang JJ, Mitchell P, Sandholm N, Liu Y: **Candidate gene association study for diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Candidate gene Association Resource (CARE).** *Investigative ophthalmology & visual science* 2011, **52**(10):7593-7602.
67. **Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.** *Ophthalmology* 1991, **98**(5 Suppl):786-806.
68. Bowling B: **Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach:** Saunders Ltd; 2015.
69. Ophthalmology AAo: **Retinal Vascular Disease. Diabetic Retinopathy.** In: *Retina and Vitreous.* edn.; 2012-2013: 89-112.
70. OZMERT E: **Diabetik Retinopati ve Makülopatinin Tanımı ve Sınıflaması.**

71. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: **The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XV: the long-term incidence of macular edema.** *Ophthalmology* 1995, **102**(1):7-16.
72. Group ETDRSR: **Case reports to accompany Early treatment diabetic Retinopathy study Reports 3 and 4.** *International ophthalmology clinics* 1987, **27**(4):273-333.
73. Moss SE, Klein R, Klein BE: **The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population.** *Ophthalmology* 1998, **105**(6):998-1003.
74. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: **The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IV. Diabetic macular edema.** *Ophthalmology* 1984, **91**(12):1464-1474.
75. Stitt A, Gardiner T, Archer D: **Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients.** *British Journal of Ophthalmology* 1995, **79**(4):362-367.
76. Wan TT LX, Sun YM, Li YB, Su Y: **Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy.** *Biomed and Pharmacother* 2015, **74**:145-147.
77. Semeraro F, Morescalchi F, Cancarini A, Russo A, Rezzola S, Costagliola C: **Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: therapeutic implications.** *Diabetes & metabolism* 2019.
78. Talisa E, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, Baumal CR, Crawford C, Reichel E, Witkin AJ: **Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography.** *Retina* 2015, **35**(11):2364-2370.
79. Wiley HE, Ferris III FL: **Nonproliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema.** In: *Retina*. edn.: Elsevier; 2013: 940-968.
80. Edema Pfdm: **Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early treatment diabetic retinopathy study research group.** *Arch Ophthalmol* 1985, **103**(12):1796-1806.
81. Patz A, Fine S, Finkelstein D, Prout T, Aiello L, Bradley R, Briones JC, Myers F, Bresnick G, de Venecia G: **Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings.** *Ophthalmology* 1978, **85**(1):82-106.
82. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C: **United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease.** *Kidney international supplements* 2015, **5**(1):2-7.
83. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF: **Nephropathy in diabetes.** *Diabetes care* 2004, **27**:S79.
84. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, Van Bommel EJ, Heerspink HJ, Van Raalte DH, Joles JA: **Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment.** *Journal of the American Society of Nephrology* 2017, **28**(4):1023-1039.
85. Satko SG, Langefeld CD, Daeiagh P, Bowden DW, Rich SS, Freedman BI: **Nephropathy in siblings of African Americans with overt type 2 diabetic nephropathy.** *American journal of kidney diseases* 2002, **40**(3):489-494.
86. Pettitt D, Saad M, Bennett P, Nelson R, Knowler W: **Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.** *Diabetologia* 1990, **33**(7):438-443.
87. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: **Familial clustering of diabetic kidney disease.** *New England Journal of Medicine* 1989, **320**(18):1161-1165.
88. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H-H: **Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-**

- insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study.** *Bmj* 1997, **314**(7083):783.
89. Mooyaart A, Valk E, Van Es L, Bruijn J, De Heer E, Freedman B, Dekkers O, Baelde H: **Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta-analysis.** *Diabetologia* 2011, **54**(3):544-553.
90. Forbes J, Fukami K, Cooper M: **Diabetic nephropathy: where hemodynamics meets metabolism.** *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* 2007, **115**(02):69-84.
91. Gilbert RE, Cooper ME: **The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury?** *Kidney international* 1999, **56**(5):1627-1637.
92. Sachidanandam K, Hutchinson JR, Elgebaly MM, Mezzetti EM, Dorrance AM, Motamed K, Ergul A: **Glycemic control prevents microvascular remodeling and increased tone in type 2 diabetes: link to endothelin-1.** *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2009, **296**(4):R952-R959.
93. [<http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/tokgoz8.pdf>]
94. Olsen S, Mogensen C: **How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature.** *Diabetologia* 1996, **39**(12):1638-1645.
95. Wang PH, Lau J, Chalmers TC: **Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes.** *The Lancet* 1993, **341**(8856):1306-1309.
96. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW: **10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes.** *New England Journal of Medicine* 2008, **359**(15):1577-1589.
97. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, Group U: **Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64).** *Kidney international* 2003, **63**(1):225-232.
98. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T: **Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment.** *Diabetes care* 2005, **28**(1):164-176.
99. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM: **Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy.** *New England Journal of Medicine* 2013, **369**(20):1892-1903.
100. Xia F, Liu G, Shi Y, Zhang Y: **Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies.** *International journal of clinical and experimental medicine* 2015, **8**(1):1-9.
101. Atasoy A, Atay A, Ahbab S, Hanedar M, Yenigün M: **Diyabetik nefropatiye genel bir bakış.** *Haseki Tıp Bülteni* 2015, **53**:16-19.
102. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, Blonde L, Bray GA, Cohen AJ, Dagogo-Jack S: **American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology—clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan—2015.** *Endocrine Practice* 2015, **21**(s1):1-87.
103. Karve A, Hayward RA: **Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic US adults.** *Diabetes care* 2010, **33**(11):2355-2359.
104. Türkiye Diyabet Vakfı PÇG: **Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi**, 1. edn; 2017.

105. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B: **Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care.** *Diabetes care* 2007, **30**(3):753-759.
106. Magliano D, Shaw J, Shortreed S, Nusselder W, Liew D, Barr E, Zimmet P, Peeters A: **Lifetime risk and projected population prevalence of diabetes.** *Diabetologia* 2008, **51**(12):2179-2186.
107. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH: **The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians.** *New England journal of medicine* 1988, **319**(23):1500-1506.
108. Weber MB, Ranjani H, Staimetz LR, Anjana RM, Ali MK, Narayan KV, Mohan V: **The stepwise approach to diabetes prevention: results from the D-CLIP randomized controlled trial.** *Diabetes care* 2016, **39**(10):1760-1767.
109. De Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: **The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study.** *Diabetes care* 1998, **21**(10):1686-1690.
110. Ligthart S, van Herpt TT, Leening MJ, Kavousi M, Hofman A, Stricker BH, van Hoek M, Sijbrands EJ, Franco OH, Dehghan A: **Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study.** *The lancet Diabetes & endocrinology* 2016, **4**(1):44-51.
111. Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, Malmberg K: **Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study.** *The Lancet* 2002, **359**(9324):2140-2144.
112. Collaboration ERF: **Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies.** *The Lancet* 2010, **375**(9733):2215-2222.
113. Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith Jr SC, Vega GL, Wu Z, Zeng Z, Wang W, Zhao D: **Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome.** *American heart journal* 2007, **153**(4):552-558.
114. Borch-Johnsen K, Neil A, Balkau B, Larsen S, Nissinen A, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P, Lindstrom J, Pyorala M: **Glucose tolerance and cardiovascular mortality-Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.** 2001.
115. De Vegt F, Dekker J, Ruhe H, Stehouwer C, Nijpels G, Bouter L, Heine R: **Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study.** *Diabetologia* 1999, **42**(8):926-931.
116. Qiao Q, Pyörälä K, Pyörälä M, Nissinen A, Lindström J, Tilvis R, Tuomilehto J: **Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose.** *European Heart Journal* 2002, **23**(16):1267-1275.
117. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P: **Pathophysiology of prediabetes.** *Medical Clinics* 2011, **95**(2):327-339.
118. Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, Peto T, Hohn R, Elflein H, Wild P, Schulz A, Schneider A, Mirshahi A: **Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the Gutenberg Health Study.** *Journal of diabetes and its complications* 2014, **28**(4):482-487.
119. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** *The New England journal of medicine* 2002, **346**(6):393-403.
120. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER, Saran R, Yee J, Hedgeman E, Pavkov M, Eberhardt MS, Williams DE: **Prevalence of chronic kidney disease in US adults**

- with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010, **5**(4):673-682.
121. Echouffo-Tcheugui J, Narayan K, Weisman D, Golden SH, Jaar B: **Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.** *Diabetic Medicine* 2016, **33**(12):1615-1624.
 122. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D: **Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study.** *Diabetes care* 2005, **28**(10):2436-2440.
 123. Koivusalo SB, Rönö K, Klemetti MM, Roine RP, Lindström J, Erkkola M, Kaaja RJ, Pöyhönen-Alho M, Tiitinen A, Huvinen E: **Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial.** *Diabetes care* 2016, **39**(1):24-30.
 124. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y: **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):1783-1789.
 125. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE, Group DPPR: **Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study.** *The Lancet* 2012, **379**(9833):2243-2251.
 126. Diabetes Prevention Program Research Group: **The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS.** *Diabetes care* 2012, **35**(4):723-730.
 127. Türk Diyabet Vakfı: **Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi**, 8 edn; 2018.
 128. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC: **Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes.** *Diabetes care* 2000, **23**(8):1113-1118.
 129. Pang C, Jia L, Jiang S, Liu W, Hou X, Zuo Y, Gu H, Bao Y, Wu Q, Xiang K: **Determination of diabetic retinopathy prevalence and associated risk factors in Chinese diabetic and pre-diabetic subjects: Shanghai diabetic complications study.** *Diabetes/metabolism research and reviews* 2012, **28**(3):276-283.
 130. Lee MY, Hsu WH, Lai CW, Chen SC, Liang CC: **The association between glycated albumin, glycohemoglobin, and glycated albumin to glycohemoglobin ratio in diabetic retinopathy of prediabetes.** *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2019, **35**(11):695-701.
 131. Wong TY, Cheung N, Tay WT, Wang JJ, Aung T, Saw SM, Lim SC, Tai ES, Mitchell P: **Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study.** *Ophthalmology* 2008, **115**(11):1869-1875.
 132. Varma R, Macias GL, Torres M, Klein R, Pena FY, Azen SP: **Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy: the Los Angeles Latino Eye Study.** *Ophthalmology* 2007, **114**(7):1332-1340.
 133. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC: **Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study.** *Archives of ophthalmology* 2003, **121**(2):245-251.
 134. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, Sharrett AR, Shea S: **Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States.** *American journal of ophthalmology* 2006, **141**(3):446-455.
 135. Rajalakshmi R, Amutha A, Ranjani H, Ali MK, Unnikrishnan R, Anjana RM, Narayan KM, Mohan V: **Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Asian**

- Indians with young onset type 1 and type 2 diabetes.** *Journal of diabetes and its complications* 2014, **28**(3):291-297.
136. Nelson RG, Wolfe JA, Horton MB, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC: **Proliferative retinopathy in NIDDM. Incidence and risk factors in Pima Indians.** *Diabetes* 1989, **38**(4):435-440.
137. Klein R, Klein BE, Moss SE: **Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.** *Archives of internal medicine* 1997, **157**(6):650-656.
138. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD, Polak BC: **Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study.** *Diabetes care* 2002, **25**(8):1320-1325.
139. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E *et al*: **Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial.** *Lancet (London, England)* 2007, **370**(9600):1687-1697.
140. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF: **Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients.** *Diabetes care* 2005, **28**(7):1649-1655.
141. Kuwata H, Okamura S, Hayashino Y, Tsujii S, Ishii H: **Serum uric acid levels are associated with increased risk of newly developed diabetic retinopathy among Japanese male patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study (diabetes distress and care registry at Tenri [DDCRT 13]).** *Diabetes/metabolism research and reviews* 2017, **33**(7).
142. Liang CC, Lin PC, Lee MY, Chen SC, Shin SJ, Hsiao PJ, Lin KD, Hsu WH: **Association of Serum Uric Acid Concentration with Diabetic Retinopathy and Albuminuria in Taiwanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.** *International journal of molecular sciences* 2016, **17**(8).
143. Zhu DD, Wang YZ, Zou C, She XP, Zheng Z: **The role of uric acid in the pathogenesis of diabetic retinopathy based on Notch pathway.** *Biochemical and biophysical research communications* 2018, **503**(2):921-929.
144. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, Albright AL, Cowie CC, Klein R, Saaddine JB: **Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds.** *Diabetes care* 2009, **32**(11):2027-2032.
145. Prazny M, Skrha J, Soupal J, Skrha J, Jr.: **[Glycemic variability and microvascular complications of diabetes].** *Casopis lekaru ceskych*, **156**(6):308-313.
146. Nusca A, Tuccinardi D, Albano M, Cavallaro C, Ricottini E, Manfrini S, Pozzilli P, Di Sciascio G: **Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes.** *Diabetes/metabolism research and reviews* 2018, **34**(8):e3047.
147. Nah EH, Cho S, Kim S, Cho HI: **Comparison of Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (ACR) Between ACR Strip Test and Quantitative Test in Prediabetes and Diabetes.** *Ann Lab Med* 2017, **37**(1):28-33.
148. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER, 3rd, Saran R, Yee J, Hedgeman E, Pavkov M, Eberhardt MS, Williams DE *et al*: **Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes.** *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010, **5**(4):673-682.
149. Rodrigues M, Dias CB: **Microalbuminuria in non diabetic population as an marker of nephropathy.** *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia* 2016, **38**(2):203-208.
150. Zhou Y, Echouffo-Tcheugui JB, Gu JJ, Ruan XN, Zhao GM, Xu WH, Yang LM, Zhang H, Qiu H, Narayan KM *et al*: **Prevalence of chronic kidney disease across**

- levels of glycemia among adults in Pudong New Area, Shanghai, China. *BMC nephrology* 2013, **14**:253.
151. Branda JIF, de Almeida-Pititto B, Ferreira SRG: **Diabetic kidney disease in prediabetes.** *Obesity Medicine* 2019:100105.
 152. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS: **In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria.** *Kidney Int* 2010, **77**(1):57-64.
 153. De Nicola L, Conte G, Minutolo R: **Prediabetes as a Precursor to Diabetic Kidney Disease.** *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2016, **67**(6):817-819.
 154. Curhan GC: **Prediabetes, prehypertension ... is it time for pre-CKD?** *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010, **5**(4):557-559.
 155. Kitagawa N, Ushigome E, Tanaka T, Hasegawa G, Nakamura N, Ohnishi M, Tsunoda S, Ushigome H, Yokota I, Kitagawa N *et al*: **Isolated high home systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes is a prognostic factor for the development of diabetic nephropathy: KAMOGAWA-HBP study.** *Diabetes Res Clin Pract* 2019:107920.
 156. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, Kadono M, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N: **Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus.** *Metabolism: clinical and experimental* 2008, **57**(5):625-629.
 157. Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, Ishii H: **Association of serum uric acid levels with the risk of development or progression of albuminuria among Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 10)].** *Acta diabetologica* 2016, **53**(4):599-607.
 158. Fu CC, Wu DA, Wang JH, Yang WC, Tseng CH: **Association of C-reactive protein and hyperuricemia with diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients.** *Acta diabetologica* 2009, **46**(2):127-134.
 159. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J: **Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality.** *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009, **20**(12):2617-2624.
 160. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, Wofford MR, Sharrett AR: **Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study.** *Lancet (London, England)* 2001, **358**(9288):1134-1140.
 161. Targher G, Bertolini L, Zenari L, Lippi G, Pichiri I, Zoppini G, Muggeo M, Arcaro G: **Diabetic retinopathy is associated with an increased incidence of cardiovascular events in Type 2 diabetic patients.** *Diabet Med* 2008, **25**(1):45-50.
 162. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS: **Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes.** *Circulation* 2004, **110**(1):32-35.
 163. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS: **Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease.** *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999, **19**(8):1992-1997.
 164. Barr ELM, Cunningham J, Tatipata S, Dunbar T, Kangaharan N, Guthridge S, Li SQ, Condon JR, Shaw JE, O'Dea K *et al*: **Associations of mortality and cardiovascular disease risks with diabetes and albuminuria in urban Indigenous Australians: the DRUID follow-up study.** *Diabet Med* 2017, **34**(7):946-957.

165. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL: **Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes.** *Diabetologia* 2001, **44 Suppl 2**:S54-64.
166. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović L, Roberts VL, Rodbard D, Tamborlane WV, Walsh J: **American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 outpatient glucose monitoring consensus statement.** *Endocrine Practice* 2016, **22(2)**:231-261.
167. Zivkovic M, Tonjes A, Baber R, Wirkner K, Loeffler M, Engel C: **Prevalence of moderately increased albuminuria among individuals with normal HbA1c level but impaired glucose tolerance: Results from the LIFE-Adult-Study.** *Endocrinology, diabetes & metabolism* 2018, **1(4)**:e00030.
168. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L: **Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies.** *Diabetes Res Clin Pract* 2007, **78(3)**:305-312.
169. Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Kayama T, Yamashita H: **Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population: the Funagata study.** *Diabetes, obesity & metabolism* 2008, **10(6)**:514-515.