



T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI  
OLANLARIN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ İLE METABOLİK  
PARAMETRELERİNİN ANALİZ SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FEYYAZ ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi HALİL İBRAHİM ERDOĞDU

KARS-2020



T.C.

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI  
OLANLARIN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ İLE METABOLİK  
PARAMETRELERİNİN ANALİZ SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FEYYAZ ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi HALİL İBRAHİM ERDOĞDU

KARS-2020

## ÖNSÖZ

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimi ile bana her zaman yol gösteren, tezimin seçimi ve yürütülmesinde her aşamada yardımcı olan saygıdeğer tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim ERDOĞDU' ya,

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Başol CANBAKAN hocamıza,

Her zaman yanımızda olup bizi destekleyen, bilgisi ile her konuda bize yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Eray ATALAY hocama, Dr. Öğr. Üyesi Lutfiye Seçil Deniz BALYEN hocama; uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımızda olan sayın Prof. Dr. Gül GÜRSOY hocama,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve bütün anabilim dalı çalışanlarına,

Tezimin istatistiğinde bana yardımcı olup bilgisini paylaşan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Fatih KARA hocama,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen sevgili aileme,

Sevgisi ve hoşgörüsüyle hep yanımda olan değerli eşime, sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Feyyaz ÇAKIR

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>III</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>IV</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>IX</b>
<b>GRAFİK LİSTESİ</b> .....	<b>X</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>XI</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. DİYABETES MELLİTUS</b> .....	<b>3</b>
2.1. Tanım.....	3
2.2. Sınıflandırılması .....	3
2.3. Tarihçe.....	6
2.4. Tanı.....	7
2.5. Patogenez.....	9
2.5.1. Fizyoloji.....	10
2.5.2. Tip 1 Diyabetes Mellitus .....	11
2.5.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus .....	13
2.5.3.1. İnsülin Direnci .....	14
2.5.3.2. İnsülin Eksikliği .....	15
2.5.4. Spesifik Diyabet Tipleri .....	16
2.5.4.1. MODY .....	16
2.5.4.2. Yetişkinlerde Gizli Otoimmün Diyabet (LADA).....	16
2.5.4.3. Kistik Fibroz ile İlişkili Diyabet.....	17
2.7. Prediyabet.....	17
2.7.1. Epidemiyoloji .....	19
2.7.2. Prediyabetten Diyabete Geçiş .....	20
2.7.3. Prediyabetin Patogenezi .....	21
2.7.4. İzole BAG ve İzole BGT Arasındaki Farklar.....	22
2.7.5. Prediyabetin Komplikasyonları .....	22
2.7.5.1. Diyabetik Retinopati.....	22
2.7.5.2. Diyabetik Nefropati .....	23
2.7.5.3. Diyabetik Nöropati .....	23

2.7.5.4. Diyabetik Kardiyovasküler Komplikasyonlar .....	23
2.7.6. Prediyabetin Tanısı .....	24
2.7.6.1. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri .....	25
2.7.6.1.1. Oral Glukoz Tolerans Testi .....	25
2.7.6.1.2. Glukozun sürekli infüzyon modeli .....	27
2.7.6.1.3. İnsülin Tolerans Testi .....	27
2.7.6.1.4. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi .....	27
2.7.6.1.5. Homeostasis Model Assesment (HOMA) .....	27
2.7.6.2. Hemoglobin A1C .....	28
2.7.7. Prediyabetin Tedavisi .....	29
<b>3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....</b>	<b>30</b>
3.1. Antropometrinin Tarihsel Gelişimi .....	31
3.2. Antropometrik Parametreler .....	31
3.2.1. Vücut Kitle İndeksi .....	32
3.2.2. Bel Çevresi .....	32
3.2.3. Kalça Çevresi .....	33
<b>4. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....</b>	<b>34</b>
<b>5. BULGULAR .....</b>	<b>38</b>
<b>6. TARTIŞMA .....</b>	<b>57</b>
<b>7. SONUÇ .....</b>	<b>61</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>63</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>80</b>
<b>ETİK KABUL FORMU.....</b>	<b>81</b>

## KISALTMALAR LİSTESİ

ADA: American Diabetes Association(Amerika Diyabet Derneği)

APG: Açlık Plazma Glukozu

ALT: Alanin Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

Ca: Kalsiyum

CFRD: Kistik Fibroz İle İlişkili Diyabet

CFTR: Kistik Fibroz Transmembran Regulatorü

CRP: C-Reaktif Protein

DCCT: Diabetes Control And Complications Trial

DI: Desilitre

DM: Diyabetes Mellitus

EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid ( )

Hb: Hemoglobin

Hba<sub>1c</sub>: Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HNF1A: Hepatik Nükleer Faktör 1 Alfa

HNF4A: Hepatik Nükleer Faktör 4 Alfa

HNF1B: Hepatik Nükleer Faktör 1 Beta

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment - İnsülin Rezistansı

K: Potasyum

MODY: Maturity-Onset Diabetes Of Theyoung

LADA: Erişkinin Latent Otoimmün Diyabeti

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

Mg: Magnezyum

Na: Sodyum

NaCl: Sodyum Klörür

NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

NHANES III: The National Health And Nutrition Examination Survey III

OAD: Oral Antidiyabetik

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PTH: Parathormon

P: Fosfor

SPSS: Statistical Package For The Social Sciences

SS: Standart Sapma

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

HPLC: High Performance Liquide Chromotografi

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TEMD: Türk Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği

TDV: Türkiye Diyabet Vakfı

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnsülin Hormonunun Yapısı (16).....	11
Şekil 2. 2010 ve 2030 Yılları İçin Öngörülen 20-79 Yaş Arası Yetişkinlerde Bgt' li İnsan Sayısı(56) .....	20
Şekil 3. Diyabetes Mellitus Tanısında Venöz Glukoz Değerleri (119) .....	26
Şekil 4. Bel Çevresi ve Kalça Çevresi İdeal Ölçüm Noktaları (165).....	33





## Tablolar Listesi

<b>Tablo 1.</b> Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırması ( TEMD) .....	<b>5</b>
<b>Tablo 2.</b> Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (10).....	<b>7</b>
<b>Tablo 3.</b> Diabetes Mellitus ve Diğer Glukoz Bozukluklarının Tanı Kriterleri* (TEMD-2018)9	
<b>Tablo 4.</b> Prediyabet Tanı Kriterlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi.....	<b>18</b>
<b>Tablo 5.</b> Prediyabet Tanı Kriterleri (43-44).....	<b>19</b>
<b>Tablo 6.</b> Prediyabet Tanı Kriterleri (TDV, Diyabet Tanı ve Tedavi İzlem Kılavuzu-2015) ...	<b>24</b>
<b>Tablo 7.</b> Hb <sub>1c</sub> Seviyesi İle Tahmini Glukoz Seviyesinin Korelasyonu (124).....	<b>29</b>
<b>Tablo 8.</b> Cinsiyete Göre Hastaların Değişken Ortalamaları ve Analiz Sonuçları .....	<b>38</b>
<b>Tablo 9.</b> Cinsiyete Göre Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı .....	<b>39</b>
<b>Tablo 10.</b> Hastalık Gruplarına Göre Değişkenlerin Dağılımı.....	<b>41</b>
<b>Tablo 11.</b> Gruplar Arasında Hb <sub>1c</sub> ve Homa- Ir Anlamlılığının Araştırılması.....	<b>42</b>
<b>Tablo 12.</b> Hastalık Gruplarına Göre Bel / Kalça ve Bel / Boy Ortalama Değerleri .....	<b>43</b>
<b>Tablo 13.</b> Gruplar Arasında Bel – Boy Oranının İstatistiksel Anlamlılığınının Araştırılması ..	<b>44</b>
<b>Tablo 14.</b> Hb A <sub>1c</sub> Değerlerine Göre Antropometrik Parametrelerin Dağılımı .....	<b>46</b>
<b>Tablo 15.</b> Hb A <sub>1c</sub> Değerlerine Göre Ogtt ve Homa-Ir Dağılımı.....	<b>47</b>
<b>Tablo 16.</b> Antropometrik Parametrelerin Homojenite Testi (Levene İstatistik) .....	<b>47</b>
<b>Tablo 17.</b> Kan ve İdrar Parametrelerinin Homojenite Testi .....	<b>49</b>
<b>Tablo 18.</b> Homojen Dağılan Parametrelerin One Way Anova Testi Sonuçları.....	<b>51</b>
<b>Tablo 19.</b> Hdl Testinin Gruplar Arasında Anlamlılığınının Araştırılması .....	<b>51</b>
<b>Tablo 20.</b> Homa-Ir Değerlerine Göre Antropometrik Parametrelerin Ortalama Değerleri .....	<b>52</b>
<b>Tablo 21.</b> Homa-Ir Değerlerine Göre Metabolik Parametrelerin Ortalama Değerleri .....	<b>53</b>
<b>Tablo 22.</b> Antropometrik Parametrelerin İnsülin ile Korelasyonu ( Pearson Korelasyon Testi) .....	<b>54</b>
<b>Tablo 23.</b> Vücut Kitle İndeksi – İnsülin Korelasyonu ( Spearman Korelasyon Testi) .....	<b>54</b>

## GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik 1.</b> Gruplara Göre Bel Çevresi Ortalama Değerleri (Cm).....	<b>44</b>
<b>Grafik 2.</b> Gruplara Göre Kalça Çevresi Ortalama Değerleri (Cm) .....	<b>44</b>
<b>Grafik 3.</b> Gruplara Göre VKİ Ortalama Değerleri .....	<b>45</b>
<b>Grafik 4.</b> Gruplara Göre Bel – Kalça Çevresi Oranı Ortalama Değerleri .....	<b>45</b>
<b>Grafik 5.</b> Gruplara Göre Bel –Boy Oranı Ortalama Değerleri.....	<b>45</b>
<b>Grafik 6.</b> Gruplara Göre HOMA-IR Ortalama Değerleri.....	<b>50</b>
<b>Grafik 7.</b> Gruplara Göre HB A1c Değerinin Ortalama Değerleri .....	<b>50</b>
<b>Grafik 8.</b> Gruplara Göre HDL-Kolesterol Ortalama Değerleri .....	<b>52</b>
<b>Grafik 9.</b> Bel Çevresi – İnsülin Korelasyon Eğrisi (Scatter Diagramı).....	<b>54</b>
<b>Grafik 10.</b> Kalça Çevresi – İnsülin Korelasyon Eğrisi ( Scatter Diagramı).....	<b>55</b>
<b>Grafik 11.</b> Bel / Boy – İnsülin Korelasyon Eğrisi ( Scatter Diagramı) .....	<b>55</b>
<b>Grafik 12.</b> Vücut Kitle İndeksi – İnsülin Korelasyon Eğrisi ( Scatter Diagramı).....	<b>56</b>

## ÖZET

**GİRİŞ:** Prediyabet, kan glukozu seviyesinin normalin üzerinde ancak diyabetes mellitus (DM) eşik sınırının altında olması olarak tanımlanmaktadır. Primer ya da sekonder nedenlerle oluşan pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonuna bağlı insülin direnci ile karakterize metabolik bir bozukluk olup DM gelişebilmesi nedeniyle önem arz etmektedir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Prediyabetiklerde antropometrik parametreler ile metabolik parametrelerin karşılaştırılmasını amaçladığımız çalışmamıza 01.06.2018-01.09.2018 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Sağlık Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar içerisinde çalışma kriterlerine uyan hastalar alındı. Prediyabetik bireyler bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve kombine olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık One Way ANOVA testi ile değerlendirildi.

**BULGULAR:** Çalışmamıza dahil edilen 64 hastanın 35' i kadın, 29'u erkek idi. Prediyabetik gruplarda sayısal olarak kadınlar daha çok olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Dahil edilen erkekler ve kadınlar arasında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, HBA<sub>1c</sub>, HOMA-IR değerleri anlamlı farklılık göstermez iken, kilo, boy, kalça çevresi anlamlı fark göstermiştir. Diyabetik ve prediyabetik gruplarda metabolik parametreler analiz edildiğinde HBA<sub>1c</sub> ve HOMA-IR değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş olup antropometrik parametrelerden VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel / kalça değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Antropometrik parametrelerden bel/boy değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş olup aynı zamanda bu gruplar arasında HDL kolesterol değeri de anlamlı farklılık göstermiştir. HOMA-IR değerine göre iki gruba ayrılarak hastalar değerlendirildiğinde ise bel çevresi ve bel / boy değerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

**SONUÇ:** Prediyabetiklerde antropometrik parametrelerin metabolik parametreler ile karşılaştırılmasında bel / boy değerinin, metabolik parametrelerden ise HBA<sub>1c</sub>, HOMA- IR

ve HDL değerlerinin gruplar arasında istatiksels olarak anlamlı bir farklılık göstermesi bu parametrelerin prediyabetiklerin klinik izleminde ve tedavisinde göz önünde bulundurulması önerilir.

**(Anahtar Sözcükler: Prediyabet, Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı, Antropometrik Ölçüm)**



## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Prediabetes is defined as the blood glucose level above normal but below the threshold limit of diabetes mellitus (DM). It is a metabolic disorder characterized by insulin resistance due to pancreatic  $\beta$  cell dysfunction caused by primary or secondary causes and is important due to the possibility of developing DM.

**MATERIAL AND METHOD:** We aimed to compare anthropometric parameters and metabolic parameters in prediabetics, and patients who applied to the internal medicine clinic of Kafkas University Health Education and Research Hospital between 01.06.2018-01.09.2018 were included. Prediabetic individuals were divided into three as impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and combined. Statistical significance between the groups was evaluated by One Way ANOVA test.

**RESULTS:** Of the 64 patients included in our study, 35 were female and 29 were male. In prediabetic groups, while women were more numerically, the difference in gender distribution was not statistically significant among prediabetic groups ( $p > 0.05$ ). While the age, body mass index (BMI), waist circumference, HBA1C, HOMA-IR values did not differ significantly between the men and women included, weight, height, hip circumference showed significant difference. When metabolic parameters were analyzed in diabetic and prediabetic groups, HBA1c and HOMA-IR values showed statistically significant difference between the groups and BMI, waist circumference, hip circumference, waist - hip ratio did not differ significantly between the groups. Among the anthropometric parameters, waist / height values differed statistically between the groups, and HDL cholesterol values also differed significantly between these groups. When the patients were evaluated by dividing into two groups according to the HOMA-IR value, the waist circumference and waist / height value did not show a statistically significant difference between the groups.

## **CONCLUSION:**

In comparison of anthropometric parameters with metabolic parameters in prediabetics, it is recommended that the waist / height value shows a statistically significant difference between the metabolic parameters and HBA1c, HOMA-IR and HDL values in the clinical follow-up and treatment of these prediabetic agents.

**(Keywords: Prediabetes, Impaired Fasting Glucose, Impaired Glucose Tolerance, Anthropometric Measurement)**



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. DM gelişiminde pankreastaki  $\beta$  hücrelerinin otoimmün yıkımıyla ortaya çıkan insülin eksikliği ve insülin etkisine direnç ile sonuçlanabilen birkaç patojenik süreç söz konusudur. DM' deki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli, insülinin hedef dokular üzerindeki etkisinin yetersizliğine dayanmakta olup insülinin hedef dokular üzerindeki etkisinin yetersizliği, yetersiz insülin sekresyonu ve / veya insülin etkisinin hedef dokudaki cevabının bir veya daha fazla noktadaki yetersizliğiyle ilişkilendirilmektedir.

Prediyabet, kan glukozu seviyesinin normalin üzerinde ancak DM eşik sınırının altında olması olarak tanımlanmaktadır. Prediyabet, primer ya da sekonder nedenlerle oluşan pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonuna bağlı insülin direnci ile karakterize metabolik bir bozukluk olup DM gelişme olasılığı nedeniyle önem arz etmektedir. Prediyabet, izole bozulmuş açlık glukozu (BAG), izole bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve kombine tip (BAG + BGT) olmak üzere üçe ayrılmaktadır. BAG tanısı açlık plazma glukozunun 100 – 125 mg/dl, 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukozunun < 140 mg/ dl olması ile; BGT tanısı açlık plazma glukozunun < 100 mg/ dl, 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma glukozunun 140 – 199 mg/dl arasında olması ile konulmakta olup HBA<sub>1C</sub> düzeyinin % 5.7 – 6.4 arasında olması da prediyabet olarak değerlendirilmektedir.

İlk kez 1952 yılında gestasyonel DM' u olan kadınlarda gebelik sonrası artmış riski vurgulamak için prediyabet terimi kullanılmış ve aynı araştırmacı 1959'da bugün kullandığımız anlamda ilk kez prediyabet tanımını yapmıştır. 60'lı yıllarda ise prediyabet için riskli bireyler tariflenmiştir. İlk kez 1979'da Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) bozulmuş glukoz toleransını tanımlamıştır. 1997'de Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanımını yapmıştır. ADA; 2005'ten itibaren BAG ve BGT için prediyabet deyimini kullanmaktadır. Bu üç klinik durumda tedavi edilmediğinde DM' ye ilerleyebilmektedir. Prediyabetten DM' ye ilerleme oranı popülasyonun özelliklerine ve prediyabetin özelliklerine göre değişmekle birlikte, her yıl prediyabetlilerin yaklaşık % 5-10' unda DM gelişmektedir.

Antropometri terimi, ilk kez 17. yüzyılda Johann Sigismund Elsholtz tarafından Antropometri el kitabında kullanılmıştır. El kitabı, insan vücudunu bilimsel ve tıbbi amaçlar için araştıran en eski kayıtlı materyal olarak değerlendirilmektedir ve insan vücudu ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi tanımlamak için nicel bir yaklaşım getirmiştir. Antropometrik ölçümler, vücut bileşenleri kullanılarak vücut yağ dağılımını tanımlamak için klinik uygulamada sıklıkla kullanılan pratik ve değerli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, kalça çevresi, bel / boy ve bel / kalça en sık kullanılan antropometrik parametreler olup klinik uygulamada kullanımı giderek artmaktadır.

Vücut yağ oranının değerlendirilmesi için en eski ve en yaygın kullanılan antropometrik ölçüm, boy ve kilodan hesaplanan VKİ' dir. VKİ kabaca normal ağırlık ( $<24.9 \text{ kg / m}^2$ ), aşırı kilolu ( $25-29.9 \text{ kg / m}^2$ ) ve obez ( $\geq 30 \text{ kg / m}^2$ ) olmak üzere üç grupta incelenmektedir.

Prediabetikler arasında antropometrik parametrelerin ve metabolik parametrelerin öngörücü değeri birçok çalışmada araştırılmış ama halen net bir fikir birliği oluşmamıştır. Biz de çalışmamızda prediabetiklileri BAG, BGT ve kombine tip olmak üzere üçe ayırarak antropometrik ve metabolik parametrelerin gruplar arasındaki farklılığını araştırmayı amaçladık.



## 2. DİYABETES MELLİTUS

### 2.1. Tanım

Diyabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. DM' deki kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarlarının uzun süreli hasarı, işlev bozukluğu ve yetersizliği ile ilişkilidir. DM gelişiminde pankreastaki  $\beta$  hücrelerinin otoimmün yıkımıyla ortaya çıkan insülin eksikliği ve insülin etkisine direnç ile sonuçlanabilen birkaç patojenik süreç söz konusudur. DM' deki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli, insülinin hedef dokular üzerindeki etkisinin yetersizliğine dayanmakta olup insülinin hedef dokular üzerindeki etkisinin yetersizliği, yetersiz insülin sekresyonu ve / veya insülin etkisinin hedef dokudaki cevabının bir veya daha fazla noktadaki yetersizliğiyle ilişkilendirilmektedir (1).

### 2.2. Sınıflandırılması

DM, vücutta kan glukozunun uzun süre yüksek olduğu metabolik bir hastalık olup (Dünya Sağlık Örgütü)(DSÖ)(2) sık idrara çıkma, sık acıkma, sık susama, diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar koma gibi birçok semptom ile klinikte karşımıza gelebilmektedir (3,4). Diyabetin üç ana tipi vardır. Bunlar;

- 1) Tip 1 DM: Vücudun yeterince insülin üretememesinden kaynaklanmakta olup 'insüline bağımlı DM' veya 'juvenil DM' de denilmektedir. Nedeni halen net olarak bilinmemektedir.
- 2) Tip 2 DM: Vücudun insüline yeterince yanıt veremediği -insülin direnci- ile başlamaktadır. Hastalık ilerledikçe insülin eksikliği de gelişebilmektedir. Bu tip 'insüline bağımlı olmayan DM' veya 'erişkinde başlayan DM' olarak bilinmekte olup bu tipin ana nedeni aşırı vücut ağırlığı ve yetersiz fiziksel aktivite olarak değerlendirilmektedir.
- 3) Gestasyonel DM: Daha önce DM tanısı olmayan bireylerde gebelikle ortaya çıkan DM tipidir (5).

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMED) yayımladığı 'Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2018' e göre DM' nin klinik

sınıflaması dört tipe ayrılmaktadır. DM, bu sınıflandırmaya göre öncelikle primer (tip 1 DM, tip 2 DM, gestasyonel DM) ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır (6). Tip 1 DM, genellikle çocuk ve adölesan yaş grubunda aniden ve gürültülü bir tabloyla ortaya çıkan akut hiperglisemi ve / veya ketoasidoz kliniği ile ortaya çıkabilmekte iken, tip 2 DM tüm DM vakalarının % 90 kadarını oluşturduğu düşünülen, erişkin yaş grubunda daha yavaş ve hafif seyirli bir klinik ile karşımıza çıkabilen DM alt tipi olarak değerlendirilmektedir. (7).



**Tablo 1: Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırması ( TEMD)**

I. Tip 1 diyabet (Genellikle insülin noksanlığına sebep olan $\beta$ -hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelendiyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. $\beta$ -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)	
<ul style="list-style-type: none"><li>• 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)</li><li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li><li>• 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)</li><li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li><li>• 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)</li><li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li><li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li><li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li><li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li><li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li><li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li><li>• Mitokondriyal DNA</li><li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</li><li>• 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)</li><li>• 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertiroidi</li><li>• Somatostatinoma</li></ul>
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler	E. İlaç veya kimyasal ajanlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leprechaunism</li><li>• Lipoatrofik diyabet</li><li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li><li>• Tip A insülin direnci</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atipik anti-psikotikler</li><li>• Anti-viral ilaçlar</li><li>• b-adrenerjik agonistler</li><li>• Diazoksid</li><li>• Fenitoin</li><li>• Glukokortikoidler</li><li>• <math>\alpha</math>-İnterferon</li><li>• Nikotik asit</li><li>• Pentamidin</li><li>• Proteaz inhibitörleri</li><li>• Tiyazid grubu diüretikler</li><li>• Tiroid hormonu</li><li>• Vacor</li><li>• Statinler</li></ul>
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları	F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>• Hemokromatoz</li><li>• Kistik fibroz</li><li>• Neoplazi</li><li>• Pankreatit</li><li>• Travma/pankreatektomi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anti insülin-reseptör antikorları</li><li>• Stiff-man sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul>
D. Endokrinopatiler	G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Akromegali</li><li>• Aldosteronoma</li><li>• Cushing sendromu</li><li>• Feokromositoma, Glukagonoma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alström sendromu</li><li>• Down sendromu</li><li>• Friedreich tipi ataksi</li><li>• Huntington korea</li><li>• Klinefelter sendromu</li><li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li><li>• Miyotonik distrofi</li><li>• Porfiriya</li><li>• Prader-Willi sendromu</li><li>• Turner sendromu</li><li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li><li>• Diğerleri</li></ul>
	H. İnfeksiyonlar
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Konjenital rubella</li><li>• Sitomegalovirus</li><li>• Koksaki B</li><li>• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)</li></ul>

**Tablodaki Kısaltmalar:** HNF-1 $\alpha$ : Hepatosit nükleer faktör-1 $\alpha$ ·, MODY1-6: Gençlerde saptanan erişkin tarzda diyabet formları 1-6 (maturity onset diabetes of the young 1-6), HNF-4 $\alpha$  Hepatosit nükleer faktör-4 $\alpha$ , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 $\beta$ : Hepatosit nükleer faktör-1 $\beta$ , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksiribonükleik asit, DIDMOAD(Wolfram) sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık ile seyreden sendrom.

Prediyabet ise, kan glukoz değerleri normalin üzerinde ama DM eşığının altında olan orta dereceli bir hiperglisemi durumudur. Prediyabetin tanı kriterleri, çeşitli uluslararası meslek kuruluşları arasında değişmekle birlikte, yıllık % 5 -% 10 DM' ye ilerleme oranıyla DM gelişimi için yüksek riskli bir durum olmaya devam etmektedir. Gözlemsel kanıtlar, erken nefropati, erken nöropati, erken retinopati ve makrovasküler hastalık riski gibi DM komplikasyonları ile prediyabet arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Bazı çalışmalar, DM' nin önlenmesine ilişkin yaşam tarzı değişikliklerinin prediyabetli erişkinlerde, % 40 ile % 70 oranında göreceli bir risk azalması ile bu değişikliklerin etkinliğini göstermiştir (11).

### **2.3. Tarihçe**

İlk olarak 3000 yıl önce DM' ye benzer klinik özellikler eski Mısırlılar tarafından farkedilmiş ve "Diyabet" terimi ilk kez Cappodocia'daki Araetus (81-133AD) tarafından kullanılmıştır. Daha sonra, mellitus (bal tatlısı) kelimesi, 1675 yılında Thomas Willis (İngiltere) tarafından, idrarın ve kanın tatlılığının keşfedilmesinden sonra eklenmiş ve 1776'da Dobson (İngiltere) ilk olarak idrarda ve kanda fazla şekerin varlığını tatlılıklarının bir nedeni olarak bildirmiştir. DM tarihindeki önemli bir dönüm noktası ise karaciğerin glikojenezdeki rolünün ortaya konması ve DM' nin 1857'de Claude Bernard'ın (Fransa) tarafından vücutta aşırı glukoz üretimi olarak tanımlanmasıdır. Pankreasın DM patogeneziindeki rolü Mering ve Minkowski (Avusturya) tarafından pankreatektomize edilmiş köpeklerde deneysel DM oluşturulmasıyla 1889' da keşfedilmiş ve daha sonra bu keşif ile birlikte 1921'de Banting ve Best (Kanada) tarafından insülin izolasyonu ve klinik kullanımının temelini oluşturarak DM' nin endokrinolojik bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (8,9).

## 2.4. Tanı

DM, tanısı kan glukoz konsantrasyonuna dayanan ve insülinin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisinde defekt sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (10). DM mikrovasküler komplikasyonlara (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlara (iskemik kalp hastalığı, inme, periferik damar hastalığı) bağlı olarak yaşam kalitesinin düşüren, yaşam süresini kısaltan kronik bir hastalık olup DM'ye bağlı morbidite de yüksektir.

İnsülin hedef dokularda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında etkili bir hormon olup insülinin sekresyonundaki veya etkisindeki eksiklik nedeniyle bu metabolik yollarda aksaklıklar görülebilmektedir (11). Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından belirlenen değerler, esasen diyabete özgü diyabetik retinopati komplikasyon riski ile ilişkili verilere dayanmaktadır. Bu bağlamda aşağıda belirtilen kriterlerden en az birinin mevcut olduğu durumlarda DM tanısı konulmaktadır (10):

**Tablo 2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (10)**

1. Açlık plazma glukoz seviyesi  $\geq 126$  mg/dl (en az 8 saatlik açlık sonrası)\*,
2. OGTT sırasında 2. saat (120.dakika) plazma glukoz seviyesi  $\geq 200$  mg/dl\*<sup>1</sup>,
3. Diyabet semptomları (poliüri: çok su içme, polidipsi: çok idrara çıkma, başka bir sebeple açıklanamayan kilo kaybı bulgularının olması) ile birlikte rastgele (günün herhangi bir anında öğüne bakılmaksızın ölçülen plazma glisemi değeri) bakılan plazma glukoz düzeyinin  $\geq 200$  mg/dl üstünde bulunması,
4. HbA1c  $> \%6.5$  olması (testin NGSP sertifikası almış DCCT'ye uyarlanmış yöntem kullanan laboratuvarlarda gerçekleştirilmiş olması kaydıyla)\*<sup>2</sup>.

**Kısaltmalar:** <sup>1</sup>OGTT; Dünya Sağlık Örgütünün belirlediği kriterlere uygun olarak suda çözülmüş 75 gr anhidroz glukoz ihtiva eden içecek ile yapılmalı. <sup>2</sup> NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standartizasyon Programı DCCT: Diabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması \* Aşık hiperglisemi yokluğunda bu kriterler tekrar edilerek doğrulanmalıdır.

DM tanısı bu 4 kritere göre konulmakta olup, bu kriterlerden bir veya birden fazlasının olması ile DM tanısı konulmaktadır (12). Eğer açlık plazma glukozu (APG) 100-125 mg/dl arasında

ise oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir (13). Eğer hastalarda aşık semptomlar yoksa, sonraki bir gün bu kriterler tekrar edilerek doğrulanmalıdır (10).

Epidemiyolojik çalışmalarda, en az 8 saat boyunca kalori alımı olmayan ve APG seviyesi 126 mg / dL, 75 gr OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu 200 mg / dL 'nin altında olan bireylerde diyabetik retinopati prevalansının çok düşük olduğu ve bu değerlerin üzerinde diyabetik retinopati prevalansının lineer olarak arttığı gösterilmiştir (13). ADA tarafından belirlenen bu değerler, esasen diyabete özgü diyabetik retinopati komplikasyon riski ile ilişkili verilere dayanmaktadır (10).

HbA<sub>1c</sub>, klinik uygulamada sıkça kullanılan ve 8-12 hafta boyunca kan glukoz düzeyinin bir biyobelirteci olarak değerlendirilen bir parametre olarak değerlendirilmektedir. HbA<sub>1c</sub>, DM' nin mikrovasküler komplikasyonları ile iyi korele olup İngiltere dahil olmak üzere birçok ülkede HbA<sub>1c</sub> > % 6.5 (retinopati prevalansının arttığı seviyenin üzerindeki eşik seviyesi) DM' nin teşhisinde kullanılmaktadır (14). HbA<sub>1c</sub>  l m  açlık gerektirmediğinden ve daha az değişkenlik gösterdiğinden klinikte kullanımını daha uygundur, ama bazı hasta gruplarında (böbrek yetmezliği, hemoglobinoatiler ve eritrosit metabolizmasını etkileyen herhangi bir durumda), DM tanısını koymak için klinik özellikler ve semptomlar ile birlikte diğer tanı kriterlerinin kullanılması daha uygun olmaktadır (15).

**Tablo 3. Diabetes Mellitus ve Diğer Glukoz Bozukluklarının Tanı Kriterleri (TEMD-2018)**

	<b>Aşık DM</b>	<b>İzole BAG</b>	<b>İzole BGT</b>	<b>BAG + BGT</b>	<b>DM Riski Yüksek</b>
APG ( 8 Saat Açlıktan Sonra)	≥ 126 mg/ dL	100 – 125 mg / dL	< 100 mg / dL	100 – 125 mg / dL	-
OGTT 2. Saat PG (75 gr glukoz)	≥ 200 mg/ dL	< 140 mg/ dL	140 – 199 mg / dL	140 – 199 mg / dL	-
Rastgele Ölçülen Plazma Glukozu	≥ 200 mg/ dL + DM Semptomları	-	-	-	-
HB A <sub>1c</sub> **	≥ 6.5	-	-	-	% 5.7 – 6.4

**Kısaltmalar:** DM: Diyabetes Mellitus; APG: Açlık Plazma Glukozu; OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi; PG: Plazma Glukozu; BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu; BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı; HBA<sub>1c</sub>: Hemoglobin A<sub>1c</sub>

\*Kan glukozu venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülmektedir. Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. \*\* HBA<sub>1c</sub> ölçümü uluslararası geçerliliği olan standardize metotlarla ölçülmelidir.

## 2.5. Patogenez

DM, insülin sekresyonunun nispi-mutlak eksikliğinin, insülin etkisine direncin veya her ikisinin de bir sonucu olarak ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalık grubudur (17,18).

### 2.5.1. Fizyoloji

Yemek yediğimiz zaman yemek bileşenleri vücudumuzda sindirilir ve bağırsak sisteminden kan dolaşımına emilir. Her beslenmede ihtiyaç duyulandan daha fazla yiyecek tüketiriz. Bunların bazılarını hemen kullanır ama çoğu zaman daha sonra kullanılmak üzere depolama eğilimi taşırız. Bu durum özellikle karbonhidratlar ve yağlar için geçerlidir. Yağlar, ihtiyaç durumunda tekrar kullanılmak üzere yağ hücrelerinde depolanmakta iken karbonhidratlar karaciğerde ve kas hücrelerinde glikojen olarak depolanmaktadır.

İnsülin, enerji için kullanılmak veya depolanmak üzere glukozun hücrelere taşınması için gerekli bir hormon olup ayrıca yağ hücreleri tarafından yağ asidi alımını, depolanmasını ve tüm hücreler tarafından amino asit alımını kolaylaştırmakta olan pankreasın  $\beta$  hücreleri tarafından sentezlenen protein yapıda bir hormondur. İnsülin, kan glukoz seviyesi yükseldiğinde pankreasın Langerhans adacıklarının  $\beta$  hücreleri tarafından üretilip kana salınmaktadır. İnsülin,  $\beta$  hücreleri tarafından salgılanan protein yapıda bir hormon olup salgılandıktan sonra hücre içi boşluğa bırakılır. Daha sonra kan dolaşımına geçen insülin dolaşımdan hücrelere doğru ilerler. Hücresel düzeyde ise insülin, hücre yüzeyinde bir insülin reseptörü olarak adlandırılan bir protein ile etkileşime girer. Bu etkileşim, her biri farklı bir enzim tarafından katalize edilen ve sonuçta bir glukoz taşıyıcı protein (kas hücrelerinde GLUT4) olarak adlandırılan başka bir proteinin üretilmesine neden olan hücre içi reaksiyonlar zincirini harekete geçirir. GLUT4, glukoz ve protein gibi büyük moleküler besinlerin hücreye girişini kolaylaştırarak hücre yüzeyine geçer. Bu işlemdeki kilit enzimlerden biri PPAR- $\gamma$ ' dır (peroksizom proliferatör aktif reseptör- $\gamma$ ). Bu enzim nükleusta birçok fonksiyona sahiptir ve burada glukoz taşıyıcı proteinini (GLUT 1-5) oluşturan messenger ribonükleik asitin (mRNA) 'nın üretilmesine neden olur (16).





açması gibi tetikleyici bazı çevresel faktörler de bulunmalıdır.  $\beta$  hücrelerinin yıkımını tetikleyen çevresel faktörler henüz tam olarak tanımlanabilmiş değildir. Coxsackie virüsleri gibi bazı virüsler bazı hastalarda tespit edilmiş (21), inek sütünden şüphelenilmiş ama veriler halen netlik kazanmamıştır (22). Çevresel faktörleri belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmaların çoğu Avrupa'da ve özellikle de tip 1 DM prevalansının en yüksek olduğu İskandinavya'da yapılmaktadır.

En az 3 tip 1 DM formu vardır. Hastalığın en yaygın şekli, erken çocukluk döneminde meydana gelen formdur. Hastalığın bu şekli yavaşça ortaya çıkmakta ve pankreas  $\beta$  hücre kitlesi bireyin DM semptomları geliştirmesi için yeterince azalmadan birkaç yıl önce meydana gelen tetikleyici bir çevresel olay ile ortaya çıkmaktadır. Bu çocuklar genellikle tanı ve erken tedavi sonrası oldukça iyi bir kısmi remisyon dönemine sahiptirler. Bu formun seyri diğer tiplere göre daha ılımlıdır. Bu çocuklarda hipotiroidi, hipoadrenalizm, anemi, alopesi areata, vitiligo ve tirogastrik kompleksin diğer hastalıkları gibi diğer otoimmün hastalıkların sıklığı yüksektir.

Hastalığın ikinci şekli genellikle genç yaşta ve genellikle okul yaşı altında görülmektedir. Hastalığın bu şekli yukarıda belirtilenlerden çok daha hızlı bir şekilde ortaya çıkmakta ve sıklıkla önceki bir viral enfeksiyonla ilişkili olabilmektedir. Bu bireyler genellikle  $\beta$  hücrelerinin neredeyse tümünü hızlı bir şekilde kaybeder ve nadiren remisyon süresi yaşarlar. Genellikle başka otoimmün hastalıkları yoktur.

Hastalığın üçüncü şekli günümüzde gizli otoimmün DM olarak adlandırılmaktadır (23). Hastalığın bu formu yetişkinlerde görülür ve klinik olarak hastalığın ilk formuna benzer. Pankreas antikorları bu hastalarda da mevcuttur, ancak erişkinlerde geç döneme kadar ortaya çıkmayabilir. Bu tip 1 DM formu, pankreas otoantikorlarının mevcudiyeti ve kalıcılığı ile tip 2 DM' den ayrılmaktadır.

Tip 1 DM' nin bütün bu formlarındaki ortak sonuç, pankreas hücrelerinin immün sistemin T lenfositleri tarafından zarar görmesi ve insülin üretiminin olmamasıdır. Bu şekilde üretilen insülin eksikliği mutlak ve ömür boyu olabilmektedir. Mutlak insülin eksikliğinde glukoz hücrelere giremez ve kanda birikir. Ortaya çıkan hiperglisemi, aşırı idrara çıkma (poliüri), aşırı su içme (polidipsi), aşırı açlık (polifaji) nedeniyle hücrelerin enerjice yetersiz kalmasına

neden olur. Polipajiye rağmen, hücre ölümü ve kaybı vardır; bu nedenle kilo kaybı vardır. Sıvı ve besin alımı kayıplar karşısında yetersiz kaldığında, dehidrasyon ve elektrolit eksikliği meydana gelebilmektedir. İnsülin eksikliğinde yağların katalizi ile serbest yağ asitlerinin (FFA) yağ hücrelerinden salınması gerçekleşir. FFA' lar karaciğere gidip aseton, asetoasetik asit ve betahidroksibütirik asit gibi keton cisimleri oluşturabilmekte ve keton cisimlerinin oluşumu arttıkça, asidozun ortaya çıkışı da artabilmektedir. Sonuçta, tedavi edilmezse koma ve ölümle sonuçlanan ketoasidoz kliniği ortaya çıkabilmektedir (24).

### **2.5.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus**

Tip 2 DM dünya çapında en sık görülen DM formudur ve diyabetli hastaların yaklaşık % 90-95 'ini oluşturur. Yaş, obezite ve fiziksel inaktivitenin artışı ile birlikte tip 2 DM gelişme riski artmaktadır. Tip 2 DM' da hastalar çoğunlukla insülin direncine sahiptir (25). Obezite, fiziksel hareketsizlik, hipertansiyon, bazı etnik kökenler (Orta Doğu, Güney Asya, İspanya) ve dislipidemi tip 2 DM için risk faktörleridir. Tip 2 DM 'de genellikle aile öyküsü vardır ve çeşitli genetik risk belirteçleri önerilmiştir; ancak, bu belirteçlerin hiçbiri şu an rutin klinik uygulamada kullanılmamaktadır (25). Tarihsel olarak tip 2 DM yaşlı erişkinlerin hastalığı olarak düşünülmesine rağmen zamanla artan obezite oranları ile birlikte genç erişkinlerde de ortaya çıkmaktadır (26).

Tip 2 DM' nin patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Tip 2 DM tek bir hastalık olarak değil de birçok genetik ve patofizyolojik özelliklere sahip benzer semptom ve sonuçları olan bir grup hastalık olarak değerlendirilmektedir (26).

Tip 2 DM genetik bir hastalıktır. Patofizyolojide rol oynadığı düşünülen birçok gen vardır. Bu genler hücrede insülinin sekresyonunda, hücrenin insülin reseptörü üretiminde ve hücre içindeki insülinin etkisindeki çeşitli basamaklarda rol oynamaktadır. Bu genlerin herhangi birindeki bir kusur enzim üretimini önleyerek insülin etkisini engelleyebilmekte ve diyabet gelişimine yol açabilmektedir (27). Tip 2 DM tanılı bireylerde glukoz homeostazisinde birçok bozukluk tanımlanmaktadır. Bunlar; bozulmuş insülin sekresyonu; kas, karaciğer ve adipositlerde insülin direnci;ve splanchnic glukoz alımındaki anormallikler (28,29,30,31).

Tüm etnik popülasyonlarda tip 2 DM tanılı hastalarda bozulmuş insülin sekresyonu genel olarak saptanmaktadır (28,29,30,32). Tip 2 DM' nin doğal sürecinin erken döneminde, insülin

direnci iyi bilinmektedir, ama glukoz düzeyi insülin sekresyonundaki artış nedeniyle genellikle normal kalmaktadır.

Tip 2 DM tanılı bireylerde açlık plazma insülin konsantrasyonu normal veya artmış iken bazal insülin sekresyonu yükselmiştir. APG ile insülin konsantrasyonları arasındaki ilişki ters U biçiminde veya at nalına benzetilmektedir (32, 33).

### **2.5.3.1. İnsülin Direnci**

İnsülin direnci tip 2 DM' deki ilk basamak olarak değerlendirilmektedir ve semptomların başlamasından yıllar önce başladığı düşünülmektedir. İnsülin direnci, vücudun periferel hücrelerinde (özellikle kas ve yağ hücrelerinde) ve karaciğerde meydana gelmektedir. Bu dirençte genetik faktörlerin yanında sedanter yaşam tarzı, obezite gibi çevresel faktörler de rol oynamaktadır (34,35).

İnsülin direnci arttıkça,  $\beta$  hücreleri kan glukoz seviyesini normal sınırlarda tutabilmek için insülin üretimini arttırır. İnsülin direnci devam ederse veya artarsa  $\beta$  hücreleri etkilenmeye başlayacaktır ve insülin sekresyonu azalarak DM gelişecektir (36).

Hücresele düzeyde insüline direnç birçok nedenden dolayı olabilmektedir. Bu nedenler; insülin reseptörünün genetik anormallikleri nedeniyle insülinin reseptörünü uyaramaması ve hücrelerdeki gerekli reaksiyonların aktive edilememesi ya da hücre içindeki insülinin etkilerinin herhangi bir aşamasındaki enzimlerin birinde bir kusur olması gibi. Tüm obez insanlar bir dereceye kadar insülin direncine ve kompensatuvar hiperinsülinemiye sahip iken bu insanların çoğunda DM gelişmemektedir. Sadece bazı genetik bozuklukları olanlar ve belirli türde obezitesi olan hastalarda DM görülmektedir. Bel çevresi ( umblicus seviyesinde) - kalça çevresi (symphysis seviyesinde) oranı yüksek olan santral tipte obezitesi olan bireylerde DM gelişim riski yüksektir. Obezitenin insülin direncine nasıl neden olduğu halen tartışmalıdır ama yağ dokusunun özellikle de abdominal yağ dokusunun, insülin etkisine karşı dirençli olduğu bilinmektedir. Bu direnç insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar, kalori kısıtlaması ve egzersiz yoluyla metabolik fonksiyonu artırarak azaltılabilir (37).

### 2.5.3.2. İnsülin Eksikliği

Progresif insülin eksikliği tip 2 DM' de görülen diğer kusurdur. İmmün sistemle ilişkili olmaması nedeniyle tip 1 DM' nin insülin eksikliğinden farklıdır. İnsülin eksikliğinin, insülinin aşırı salgılanması nedeniyle oluşan  $\beta$  hücre defektlerinden,  $\beta$  hücrelerindeki glukoz ve lipit toksisitesinden veya genetik faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Genel olarak tüm bu faktörlerin birleşimi ile insülin eksikliği görülmektedir ve her biri farklı bireylerde farklı önemlerde rol oynamaktadır (38).

Obez insanların tümü bir dereceye kadar insülin direncine ve hiperinsülinemiye sahiptir, fakat hepsinde DM gelişmez. Santral tipte obezitesi olan bireylerde DM gelişimi mümkünken armut tipte obezitesi olan bireylerde (kalça ve bacaklarda şişmanlık) DM gelişimi çok mümkün olmamaktadır. Obezitesi olmasına rağmen DM geliştirmeyen insanlarda,  $\beta$  hücreleri ihtiyaca göre insülin miktarını ayarlayabilmekte ve aşırı insülin salınımıyla oluşan  $\beta$  hücre defektine uğramamaktadırlar (39).

$\beta$  hücrelerine toksisite, insülin eksikliğinde önemli bir faktördür. Glukoz toksik bir bileşen olarak değerlendirilmektedir ve bu toksisite  $\beta$  hücrelerinin doku kültüründe gösterilebilmektedir. Glukoz seviyesi  $\beta$  hücre defektleri veya diğer nedenlerle biraz yükselmeye başladığında,  $\beta$  hücrelerine hasar vermeye başlamaktadır, bu da insülin üretiminde bir düşüşe ve glukoz seviyelerinde daha fazla artışa neden olmaktadır (40,41).

Lipitler, özellikle de trigliseritler  $\beta$  hücreleri için toksiktir. İnsülin eksikliği olduğunda, lipaz enzimi yağ hücrelerinde aktive olmaktadır. Lipaz, yağı trigliseritlere veya FFA' lara ve gliserole parçalayan enzimdir. Yeni başlayan DM' si olan bireylerde, trigliseritleri doğrudan portal sisteme ve dolayısıyla pankreasın içine aktarabilen karın içi yağ birikimi vardır. Bu trigliseritler  $\beta$  hücrelerine toksik olup  $\beta$  hücrelerinin kaybına ve  $\beta$  hücre fonksiyonlarının azalmasına neden olmaktadır. Tip 2 DM tanısı konulduğunda  $\beta$  hücrelerinde insülin üretiminin % 50' sinin kaybolduğu bildirilmektedir. Tip 2 DM' de  $\beta$  hücre fonksiyon kaybı devam ettiği için tip 2 DM' li çoğu insanda, tanı konulduktan 3 ile 5 yıl sonra insülin tedavisine ihtiyaç duyulacağı düşünülmektedir (42).

## 2.5.4. Spesifik Diyabet Tipleri

### 2.5.4.1. MODY

MODY, erken tanı almış (tipik olarak 25 yaşından önce) ve otozomal dominant kalıtım gösteren ailesel DM' nin klinik bir alt grubu olarak tanımlanmaktadır. Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı DM olan MODY hem bozulmuş insülin sekresyonuna hem de insülin direncine sahip olan nadir bir tip 2 DM nedenidir. Bu DM tipinde bireyler normal kilodadır ve pankreas rezervi iyidir; burada asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. İlk keşfedilen MODY geni glikokinaz (GCK) kodlayan gen iken bunu, hepatik nükleer faktör 1 alfa ( HNF1A ) (128), hepatik nükleer faktör 4 alfa ( HNF4A ) (129) ve hepatik nükleer faktör 1 beta ( HNF1B ) (130) kodlayan genlerin keşfi takip etmiştir. Daha sonra başka genetik nedenler tarif edilmiş olmasına rağmen, bunların hiçbiri bu dört genetik neden kadar yaygın değildir (131).

MODY2, 7. kromozom üzerindeki glikokinaz genindeki mutasyonlara bağlı olarak görülmektedir (143). Glukoza glukoz-6-fosfata fosforile eden glukokinaz, pankreatik beta hücrelerinde glukoz sensörü olarak işlev görmektedir ve bu nedenle glikokinaz defektlerinin insülin sekresyonunun azalmasına neden olacağı düşünülmektedir (144). MODY4 formu ise, pankreatik beta hücre transkripsiyon faktörü olan insülin hızlandırıcı faktör-1'deki ( IPF-1 / PDX-1 ) mutasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir(145). Bu mutasyonlar, proteinin insülin geni promotörüne azalmış bağlanması nedeniyle (145-146) pankreasın  $\beta$  hücrelerinde fibroblast büyüme faktörü sinyalini değiştirerek glukozu yanıt olarak gerçekleşen insülin sekresyonunun azalmasına neden olmaktadır (147).

### 2.5.4.2. Yetişkinlerde Gizli Otoimmün Diyabet (LADA)

Erişkin yaşta (genellikle 30 yaşından sonra) görülen tip 1 DM formu olup, 'erişkinde latent otoimmün diyabet' (latent autoimmune diabetes in adult, LADA) olarak adlandırılmaktadır. Ağırlıklı olarak İskandinav popülasyonlarında tip 1 DM ve tip 2 DM' nin artmış prevalansında yetişkinlerin yüzde 7,5 ile 10' unun pankreatik beta hücre antijenlerine karşı gelişmiş otoantikörlerinin (ICA veya GAD65) dolaşımında olabileceği düşünülmektedir (132-134). Bu bireyler tanı sırasında insüline ihtiyaç duymazlar, ancak zamanla insülin bağımlı hale gelirler ve tüm DM vakalarının çok küçük bir kısmını oluşturmaktadırlar (135-137).

Genotip analizlerinde, LADA' nın hem tip 1 hem de tip 2 DM' nin genetik özelliklerini taşıdığı bildirilmektedir (138-140). LADA' lı hastalar, antikor titreleri, vücut kitle indeksi (VKİ) ve insülin bağımlılığına ilerleme sürecindeki farklılıklar ile oldukça heterojen bir gruptur (141). Düşük GAD65 antikor titrelerine kıyasla yüksek GAD65 antikor titrelerine sahip olan hastalar genellikle daha düşük VKİ' ne ve daha az endojen insülin sekresyonuna sahiptirler. Ayrıca bu hastalar insülin bağımlılığına daha hızlı ilerlerler (141,142).

### **2.5.4.3. Kistik Fibroz ile İlişkili Diyabet**

Kistik fibroz (KF), kistik fibroz transmembran regülatörü( CFTR ) geninin genetik ve / veya fonksiyonel anormallikleri ilişkili bir hastalık olup Kafkas popülasyonlarında sıklıkla görülmekte ve otozomal resesif kalıtılmaktadır (156-157). Bireylerde genellikle tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ve pankreas yetmezliği izlenmekte olup bu bireylerin ter NaCl miktarı normalden yüksektir ve bu da tanıda yardımcı olmaktadır (158).

Kistik fibroz ile ilişkili diyabet (CFRD), kistik fibrozun(CF) önemli bir komplikasyonu olan farklı bir DM tipidir. Tip 1 veya tip 2 DM' den farklıdır, ancak her ikisinin de özelliklerini taşımaktadır (149). Birincil neden, pankreatik adacıkların yok edilmesine bağlı göreceli bir insülin eksikliğidir. İnsülin direnci, özellikle akut alevlenmeler veya akciğer hastalığının kronik ilerlemesi ile ilişkili olarak da patogeneizde rol oynayabilir.

CFRD gelişiminin daha kötü akciğer fonksiyonu, daha zayıf beslenme durumu ve daha fazla göğüs enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar, CFRD olan bireylerde diyabetik olmayan kistik fibroz hastalarına kıyasla hayatta kalma oranının 6 kat azaldığını göstermektedir (150-151). Bu bireylerde insülin tedavisi akciğer fonksiyonunu ve beslenme durumunu iyileştirerek terapötik hedeflerden daha çok faydalanılmasını sağlayacağı bildirilmektedir (152-154). Ülkemizde çok sık görülmesine de, kistik fibroz tanısı almış çocuklarda 10 yaşından itibaren APG veya OGTT ile DM taraması yapılmalıdır (155).

## **2.7. PREDİYABET**

Prediyabet, kan glukozu seviyesinin normalin üzerinde ancak DM eşiklerinin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Primer ya da sekonder nedenlerle oluşan  $\beta$  hücre disfonksiyonuna bağlı insülin direnci ile karakterize metabolik bir bozukluk olup DM gelişme olasılığı

nedeniyle önem arz etmektedir (43). Prediyabet tanı kriterleri zaman içinde değişmiştir (tablo 4)(43-44).

BGT normal glukoz toleransı ile aşikar DM arasında ara bir kategoridir ve oral glukoz tolerans testi ile tanı konulabilmektedir (46-47). BGT tanısı olan denekler ile yapılan çalışmalarda BGT' nin tip 2 DM riskini arttırdığı (48) ve bu nedenle DM' nin önlenmesine yönelik müdahaleler için önemli bir hedef grup oluşturduğu düşünülmektedir (49-52).

İlk kez 1952 yılında gestasyonel DM tanısı olan kadınlarda gebelik sonrası artmış riski vurgulamak için prediyabet terimi kullanılmış ve 1959'da da bugün kullandığımız anlamda prediyabet tanımı ilk kez yapılmıştır. 60'lı yıllarda ise prediyabet için riskli bireyler tariflenmiştir. İlk kez 1979'da Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) bozulmuş glukoz toleransını tanımlamıştır. 1997'de ADA, BAG ve BGT tanımını yapmıştır. ADA; 2005'ten itibaren BAG ve BGT için prediyabet deyimini kullanmaktadır (50).

**Tablo 4. Prediyabet Tanı Kriterlerinin Zaman İçerisindeki Değişimi (TDV-2017)**

	ADA 1997	ADA 2003	WHO 2006	ADA 2014	TEMD 2015	TDV 2015
<b>Bozulmuş Açlık Glukozu (mg/ dL)</b>	110 - 125	100 -125	110-125	100 - 125	100 - 125	100 - 125
<b>Bozulmuş Glukoz Toleransı 75 gr OGTT sonrası 2. Saat ( mg/dL)</b>	140 - 199	140 - 199	140 - 199	140 - 199	140 - 199	140 - 199
<b>HB A<sub>1c</sub>*</b>	-	-	-	5.7 – 6.4	5.7 – 6.4	5.7 – 6.4

**Kısaltmalar:** OGTT: oral glukoz tolerans testi, ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti, WHO: DünyaSağlık Örgütü, TEMD: Türk Endokrinoloji ve Metbolizma Derneği, TDV: Türkiye Diyabet Vakfı

\*Ulusal glukohemoglobin standardizasyon programı tarafından sertifikalanması ve DCCT (diabetes control and complications trial) de kullanılan ve altın standart kabul edilen HPLC (yüksek basınçlı likit kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi gereklidir.



**Tablo 5. Prediyabet Tanı Kriterleri (43-44)**

Kurum, Yıl	Venöz plazma glukoz düzeyi
WHO 1965	Yemek sonrası: ~127 – 147 mg / dL
WHO 1980	Açlık: <144 mg/ dL ve postprandiyal 2. saat: ≥144 ve < 198 mg/ dL
WHO 1985	Açlık: <140 mg/ dL postprandiyal 2. saat: ≥140 ve <200 mg/ dL
WHO 1999&2006 ( en son)	<u>BGT</u> Açlık: <126 mg / dL ve Postprandiyal : ≥140 mg/ dL ve <200 mg/ dL <u>BAG</u> Açlık: ≥109 ve <126 mg/ dL ve postprandiyal 2.saat: <140 mg/ dL (ölçülmüşse) (Diyabet veya BGT’yi dışlamak için postprandiyal 2. Saat glukoz ölçümü önerilir)
ADA 1997	<u>BGT</u> Açlık: < 126 mg/ dL ve postprandiyal 2. saat: ≥140 mg/ dL ve <200 mg/dL <u>BAG</u> Açlık: 109 – 124 mg/ dL
ADA 2003	<u>BGT</u> Açlık: <126 mg/ dL ve postprandiyal 2. Saat 140 – 200 mg/ dL (ölçülmüşse) <u>BAG</u> Açlık: 100 – 124 mg/ dL (postprandiyal 2. saat glukoz ölçümü önerilmez)
ADA 2010 (en son)	<u>BGT</u> Açlık: <126 ve postprandiyal: 140 – 200 mg/ dL <u>BAG</u> Açlık: 100 – 124 mg/ dL (postprandiyal 2. saat glukoz ölçümü önerilmez) HbA1c (diyabet için yeni bir yüksek risk kategorisi): % 5.7 – 6.4

**Kısaltmalar:** ADA: Amerikan Diyabet Birliği; HbA1c: Haemoglobin A1c; BAG: Bozulmuş açlık glukozu; BGT: Bozulmuş glukoz toleransı; WHO: Dünya sağlık örgütü

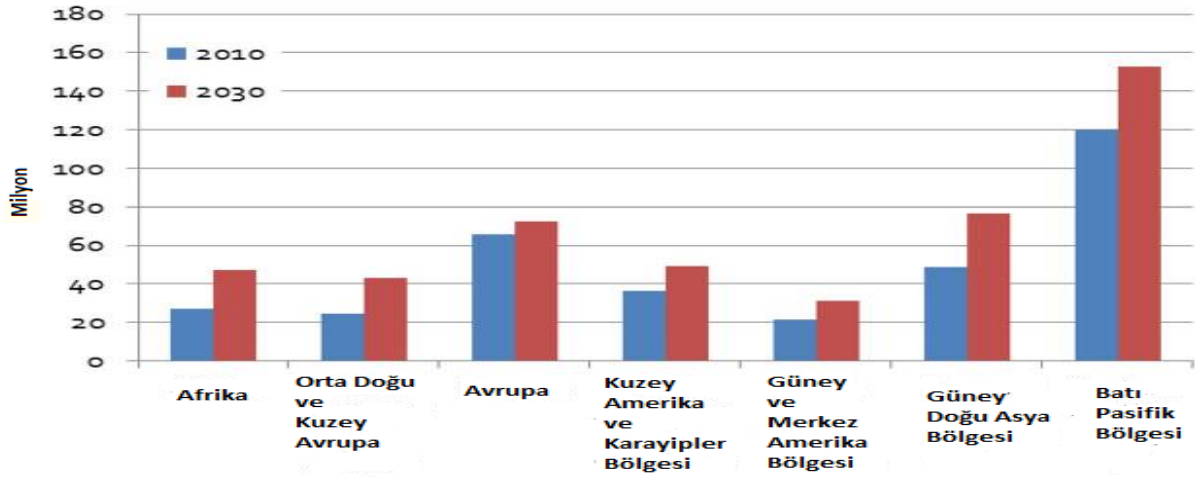
### 2.7.1. Epidemiyoloji

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde glisemik seviyeler hızla artmaktadır. Yapılan araştırmalara ve epidemiyolojik çalışmalara katılan 2.7 milyon yetiştikten elde edilen verilere göre, yaş standardize APG erkeklerde 5.5 mmol / L ve kadınlarda 5.4 mmol / L olarak bildirilmektedir. 2008’de yapılan bir çalışmada kadınların glisemik değerlerinde, 1980’den bu yana 0,1 mmol / L’lik bir artış olduğu rapor edilmiştir (45).

Bazı popülasyonlarda BGT, DM insidansını artırmamasına rağmen, obezite seviyelerindeki artışların açlık plazma glukozunu postprandiyal 2. saat glukoz değerinden daha çok artırması nedeniyle glisemi seviyesindeki artışlar prediyabet prevalansında artışa yol açmaktadır (53). ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (NHANES), 2005–2008 yılları arasında ABD yetişkinlerinin 20 yaş üstü bireylerinin % 35' inin ve 65 yaş üstü bireylerinin % 50' sinin açlık glukozu veya HBA<sub>1c</sub> seviyelerine dayanarak prediyabet olduğunu ortaya koymaktadır (54). BAG ve BGT prevalansı etnik gruplar arasında değişmektedir ve genel olarak yaşlılarda daha yaygındır. Ayrıca, BAG erkekler arasında kadınlardan daha yaygın olmasına rağmen nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır (55).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre gelecek yirmi yıl boyunca dünya genelinde BGT prevalansı Şekil 1'de gösterilmektedir. BGT'li yetişkin sayısının 2030 yılına kadar 472 milyona ulaşması beklenmektedir (56).

**Şekil 2. 2010 ve 2030 Yılları İçin Öngörülen 20-79 Yaş Arası Yetişkinlerde BGT' li İnsan Sayısı (56)**



### 3.7.2. Prediyabetten Diyabete Geçiş

Prediyabetten DM' ye dönüşüm oranı popülasyonun özelliklerine ve prediyabetin özelliklerine göre değişmekle birlikte, her yıl prediyabetli bireylerin yaklaşık % 5-10' u diyabetik hale gelmektedir (57,58). 2004 yılına kadar yayınlanan çalışmaların meta-analizinde, izole BGT için yıllık DM insidansı oranları % 4–6 ve izole BAG için % 6–9 iken kombine BAG ve BGT için % 15-19 olarak bildirilmiştir ( 59).

Bir ADA paneline göre, prediyabetli bireylerin % 70 kadarında sonunda DM gelişmektedir. Çin diyabet önleme çalışmasında, tekrarlanan OGTT' lerle tanımlanan BGT' ye sahip bireylerde 20 yıllık kümülatif DM insidansı kontrollere göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (>% 90) (54). Yapılan bazı çalışmalarda ise yaşam tarzı ve ilaç temelli müdahalelerden sonra bireylerde prediyabetten DM' ye dönüşüm riskinde azalma olduğu ortaya konulmuş ve prediyabetin diyabete dönüşebileceği gibi normoglisemiye de dönüşebileceği bildirilmiştir (60-65).

### **2.7.3. Prediyabetin Patogenezi**

Sağlıklı insanlarda kan glukoz seviyesi normoglisemik sınırlar arasında tutulmaktadır. Açlık glukozu 70 ile 100 mg/dL arasında tutulmakta ve yemek sonrası glukoz seviyesindeki artış en fazla 54 mg/dL olmaktadır. Ama tip 2 DM' nin gelişimi sonrası açlık ve postprandiyal kan glukoz seviyeleri değişmektedir. Glukoz düzeyleri, insülin duyarlılığı ve insülin sekresyonunun tekrarlı ölçümleri ile yapılan çalışmalarla gösterildiği gibi, normal glukoz tolerans düzeyinden DM' ye ilerleme süreci devamlılık gösteren bir süreçtir (66-69). Son zamanlarda İngiliz Whitehall-II çalışmasında tip 2 DM gelişiminden önce insülin duyarlılığı ve insülin sekresyonunun araştırılması amaçlanmış olup HOMA düzeyi ile birlikte açlık ve postprandiyal glukoz düzeyleri de incelenmiştir (66). DM gelişen insanlarda, izlemin başlangıcında glukoz seviyelerinde artış gözlenirse de , tanıdan 13 yıl öncelere kadar kan glukozu sıkı bir şekilde ayarlanmış gibi gözükse de tanıya yakın süreçte ani bir kan glukoz düzeyinde yükseklik olmaktadır. Bu glisemik değişiklik paterni başka çalışmalar tarafından da doğrulanmıştır (66,68,69).

Weir, çok aşamalı bir DM modeli tanımlamış (70) ve bu modele göre DM' nin ilk aşaması, insülin direncinin mevcut olduğu ve  $\beta$ -hücre kütleleri ile insülin sekresyonunun arttığı telafi edici bir dönemdir (71). İkinci aşama ise  $\beta$ -hücrelerinin artmış insülin direncini tam olarak telafi edemediği stabil adaptasyon sürecidir ve bu dönemde açlık ve / veya postprandiyal glukoz düzeyleri normal düzeylerde tam olarak tutulamaz. Bu aşamanın açlık ve postprandiyal glukoz seviyeleri normal aralık içinde olduğunda (67,71) ve BAG seviyeleri 100 mg/dl civarında olduğunda akut insülin sekresyonunda azalma eşlik etmektedir. Bu nedenle ikinci aşama, prediyabetik faz oluşmadan önce gerçekleşir. DM gelişiminin üçüncü

aşaması yani kararsız erken dekompanseasyon döneminde ise insülin direnci  $\beta$ -hücrelerince telafi edilememiş ve sonuçta glukoz seviyeleri hızla artmaya başlamaktadır (71).

APG değerleri, çoğunlukla karaciğer tarafından gerçekleştirilen endojen glukoz üretimi (EGP) ile belirlenmektedir. EGP ürünleri ve açlık insülini hepatik insülin direncinin bir işareti olarak kullanılmakta ve açlık glisemisi ile güçlü bir ilişki göstermektedir (68,69,75).

Glukoz içeren bir besinin emilmesi sırasında kan glukoz seviyesi intestinal emilim, EGP'nin baskılanması ve toplam vücut glukoz alımına göre belirlenmektedir (68,69). Glukoz alımından sonra normal glukoz toleranslı insanlarda EGP, belirgin şekilde baskılanmaktadır ama prediyabetik – diyabetik bireylerde bu baskılama daha az olmaktadır (68,69).

#### **2.7.4. İzole BAG ve İzole BGT Arasındaki Farklar**

İzole BAG ve izole BGT' ye sahip deneklerde APG değerleri, postprandiyal 2. saat glukoz değerleri ve OGTT sırasındaki glukoz konsantrasyon eğrilerinin şekli farklılık göstermektedir. Hem BAG hem de BGT denekleri insülin direncine sahiptir, ama insülin direncinin yeri farklıdır; BAG' da iskelet kasında insülin direnci normal sınırlarda iken hepatik insülin direnci oldukça yüksektir ve bu BAG için tipik bir bulgudur. BGT'de ise insülin direnci esas olarak kas kaynaklıdır (70).

$\beta$  hücre disfonksiyonu hem izole BAG' da hem de izole BGT' de bulunur. BAG' da OGTT sırasında erken insülin cevabı ciddi şekilde bozulmuştur ama OGTT' nin ikinci aşamasında insülin sekresyonu iyileşmektedir. Buna karşılık, BGT' de bozulmuş erken ve geç faz insülin sekresyonu izlenmektedir (71).

#### **2.7.5. Prediyabetin Komplikasyonları**

Prediyabet ile nefropati, nöropati, retinopati, bilişsel işlev bozukluğu ve makrovasküler hastalık gelişimi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (72-74).

##### **2.7.5.1. Diyabetik Retinopati**

Diabetik retinopati (DR), DM'nin en yaygın ve ciddi mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. DR progresif görme kaybıyla karakterize olup sonunda körlüğe yol açabilmektedir (76). DM, retina mikrovaskülatürünün hasar görmesine, kan-retina bariyerinin bozulmasına

ve neovaskularizasyona yol açarak görme kaybına yol açabilmektedir. Büyük bir Avrupa kohortunda DR, prediyabet tanısı alan bireylerin % 8,1'inde rapor edilmiştir (75). Diyabet Önleme Programı (DÖP) (77) ve Avustralya Diyabet, Obezite ve Yaşam Tarzı Çalışması (78), BGT ve BAG' lı bireylerin sırasıyla % 7.9 ve % 6.7'sinin retinopati belirtileri gösterdiğini bildirmektedir.

### **2.7.5.2. Diyabetik Nefropati**

Prediyabet, nefropati ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişme riski ile de ilişkilidir (75). ABD popülasyonunda, KBH prevalansı prediyabetik bireylerde % 17.7, vücut kitle indeksi (VKİ) farketmeksizin normal kan glukozu seviyesine sahip olanlarda % 10.6 ve KBH 'li prediyabetliler arasında evre 3 ya da evre 4 nefropati oranı % 56.2 olarak değerlendirilmektedir (79). Yeni bir meta-analize göre prediyabetin artmış KBH riski ile ilişkili olduğu ve prediyabetli bireylerde nefropatinin taranmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (80).

### **2.7.5.3. Diyabetik Nöropati**

DM tanılı hastaların yaklaşık % 50'sinde diyabetik nöropati gelişmektedir ve prediyabetli bireylerde de benzer şekilde nöropatik komplikasyon riski oldukça yüksektir (81). Periferik nöropati, hem DM hem de prediyabette önemli bir komplikasyondur; motor, duyuşsal veya otonomik liflere verilen hasardan dolayı ortaya çıkabilmektedir. Hiperaleji ve parestezi göreceli olarak yaygındır ve nöropati gelişen birçok bireyde titreşim ve termal uyarılara hassaiyetlerin değişmesi nedeniyle diyabetik dolaşım bozuklukları ile birlikte periferik duyu kaybı, amputasyon gerektiren yara enfeksiyonuna yol açabilmektedir (76).

### **2.7.5.3. Diyabetik Kardiyovasküler Komplikasyonlar**

Prediyabet hem tip 2 DM için hem de makrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Makrovasküler hastalık gelişimi riskinin bir kısmı prediyabetin DM' ye ilerlemesinden kaynaklanıyor olsa da, DM' ye henüz ilerlememiş olan bireylerde de bağımsız bir risk mevcuttur (82). Kardiyovasküler hastalığın (KVH) veya ölümün olduğu 38 prospektif çalışmanın meta analizine göre, artan glukoz seviyeleri ile KVH riski doğrusal bir ilişki göstermektedir (83).

Prediyabetin makrovasküler komplikasyonları tipik olarak ateroskleroz riskini artırması nedeniyledir. Prediyabet ve metabolik sendrom sıklıkla bir arada bulunduğundan, aterom plağı gelişme riski bu bireylerde yüksektir. Ek olarak, prediyabetli hastalar normoglisemik bireylerle karşılaştırıldığında, prediyabetli hastalarda proaterojenik faktörlerden olan fibrinojen ve yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein (hs-CRP)'nin daha yüksek seviyelerde olduğu görülmektedir (84,85). Yakın zamanda raporlanan bir meta-analizde prediyabetli bireylerde miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz arasındaki ilişkiye dair veriler bildirilmiştir (86-88). EPIC-Norfolk çalışmasında, normal sınırlar içerisindeki HbA<sub>1c</sub> seviyelerinde %1'lik artış, kardiyovasküler mortalite artışı ile ilişkili bulunmuş ve hem EPIC-Norfolk bulguları hem de Paris Prospective Study kohortundan elde edilen verilere göre BGT'li bireylerde kardiyovasküler mortalitenin normal glukoz toleransı olan bireylere göre iki kat fazla arttığı bildirilmiştir (89). Prediyabet hastalarının çoğunda izlenen artmış mortalite bulgusu, insülin direnci (metabolik sendrom), obezite, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol seviyeleri ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmektedir (90-91). Metabolik sendromun bileşenleri çoğu zaman tip 2 DM tanısından birkaç yıl önce prediyabetik bireylerde tanımlanabilmektedir. Bu özellikler genellikle endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması, vasküler düz kas disfonksiyonu ve artmış arteriyel sertlik nedeniyle oluşan ileri aterosklerotik vasküler değişikliklere dönüşebilmektedir (92).

### 2.7.6. Prediyabetin Tanısı

Açlık plazma glukozu (APG), 75 gr OGTT sonrası 2.saat plazma glukozu ve HbA<sub>1c</sub> değerleri prediyabet tanısında en sık kullanılan glisemik değerlerdir. Bu tanı kriterlerinden en az birinin olması prediyabet tanısı için yeterlidir. Türkiye Diyabet Vakfı (TDV), Diyabet Tanı ve Tedavi İzlem Klavuzu'na göre bu değerler tablo-6' da özetlenmiştir (120).

**Tablo 6. Prebiyabet Tanı Kriterleri (TDV, Diyabet Tanı ve Tedavi İzlem Kılavuzu-2015)**

Prediyabet Tanı Kriterleri	
Açlık Plazma Glukozu	100 – 125 mg / dL
OGTT Sonrası 2. Saat Plazma Glukozu	140 – 199 mg / dL
HB A <sub>1c</sub>	% 5.7 – 6.4

### **2.7.6.1. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri**

İnsülin direncinin ilk keşfi 1960 yılındaki radyoimmünoassayların gelişmesinden kısa bir süre serumda insülin düzeyinin ölçülebilmesine dayanır ve bu keşifle birlikte geç başlangıçlı DM'li bireylerde insülin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Yalow ve Berson, insülin direncini “nicel olarak normal bir yanıt ortaya çıkarmak için normalden daha fazla miktarda insülinin gerekli olduğu bir durum” olarak tanımlamışlardır (111,112).

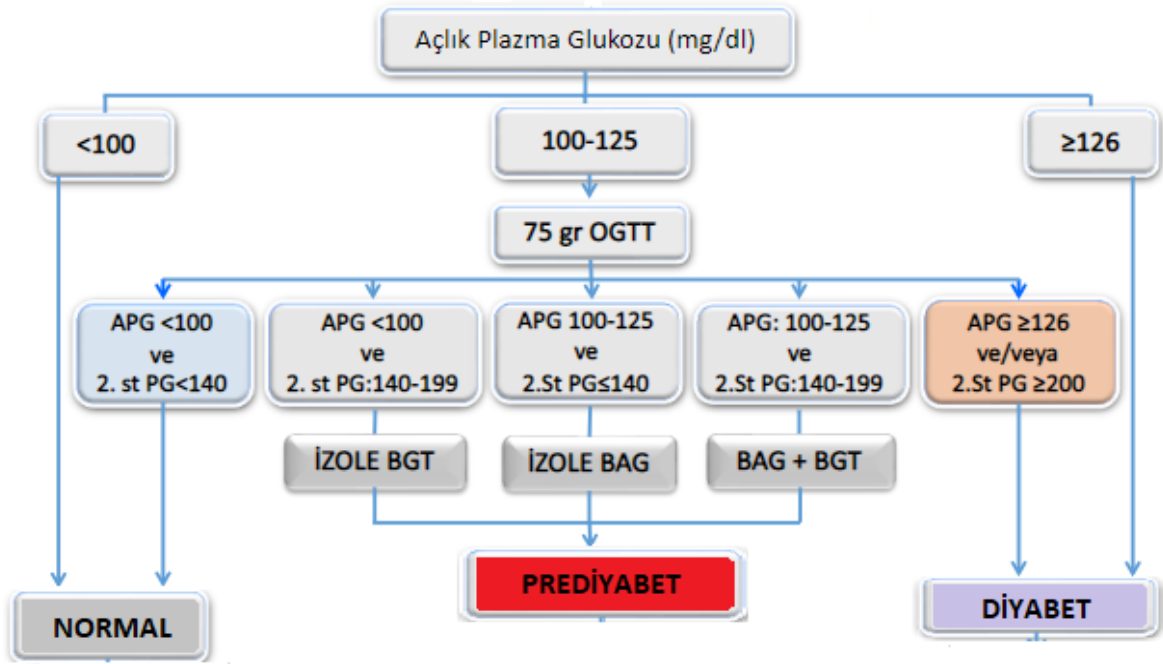
İnsülin direncini değerlendirmede birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde gold standart test ‘Öglisemik insülin klemp testi’dir. İntravenoz glukoz tolerans (IVGTT), insülin tolerans testi (ITT) de tanıda kullanılabilmesine rağmen bunların rutin klinikte kullanımı zordur (113). Epidemiyolojik çalışmalarda ise sıklıkla homeostasis model assessment (HOMA-IR) insülin duyarlılık indeksleri kullanılmaktadır (114).

#### **2.7.6.1.1. Oral Glukoz Tolerans Testi**

İnsülin direnci olan bireylerde OGTT sonrasında insülin düzeylerinin yüksek olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Özellikle 75 gr oral glukoz sonrası 2. saatte alınan kan değerlerinde insülin değerlerinin 100 IU/ml'nin üzerinde bulunması insülin direnci varlığını düşündürmektedir (115).

OGTT, üç gün boyunca belirli miktarda (günlük 150 gramdan fazla) karbonhidrat alımının ardından en sonki gece boyunca aç kalınarak toplamda minimum 8 saat açlığı takiben yapılır. Venöz plazma glukoz düzeyi açlıkta  $\geq 126$  mg/dl veya glukoz yüklenmesi sonrası 2. Saatte  $\geq 200$  mg/dl ise diyabet tanısı konabilir (şekil 3)(119). Açlık venöz glukoz değeri veya rastgele alınmış kandaki venöz glukoz değeri yüksek olan, kesin DM tanısı konabilen bireylerde OGTT gereksizdir.

Şekil 3. Diyabetes Mellitus Tanısında Venöz Glukoz Değerleri (119)



BAG ve BGT için risk altındaki hastalar;

- 40 yaş üstü hastalar
- Aşırı kilolu (özellikle santral obezitesi) hastalar,
- Hipertansiyon tanısı olan hastalar,
- Bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar,
- Ailede DM öyküsü olanlar,
- Gestasyonel DM öyküsü olan olanlar.

Bu bireylerde venöz kan glukozu  $> 5.5$  mmol / L ve  $<11.1$  mmol / L ise tip 2 DM, BGT dışlanamaz ve bu bireylerde tanı koymak için mutlaka OGTT yapılmalıdır. APG seviyesi  $\geq 109$  mg/dl ve  $< 126$  mg/dl ise BAG; 75 g OGTT ardından 2. saatteki glukoz seviyesi  $\geq 140$ mg/dl ve  $<200$  mg/dl ise BGT olarak değerlendirilmelidir (119).



### **2.7.6.1. 2. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli**

Glukozun sürekli infüzyon modeli testi (Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment) glukoz intoleransı, insülin direnci ve  $\beta$  hücre fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir (116).

### **2.7.6.1. 3. İnsülin Tolerans Testi**

İnsülinin parenteral yolla verilmesini takiben azalan kan glukoz düzeyi insülin duyarlılığını göstermektedir. 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örneği alınıp, 0.05-0.1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin parenteral yolla verilir ve 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda venöz kan glukoz düzeyi ölçülerek glukozun yarılanma zamanı ( $T_{1/2}$ ) bulunur (116).

### **2.7.6.1. 4. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi**

Periferik insülin direncini belirlemede “altın standart” olarak değerlendirilen testtir. Testin amacı, hiperinsülinemik bir ortamda normogliseminin sağlanması için gerekli olan glukozun kullanım hızını belirlemektir. Sağlıklı bireylerde glukoz kullanım hızı 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. İnsülin direnci olan bireylerde glukoz kullanım hızının azaldığı bildirilmektedir. Testin uygulanışı konusunda deneyimli bireylerin varlığı, invaziv olması ve özel ekipman gerektirmesi nedeniyle rutinde kullanılmayıp araştırma amacıyla kullanılmaktadır (116).

### **2.7.6.1. 5. Homeostasis Model Assesment (HOMA)**

HOMA testi, Matthews ve arkadaşları tarafından 1985’de tanımlanmıştır. Hem insülin direnci hem de  $\beta$  hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer testlere göre uygulanması oldukça kolay bir testtir. Bu testte açlık venöz plazma glukozu ile eş zamanlı insülin düzeyleri kullanılarak insülin direnci saptanır (117,118).

HOMA = [açlık insülini ( $\mu$ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl)] / 405 denklemi ile hesaplanır. HOMA testi ile hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen insülin direnci arasında kuvvetli korelasyon olduğu bildirilmiştir (115).

### 2.7.6.2. Hemoglobin A<sub>1c</sub>

Normal erişkin hemoglobin molekülü (HBA) iki  $\alpha$  ve iki  $\beta$  zincirinden ( $2\alpha - 2\beta$ ) oluşur ve normal bir erişkin insan hemoglobinin yaklaşık % 97' sini oluşturur. Diğer küçük hemoglobin bileşenleri HBA' nın posttranslasyonel modifikasyonu ile oluşturulabilir. Bunlar arasında hemoglobinler HBA<sub>1a</sub>, HBA<sub>1b</sub> ve HBA<sub>1c</sub> bulunur. Bunlardan HbA<sub>1c</sub> en bol minör hemoglobin bileşenidir. HBA<sub>1c</sub>, her ikisi de eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan hemoglobin ve glukozun non-enzimatik etkileşimiyle oluşur. Bu süreç, ortalama 120 gün olan eritrositlerin ömrü boyunca yavaş ve sürekli olarak gerçekleşir. Ayrıca, HBA<sub>1c</sub> oluşum hızı, eritrositin ömrü boyunca eritrosit içindeki ortalama glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Kronik hiperglisemi düzeyleri arttıkça HBA<sub>1c</sub> oluşumu da artmaktadır ve bu da 120 günlük süre boyunca ortalama glukoz seviyesinin tahmininde HBA<sub>1c</sub> 'nin kullanılmasını anlamlı kılmaktadır (125).

HBA<sub>1c</sub>' nin 3 aylık süre boyunca ortalama glukoz seviyelerinin bir belirteci olduğu ve HBA<sub>1c</sub> seviyelerinin özellikle son 6 haftalık dönemdeki glukoz seviyelerini ilk 6 haftaya kıyasla daha çok yansıttığı düşünülmektedir. Bu nedenle, hasta yakın zamanda glisemik seviyesini etkileyebilecek akut bir değişiklik yaşadıysa (örneğin glukokortikoidlerle tedavi), HBA<sub>1c</sub> değeri hastanın son glisemik seviyelerinden orantısız olarak etkilenecektir. Genel bir kural olarak, HBA<sub>1c</sub>'deki her % 1 'lik değişiklik, tahmini ortalama glukozdaki yaklaşık 30 mg / dL değişiklikle ilişkilidir (126,127).

HBA<sub>1c</sub>, glisemik kontrol için standart bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. HBA<sub>1c</sub> tahlilleri 1978'de ticari olarak piyasaya sürüldü ve ADA ilk olarak 1988'de HBA<sub>1c</sub> kullanılmasını önerdi (121). 1993'te, Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) diyabetle ilgili sonuçların bir öngörücüsü olarak HBA<sub>1c</sub>' nin önemini gösterdi ve ADA, 1994 yılında hedeflenen HBA<sub>1c</sub> değerlerini önermeye başladı (122).

HBA<sub>1c</sub>' nin önemi, ADA' nın diyabet için bir tanı kriteri olarak 2010 yılında HBA<sub>1c</sub>  $\geq$  % 6,5 kriterini eklemesi ile DM' un tanı ve yönetiminde testin kullanılabilirliğini önermesiyle arttı (123). % 6.5 değeri, mevcut açlık ( $\geq$ 126 mg / dL) ve post-prandiyal 2. saat ( $\geq$ 200 mg / dL) plazma glukozu referans noktaları ile ilişkili olarak retinopatiji saptamakta optimal bir referans nokta olarak değerlendirildiği için seçilmiştir. Açlığa veya post-prandiyal belirli saatlerdeki ölçümlere gerek duymadan glisemik maruziyeti daha iyi bir şekilde yansıtması,

uzun süreli komplikasyonlar için daha iyi bir belirteç olması, daha az biyolojik değişkenlik göstermesi ve preanalitik hatalardan daha az etkilenmesi nedeniyle HBA<sub>1c</sub> diyabetik bireylerde tanı testi olarak önerilmektedir (124).

**Tablo 7. HBA<sub>1c</sub> Seviyesi ile Tahmini Glukoz Seviyesinin Korelasyonu (124)**

Glukoz ( mg/ dL )	HB A1c (%)	HBA 1c ( mmol/ mol)
97	5	31
126	6	42
154	7	53
183	8	64
212	9	75
240	10	86
298	12	108

### 2.7.7.Prediyabetin Tedavisi

Prediyabetin etkili bir şekilde yönetilmesi, aşikar DM' ye ilerlemesinin geciktirilmesi ve önlenmesi için önemlidir. Bu nedenle, ADA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), hastalık seyrinin başlarında prediyabetin tanımlanmasını ve tedavi edilmesini önermektedir (93-94).

Prediyabet için ilk basamak tedavi diyet ve egzersizdir (93,95). BGT'li bireylerde diyet ve egzersiz içeren yaşam tarzı değişikliği ile 3 yıllık bir süre içinde diyabet gelişme riskinin % 58 oranında azaldığı gösterilmiştir (96). Yaşam tarzı değişikliği ile körlük (% 39), son dönem böbrek hastalığı (% 38), amputasyon (% 35), inme (% 9) ve koroner kalp hastalığı

(%8) gibi uzun sürede gelişen patolojilerin kümülatif insidansının azaldığı gösterilmiştir (97). Yakın zamanda raporlanan bir çalışmada alışılmış tedavi alanlara göre yaşam tarzı değişikliği yapan prediyabet hastalarında bir yıl içerisinde DM' ye ilerleme riskinin % 54 daha düşük olduğu gösterilmiştir (98). Farmakolojik tedaviler ise sadece yaşam tarzı değişikliği ile hedef glukoz seviyelerine ulaşamayan hastalar için önerilmektedir (96,99).

Yapılan çalışmalarda metformin, akarboz, a-glukosidaz inhibitörleri, glukagon benzeri peptid (GLP-1) reseptör antagonistleri, pioglitazon ve antiobesite ilacı orlistat vb. ilaçların prediyabetik bireylerde DM gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (100-101). Metformin, ADA tarafından tip 2 DM' nin önlenmesi için önerilen tek farmakolojik tedavidir ve prediyabetin tedavisinde yaygın olarak endikedir (93,95).

Genel olarak prediyabet tanısı almış bireylerde başlangıçta sadece yaşam tarzı değişikliği önerilmekle birlikte DM gelişme riski yüksek olan hastalarda;

- BAG + BGT birlikteliği,
- Gestasyonel DM öyküsü,
- VKİ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>,
- HBA<sub>1c</sub>  $\geq$  %6,

Mevcut ise başlangıçtan itibaren yaşam tarzı değişikliği ile birlikte farmakolojik tedavi düşünülebilir (96).

### **3. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER**

Antropometri terimi, ilk kez 17. yüzyılda Johann Sigismund Elsholtz tarafından Antropometri el kitabında kullanılmıştır (102-104). El kitabı, insan vücudunu bilimsel ve tıbbi amaçlar için araştıran en eski kayıtlı materyal olarak değerlendirilmektedir ve insan vücudu ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi tanımlamak için nicel bir yaklaşım getirmiştir (105). Elsholtz, bu kitabında antropometri kullanımının tıbbi uygulamalar, fizyonomi, sanat ve etik gibi farklı alanlar için değerli bir ölçüm stratejisi oluşturduğunu öne sürmüştür (104,106). Sanctorius tarafından Padua Üniversitesi'nde icat edilen pulsilogium, antropometrik alandaki ilk enstrümanlardan biridir ve nabız hızını değerlendirmek için kullanılmıştır. 18. yüzyıl boyunca, tanınmış Fransız anatomist Jean-Joseph Sue, İsviçreli fizyonomist Johann Kaspar Lavater ve Alman

doğa bilimci Johann Friedrich Blumenbach, antropometrik ölçümle ilgili farklı konularda birçok araştırmalar sunmuştur (107). Bu akademisyenlerin öncülüğünde “the season of measurers” başlamış ve uygulayıcılar sayılarının pratik uygulamada kullanılmasına inanmaya başlamıştır. Matematik, geometri ve istatistikten yararlanan antropologlar, insan araştırma metodolojilerini sunarak antropometrelerin oluşumuna zemin oluşturmuşlardır (102,103). Antropologların ön inceleme amacı, vücudun en önemli kısmını temsil ettiğine inandıkları “kafatası” idi. 19. yüzyılda Adolphe Quetelet’in araştırması nedeniyle antropometrik ölçümler birçok alanda daha popüler hale gelmiş (103) ve bu dönemde insan çeşitliliğinin kavramsallaştırılması, ırk tipolojilerinin oluşturulmasını ve doğrulanmasını geliştirmiştir (102). 19. yüzyılın sonlarına doğru, halk sağlığı ölçümleri önem kazandıkça, antropometri klinik uygulamalar ve taksonomi için yeni bir araç haline gelmiştir. 19. ve 20. yüzyıllarda ise antropometri, çocukların büyümesini etkileyen çevresel etkileri tanımlamak için ağırlık, boy ve deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinde kullanılmaya başlanmıştır(105).

### **3.1. Antropometrinin Tarihsel Gelişimi**

Çağlar boyunca, tüm medeniyetler insan vücuduyla ilgilenmiş ve özellikle sanatçılar bu ilginin etkilerini çalışmalarına yansıtmışlardır. Eski Mısır, Yunan ve Roma medeniyetlerinde, ünlü sanatçılar, güzellik, erdem, bağımsızlık, askeri güç ve otorite gibi meseleleri temsil etme amacıyla antropometriyi kullanmışlardır (106-107).

Antik çağda, sanatçılar vücut bölümlerinin oranlara dayalı tasviri ile ilgilenmiş ve “ideal bir insan figürü” olarak temsil edilen, insan vücudunun parçaları arasında belirli oranların olduğuna inanmışlardır. Pratik kullanımda, insan vücudunun herhangi bir kısmı ölçüm için seçilmiş ve metre, santimetre, milimetre gibi standart ölçüm birimlerinin bulunmamasından dolayı, ayak uzunluğu, el uzunluğu gibi herhangi bir insan vücudu, bir “ölçü birimi” (modül) olarak tanımlanarak kullanılmıştır (108-109).

### **3.2. Antropometrik Parametreler**

Kardiyovasküler hastalık, inme, DM, dislipidemi ve hipertansiyonun önemli bir değiştirilebilir risk faktörü obezitedir. Antropometrik parametrelerin en çok kullanıldığı klinik uygulamalarından biri obeziteyi tanımlamaktır. Obeziteyi tanımlamak için en iyi ölçüm, vücut kitle indeksi (VKI), bel çevresi, bel / kalça ve bel / boynı karşılaştırmaktır. Antropometrik

ölçümlerdeki artışların dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemiye daha yüksek bir oranda yol açtığı gösterilmiştir (110).

Vücut bileşenleri ve vücut yağ dağılımının basit antropometrik ölçümler ile vücut yağ oranını tanımlamak için kullanılması klinik uygulamada pratik ve değerli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Aşırı vücut yağı, çeşitli kronik hastalıkların gelişimine yol açan, sağlık üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmaktadır (132-135).

### **3.2.1.Vücut Kitle İndeksi**

Vücut yağının ölçümü için en eski ve en yaygın kullanılan antropometrik ölçüm, boy ve kilodan hesaplanan VKİ' dir. VKİ kabaca üç grupta incelenir; normal ağırlık ( $<24.9 \text{ kg / m}^2$ ), aşırı kilolu ( $25-29.9 \text{ kg / m}^2$ ) ve obez ( $\geq 30 \text{ kg / m}^2$ ) olmak üzere. VKİ, vücut yağı ile diğer dokular arasında ayırım yapmaksızın değiştiği ve vücut yağının nispi dağılımına duyarlı olduğu için (136) bel çevresi, bel / kalça ve bel / boy gibi vücut yağına daha spesifik parametrelere ilgi artmıştır (137-139). VKİ klinik ortamda rutinde genellikle obeziteyi teşhis etmek için kullanılır. Vücut yağıyla ilişkili olmasına rağmen, vücut yağını doğrudan ölçmez. Vücut yağ yüzdesi yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre değişir. Normal kilolu kadınlar için sağlıklı vücut yağ yüzdesi yüzde 20 ile 35 ve erkekler için yüzde 8 ile 25 arasında değişmektedir. Herhangi bir VKİ' de kadınlar erkeklerden yaklaşık yüzde 12 daha fazla vücut yağına sahiptir ve toplam ağırlık aynı kalsa bile vücut yağ yüzdesi yaşla birlikte artmaktadır (158).

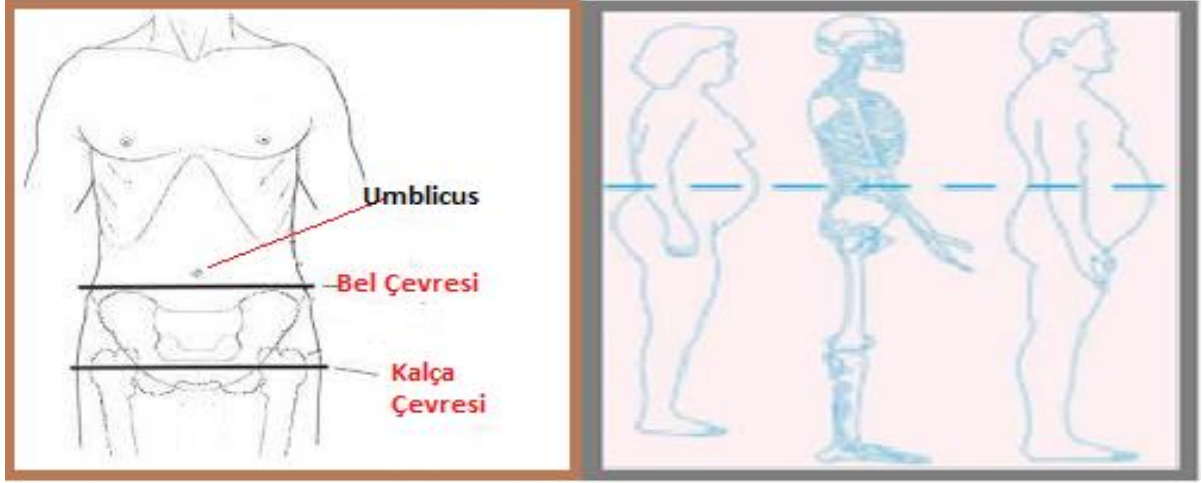
### **3.2.2. Bel Çevresi**

Aşırı kilolu ve obez bireylerde abdominal obeziteyi değerlendirmek için bel çevresi ölçümü önerilmektedir. Erkekler için 102 cm, kadınlar için 88 cm sınır değerdir. Bel çevresi artmış bireylerde kardiyometabolik riskin göstergesi olarak kabul edilmektedir (159). Bel çevresi ölçümü  $\text{VKİ} \geq 35 \text{ kg/m}^2$  olan hastalarda gereksizdir (160). Abdominal obezite kalp hastalığı, DM, hipertansiyon, dislipidemi, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (161-163) için risk faktörüdür ve abdominal obezitesi olan bireylerde mortalite oranları daha yüksektir (164).

### 3.2.3. Kalça Çevresi

Kalça çevresi kalçaların en geniş kısmından ölçülen bir antropometrik parametredir. Kalça çevresi ölçümü tek başına çok kullanılmamakla birlikte bel / kalça şeklinde abdominal obazitenin değerlendirilmesinde oldukça tercih edilmektedir (165).

**Şekil 4. Bel çevresi ve kalça çevresi ideal ölçüm noktaları (165)**



#### 4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 1 Haziran-1 Eylül 2018 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Sağlık Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniğine başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uyan bireyler ( açlık kan glukozu 100-125 mg/dl tespit edilenler, HBA<sub>1c</sub> değeri %5,7 - 6,4 tespit edilenler, pozitif aile öyküsü olanlar, VKİ 30 ve üzeri olanlar, gebeliğinde DM öyküsü olanlar, makrozomik bebek doğurma öyküsü olanlar, polikistik over hastalığı olanlar) alındı. Çalışmamız Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 26.06.2018 tarih ve 09 numaralı oturumda incelenerek çalışmanın etik kurul yönergesindeki şartlara uygunluğu belirlenmiş ve 80576354- 050-99/115 sayılı etik kurul izni alınmış ve çalışmamıza katılan her hastadan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Çalışmamıza katılan hastalardan en 8 saat açlık sonrası alınan kanlardan açlık kan glukozu, HBA<sub>1c</sub>, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, tam kan sayımı, hormon testleri ve 75 gram glukoz solüsyonu içirildikten 2 saat sonra kan glukozu ölçümleri hastanemiz Tıbbi Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. Hastalardan alınan venöz kan örnekleri 3000 devirde 10 dk santifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum glukozu, lipid profili, HB A<sub>1c</sub> ve C-reaktif protein düzeyleri Cobas c501 (Roche Diagnostics, Germany) otoanalizörü ile insülin, ferritin ve d vitamini, parathormon, folik asit düzeyleri Unıxel DXI 600 (Beckman Coulter Diagnostics, France) ile çalışıldı. Tam kan sayımları ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alınarak ABX Pentra DX 120 cihazı (Horiba, France) ile yapıldı.

Çalışmamıza katılan bütün hastaların anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde;

- DM' nin klasik semptomları ( Poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri)
- Beslenme alışkanlıkları, kilo öyküsü, çocuk ve adolesanda büyüme ve gelişme
- Düzenli kullandığı ilaçlar ( Glukoz düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı)
- Egzersiz
- Geçirilmiş ve tekrarlayan infeksiyon varlığı (cilt, ayak, diş, genitoüriner)



- Kronik komplikasyonlarla (göz, böbrek, sinir, genitoüriner, gastrointestinal, kalp, vasküler hastalık, diyabetik ayak, serebrovasküler olay) ilişkili belirtiler ve tedavi detayları
- Ateroskleroz risk faktörleri (sigara, HT, obezite, dislipidemi, aile öyküsü)
- Endokrin ve yeme davranışları ile ilgili diğer hastalıklar
- Sigara ve alkol alışkanlığı, madde bağımlılığı
- Ailede DM ve diğer hastalıklar (kronik hastalıklar, endokrinopatiler ve otoimmünhastalıklar) sorgulandı.

Fizik muayenede;

- Boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ölçümü
- Kan basıncı (Sistolik/Diastolik)
- Orofarenks muayenesi
- Kardiyak sistem muayenesi
- Solunum sistemi muayenesi
- Abdominal muayene
- Nabız muayenesi (Hız, dolgunluk, nabız tipi)
- El/parmak muayenesi (sklerodaktili ve Dupuytren kontraktürü yönünden)
- Ayak muayenesi (diyabetik ayak riski yönünden)
- Cilt muayenesi (akantozis nigrikans, insülin injeksiyon yerleri)
- Sekonder diyabet nedeni olabilecek hastalık/durumlara ilişkin bulgular (hemokromatoz, pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, genetik sendromlar)
- Nörolojik muayene yapılarak bulgular kaydedildi.

Çalışmamıza katılan hastaların antropometrik ölçümleri hastaların ayakkabısız ve oda giysileri ile olmasına dikkat edilerek gerçekleştirildi. Hastaların kilo ölçümü elektronik tartıyla kilogram birimi kullanılarak, boyları ise tartının boy ölçüm aparatıyla hastalar hazır ol duruşta iken, başın en üst noktasına boy ölçerin sürgüsü getirilerek yapıldı. Bel ve kalça çevresi santimetre olarak mezüre aracılığıyla ölçülerek kaydedildi. Boy ve ağırlık, sırasıyla 0.1 cm ve 0.1 kg hassasiyetle ölçülmüş olup VKİ hastaların vücut ağırlığının (kg), boylarının karesine(m<sup>2</sup>) bölünmesiyle (Quetelet indeksine göre) elde edildi. Bel çevresi, yatay bir

düzlemde kaburgaların alt kenarları ile iliak krista arasından; kalça çevresi ise spina iliaca anterior superiorların üzerinden ölçülerek kaydedildi.

Prediyabetik hastaları belirlemeye yönelik olarak 75 gram OGTT yapılacak hastalar;

- AKŞ 100-125 mg/ dL tespit edilenler,
- HB A<sub>1c</sub> % 5,7 - 6,4 tespit edilenler (HB A<sub>1c</sub> referans aralığı % 4,7 - 5,6)
- DM aile öyküsü olanlar,
- VKİ  $\geq$  30 olanlar,
- Gebeliğinde DM öyküsü olanlar,
- 4 kg'dan fazla bebek doğurma öyküsü olanlar,
- Polikistik over hastalığı olanlar, şeklinde belirlendi.

75 gr OGTT için bireylere;

- Testten önce en az 3 gün yeterli miktarda karbonhidrat ( $\geq$ 150 g/gün) alması ve günlük rutin fizik aktivitesini sürdürmesi,
- Test için sabah erkenden gelmesi ve en az 8 saatlik açlık olması,
- Testten önceki akşam 30-50 gr karbonhidrat içeren bir öğün tüketmesi,
- Test sırasında istirahat halinde olması,
- Test öncesinde ve test sırasında su içilebileceği, ancak çay/kahve gibi içecekler veya sigara içemeyeceği söylenerek testin doğruluğu için bunlara uyulması gerektiği anlatıldı. Test için açlık kan örneği alındıktan sonra standart olarak 75 g anhidroz glukoz veya 82.5 g glukozmonohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içirildi ve glukozlu sıvının içilmeye başlandığı an testin başlangıcı kabul edildi.

Çalışmamıza dahil edilecek prediyabetik bireyler aşağıda belirtildiği şekilde;

- En az 8 saat süren açlıkta ölçülen plazma glukoz değeri 100-125 mg/dl arasında olan ve 75 gram oral glukoz yükleme testi sonrası ölçülen 2.saat plazma glukozu değeri 140 mg/dl 'nin altında olan bireyler izole BAG olarak,
- En az 8 saat süren açlıkta ölçülen plazma glukoz değeri 100 mg/dl'nin altında olan ve 75 gram oral glukoz yükleme testi sonrası ölçülen 2.saat plazma glukoz değeri 140-199 mg/dl arasında olan bireyler izole BGT olarak,

- En az 8 saat süren açlıkta ölçülen plazma glukoz değeri 100-125 mg/dl arasında olan ve 75 gram oral glukoz yükleme testi sonrası ölçülen 2. saat plazma glukoz değeri 140-199 mg/dl arasında olan bireyler kombine prediyabet olarak belirlendi.

Çalışmamıza gebeler, 18 yaşından küçük olanlar, mevcut tip 1 DM tanısı olanlar, 75 gram OGTT'yi reddedenler ve 75 gram glukoz solüsyonunu içerken tolere edemeyenler dahil edilmedi.

İstatiksel analizler SPSS 20.0 paket programı kullanıldı (SPSS Inc. Chicago, USA). Sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma hesaplandı. Tanımlanmış 4 grup arasında homojenite One-Way-ANOVA testi ile Levene istatistiği kullanılarak değerlendirildi. Homojen dağılmayan gruplar arasında anlamlılık Tamhane's T2 ile, homojen dağılan gruplar arasında anlamlılık Bonferroni testi ile araştırıldı. Tüm istatiksel veriler için  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 64 hasta dahil edildi. Bunların % 54.6' sını kadın (n=35), % 45.3' ünü (n=29) erkek hastalar oluşturdu. Hastalarımızın yaş ortalaması kadınlarda 46.26 (ss:12.2), erkeklerde 48.97 (ss:12.7) iken totalde yaş ortalaması 47.48 (ss:1.5) idi. Yaş açısından en düşük 20 en yüksek 77 yaşında birer hastamız mevcuttu. Erkek ve kadınlar arasında yaş, bel çevresi, VKİ, HBA<sub>1c</sub>, HOMA-IR değerleri anlamlı farklılık göstermezken kilo, boy, kalça çevresi, bel – kalça oranı, bel – boy oranı anlamlı farklılık göstermiştir (p < 0.05)(tablo 8).

**Tablo 8. Cinsiyete Göre Hastaların Değişken Ortalamaları ve Analiz Sonuçları**

	Ortalama ± Std. Sapma		P
	Kadın (N:35)	Erkek (N:29)	
<b>Yaş</b>	46,26 ± 12,2	48,97 ± 12,7	0,388
<b>Kilo</b>	76,76 ± 12,9	87,71 ± 15,9	<b>0,040</b>
<b>Boy</b>	158,34± 4,5	174,28 ± 6,8	<b>0.000</b>
<b>Bel Çevresi</b>	101,26 ± 11,0	101,83 ± 12,8	0.849
<b>Kalça Çevresi</b>	110,49 ± 11,6	102,03 ± 10,8	<b>0.040</b>
<b>VKİ</b>	30,61 ± 4,9	28,89 ± 5,0	0.174
<b>Bel / kalça</b>	0,91 ± 0,05	0,99 ± 0,38	<b>0.000</b>
<b>Bel / boy</b>	0,63 ± 0,06	0,58 ± 0,07	<b>0.003</b>
<b>HBA<sub>1c</sub></b>	5,85 ± 1,5	6,31± 1,8	0.278
<b>HOMA-IR</b>	2,75 ± 1,5	2,60 ± 1,3	0.689

**Kısaltmalar:** HBA<sub>1c</sub>: Hemoglobin A<sub>1c</sub>; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment - İnsülin Rezistansı

Hastalar erkek ve kadın olarak iki gruba ayrılıp independent - samples T test yapılarak laboratuvar parametrelerinin cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde fosfor, üre, kreatinin, AST, ALT, HDL, ürik asit, ferritin, hemoglobin ve hematokritin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği (p < 0.05) ve OGTT 0. Saat, OGTT 2. Saat, albumin, kalsiyum, potasyum, sodyum, LDL, trigliserit, total protein, CRP, vitamin B12, vitamin D, parathormon, MCV, platelet, spot idrarda albumin/ kreatinin oranı, insülin ve HBA<sub>1c</sub> değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur (tablo 9).

**Tablo 9. Cinsiyete göre laboratuvar parametrelerinin dağılımı**

	Ortalama ± Std. Sapma	
	Kadın (N: 35)	Erkek (N: 29)
<b>OGTT 0.Saat</b>	117,28 ± 47,49	121,86 ± 42,04
<b>OGTT 2.Saat</b>	162,11 ± 89,62	176,69 ± 97,83
<b>Albumin</b>	4,64 ± ,311	4,78 ± ,39
<b>Kalsiyum</b>	9,62 ± ,55	9,66 ± ,46
<b>Potasyum</b>	4,51 ± ,40	4,49 ± ,42
<b>Sodyum</b>	140,45 ± 2,58	140,20 ± 2,04
<b>Fosfor</b>	3,44 ± ,33	3,21 ± ,46
<b>Üre</b>	29,02 ± 8,15	34,82 ± 9,18
<b>Kreatinin</b>	0,68 ± ,093	0,93 ± ,12
<b>AST</b>	17,68 ± 5,22	21,24 ± 5,50
<b>ALT</b>	17,94 ± 9,81	28,62 ± 15,63
<b>HDL</b>	52,05 ± 13,66	44,68 ± 10,02
<b>LDL</b>	113,49 ± 35,74	112,26 ± 31,19
<b>Trigliserit</b>	142,14 ± 81,60	147,96 ± 101,95
<b>Total Protein</b>	7,65 ± ,42	7,64 ± ,525
<b>CRP</b>	0,49 ± ,51	0,31 ± ,541
<b>Ürik Asit</b>	4,68 ± 1,25	5,74 ± 1,58
<b>Ferritin</b>	49,15 ± 52,05	105,65 ± 90,50
<b>Folat</b>	10,67 ± 4,55	10,43 ± 4,06
<b>Vitamin B12</b>	238,34 ± 76,25	253,58 ± 118,33
<b>Vitamin D</b>	21,72 ± 21,14	19,43 ± 8,26
<b>Parathormon</b>	60,81 ± 22,82	56,15 ± 26,44
<b>WBC</b>	6948,57 ± 1940,79	7131,03 ± 1859,35
<b>HGB</b>	13,98 ± 1,67	16,12 ± 1,17
<b>HCT</b>	42,04 ± 4,02	47,98 ± 3,57
<b>MCV</b>	83,91 ± 8,73	87,24 ± 4,40
<b>PLT</b>	270457,14 ± 73490,43	238137,93 ± 57258,01

<b>Spot İdrarda Albumin / Kreatinin</b>	21,60 ± 36,20	12,74 ± 14,68
<b>İnsülin</b>	9,61 ± 4,68	8,78 ± 3,95

**Kısaltmalar:** OGTT:Oral Glukoz Tolerans Testi ,AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, CRP: C- Reaktif Protein, WBC: White Blood Cell, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Platelet, HB A<sub>1C</sub> : Hemoglobin A<sub>1c</sub>

Rastgele bakılan açlık plazma glukozu 100 mg/dl'nin üzerinde, HBA<sub>1C</sub> değeri %5.7-6.4 arasında, 2.saat OGTT sonucu 140-199 mg/dl arasında olan hastalara prediyabet tanısı konuldu. Hastalar BAG, BGT, kombine ve DM olmak üzere toplam dört gruba ayrıldı. Gruplar arasında One Way- ANOVA testi ile anlamlılık araştırılmış olup yaş, kilo, boy, bel çevresi, kalça çevresi, VKİ anlamlı farklılık göstermez iken (tablo 10); HBA<sub>1C</sub> ve HOMA-IR değerleri anlamlı fark göstermiştir (p < 0.05).

Gruplar arasında HBA<sub>1c</sub> ve HOMA – IR anlamlılığı araştırıldığında ise DM tanılı grup ile prediyabetik üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup HOMA- IR açısından DM tanılı grup ile BAG ve BGT grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştı (tablo 11).

Gruplar arasında bel / boy ve bel / kalça ortalama değerleri ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılıkları tablo 12 'de gösterilmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlılık saptanan bel / boy değerinin gruplar arasındaki anlamlılığı tablo 13' de gösterilmiş olup buna göre BAG + BGT grubu ile BAG ve BGT grupları arasında; BAG ile DM arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştu.

**Tablo 10. Hastalık Gruplarına Göre Değişkenlerin Dağılımı**

	Hastalık Grupları	N	Ortalama ± Std. Sapma	P
<b>Yaş</b>	BAG	24	42,63 ± 11,32	0.052
	BGT	8	45,38 ± 14,10	
	BAG + BGT	18	51,83 ± 13,18	
	DM	14	51,43 ± 9,68	
<b>Kilo</b>	BAG	24	79,38 ± 12,76	0.451
	BGT	8	81,38 ± 25,00	
	BAG + BGT	18	80,50 ± 13,25	
	DM	14	87,50 ± 15,09	
<b>Boy</b>	BAG	24	167,29 ± 9,24	0.267
	BGT	8	166,63 ± 10,83	
	BAG + BGT	18	161,67 ± 8,81	
	DM	14	167,00 ± 11,01	
<b>Bel Çevresi</b>	BAG	24	98,46 ± 9,20	0.096
	BGT	8	96,38 ± 17,98	
	BAG + BGT	18	104,22 ± 10,90	
	DM	14	106,21 ± 11,36	
<b>Kalça Çevresi</b>	BAG	24	103,13 ± 11,22	0.246
	BGT	8	105,63 ± 14,77	
	BAG + BGT	18	110,28 ± 12,07	
	DM	14	108,64 ± 10,91	
<b>VKİ</b>	BAG	24	28,42 ± 4,44	0.217
	BGT	8	28,89 ± 6,39	
	BAG + BGT	18	30,74 ± 3,86	
	DM	14	31,58 ± 6,02	
<b>HBA<sub>1c</sub></b>	BAG	24	5,42 ± ,41	<b>0.000</b>
	BGT	8	5,46 ± ,57	
	BAG + BGT	18	5,60 ± ,56	
	DM	14	8,07 ± 2,66	
<b>HOMA-IR</b>	BAG	24	2,38 ± ,99	<b>0.004</b>
	BGT	8	1,76 ± ,72	
	BAG + BGT	18	2,62 ± 1,33	
	DM	14	3,79 ± 1,96	

**Kısaltmalar:** VKİ: Vücut Kitle İndeksi; HBA<sub>1c</sub>: Hemoglobin A<sub>1c</sub>; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment - İnsülin Rezistansı

**Tablo 11. Gruplar Arasında HBA1c ve HOMA- IR anlamlılığının Araştırılması**

<b>Parametre</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>P</b>
<b>HBA<sub>1c</sub></b>	BAG	BGT	1,000
		BAG + BGT	,971
		DM	<b>,000</b>
	BGT	BAG	1,000
		BAG + BGT	,994
		DM	<b>,000</b>
	BAG + BGT	BAG	,971
		BGT	,994
		DM	<b>,000</b>
	DM	BAG	<b>,000</b>
		BGT	<b>,000</b>
		BAG + BGT	<b>,000</b>
<b>HOMA - IR</b>	BAG	BGT	,669
		BAG + BGT	,940
		DM	<b>,014</b>
	BGT	BAG	,669
		BAG + BGT	,437
		DM	<b>,006</b>
	BAG + BGT	BAG	,940
		BGT	,437
		DM	,077
	DM	BAG	<b>,014</b>
		BGT	<b>,006</b>
		BAG + BGT	,077



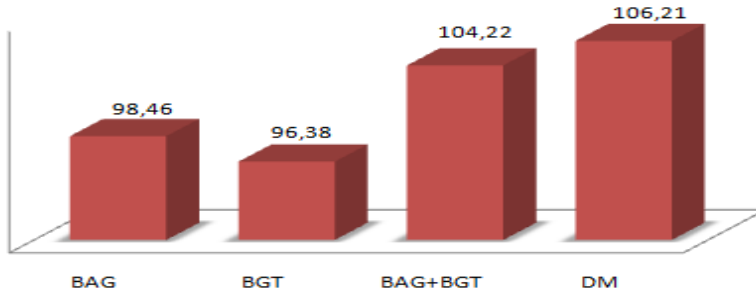
**Tablo 12. Hastalık Gruplarına Göre Bel / Kalça ve Bel / Boy Ortalama Değerleri**

Parametre	Gruplar	N	Ortalama ± Std. Sapma	95% Güven Aralığı		P
				Alt Sınır	Üst Sınır	
Bel / Kalça	BAG	24	0,957 ±,05	,93	,98	0,111
	BGT	8	0,91 ± ,09	,83	,99	
	BAG+BGT	18	0,94 ± 0,04	,92	,97	
	DM	14	0,97 ± 0,06	,94	1,01	
Bel / Boy	BAG	24	0,59 ± 0,06	,56	,61	0,027
	BGT	8	0,57 ± 0,08	,50	,65	
	BAG+BGT	18	0,64 ± 0,06	,61	,68	
	DM	14	0,63 ± 0,07	,59	,68	

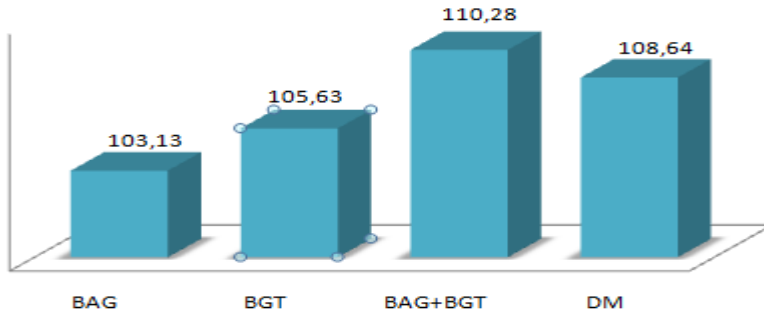
**Tablo 13. Gruplar Arasında Bel / Boy Değerinin İstatistiksel Anlamlılığının One-Way Anova Testi ile Değerlendirilmesi**

Parametre	I	II	P
Bel / Boy	BAG	BGT	,110
		BAG + BGT	<b>,013</b>
		DM	<b>,048</b>
	BGT	BAG	,966
		BAG + BGT	<b>,043</b>
		DM	,100
	BAG + BGT	BAG	<b>,013</b>
		BGT	<b>,043</b>
		DM	,776
	DM	BAG	<b>,048</b>
		BGT	,100
		BAG + BGT	,776

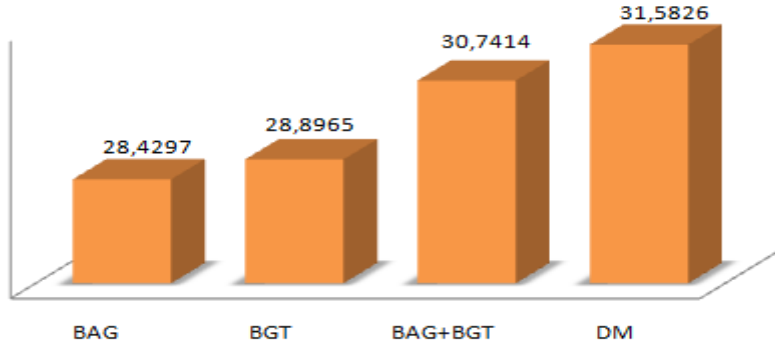
**Grafik 1. Gruplara Göre Bel Çevresi Ortalama Değerleri (cm)**



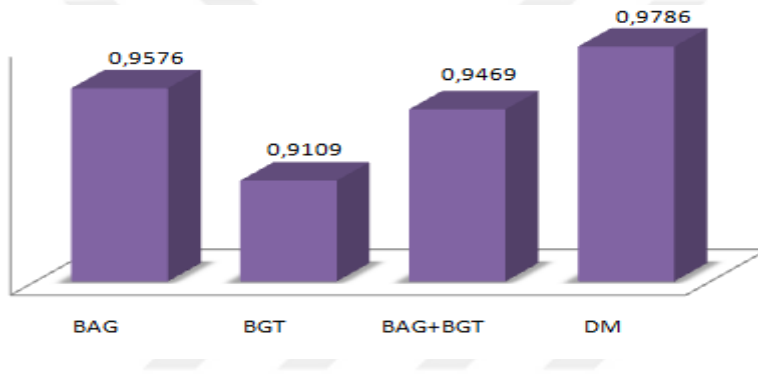
**Grafik 2. Gruplara Göre Kalça Çevresi Ortalama Değerleri (cm)**



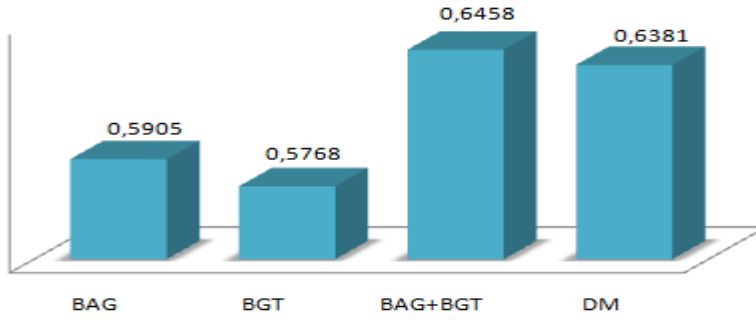
**Grafik 3. Gruplara Göre VKİ Ortalama Değerleri**



**Grafik 4. Gruplara Göre Bel / Kalça Çevresi Ortalama Değerleri**



**Grafik 5. Gruplara Göre Bel / Boy Ortalama Değerleri**



Hb A1c değerlerine göre; HB A1c < 6.5 ve Hb A1c > 6.5 olmak üzere iki gruba ayrılarak gruplar arasında antropometrik parametreler arasında anlamlılık araştırıldığında VKİ, kilo, boy, bel çevresi, kalça çevresi, bel / kalça ve bel / boy değerlerinde anlamlı farklılık

bulunamazken ( tablo 14) metabolik parametrelerden OGTT 0. saat, OGTT 2. saat ve HOMA- IR değerlerinde anlamlı fark bulunmuş olup HB A1c > 6.5 olan grup ile Hb A1c < 6.5 arasında OGTT 0. saat, OGTT 2. Saat ve HOMA- IR değerlerinde pozitif korelasyon bulunmuştu (tablo 15).

**Tablo 14. Hb A1c Değerlerine Göre Antropometrik Parametrelerin Dağılımı ( Student's T-Testi)**

	<b>HBA1c</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama ± Std. Sapma</b>	<b>P</b>
<b>Vki</b>	≥ 6,50	12	32,28 ± 6,60	0,058
	< 6,50	52	29,26 ± 4,45	
<b>Kilo</b>	≥ 6,50	12	87,25 ± 15,52	0,166
	< 6,50	52	80,44 ± 15,07	
<b>Boy</b>	≥ 6,50	12	165,08 ± 10,44	0,853
	< 6,50	52	165,67 ± 9,76	
<b>Bel Çevresi</b>	≥ 6,50	12	104,33 ± 14,11	0,363
	< 6,50	52	100,87 ± 11,27	
<b>Kalça Çevresi</b>	≥ 6,50	12	107,00 ± 13,97	0,913
	< 6,50	52	106,58 ± 11,63	
<b>Bel / kalça</b>	≥ 6,50	12	0,97 ± ,06	0,170
	< 6,50	52	0,94 ± ,06	
<b>Bel / boy</b>	≥ 6,50	12	0,63 ± ,09	0,329
	< 6,50	52	0,61 ± ,07	

**Tablo 15. Hb A1c Değerlerine Göre OGTT ve HOMA-IR Dağılımı( Student's T- Testi)**

	HBA <sub>1c</sub>	N	Ortalama ± Std. Hata	P
<b>OGTT 0. Saat</b>	≥ 6,50	12	173,0 ± 85,1	<b>0,000</b>
	< 6,50	52	106,9 ± 9,1	
<b>OGTT 2. Saat</b>	≥6,50	12	303,6 ± 139,4	<b>0,000</b>
	< 6,50	52	137,5 ± 34,7	
<b>HOMA-IR</b>	≥ 6,50	12	3,6 ± 2,2	<b>0,008</b>
	< 6,50	52	2,4 ± 1,1	

Tanımlanan 4 grubun antropometrik parametreleri arasında homojenite olup olmadığı Levene testi ile değerlendirildi. Buna göre kilo, boy, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel / kalça değeri gruplar arasında homojen dağılıyorken; bel / boy gruplar arasında homojen dağılmıyordu (tablo 16). Homojen dağılan parametreler arasında anlamlılık One- Way ANOVA testi ile değerlendirilirken (tablo 17) homojen dağılmayan parametrelerde Tamhane's T2 testi uygulandı.

**Tablo 16. Antropometrik Parametrelerin Homojenite Testi (Levene İstatistik)**

Antropometrik Parametreler	P
<b>Kilo</b>	,218
<b>Boy</b>	,736
<b>VKİ</b>	,276
<b>Bel Çevresi</b>	,238
<b>Kalça Çevresi</b>	,583
<b>Bel / boy</b>	<b>,027</b>
<b>Bel / kalça</b>	,595

Hastalardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek elde edilen serumda biyokimya ve hormon analizleri yapıldı. Parametrelerin gruplar arasında homojen dağılıp dağılmadığına Levene's istatistiği ile karar verildi.  $p < 0.05$  ise parametreler homojen dağılmıyor, şeklinde yorumlandı. Buna göre gruplar arasında AKG  $\geq 100$ , OGTT 0. Saat, OGTT 2. Saat, AST, trigliserit, CRP, vitamin D, Hb A1c ve HOMA-IR değerleri homojen dağılmıyorken; albumin, kalsiyum, potasyum, sodyum, fosfor, üre, kreatinin, ALT, HDL, LDL, total protein, ürik asit, ferritin, folat, vitamin B12, parathormon, WBC, HB, HCT, MCV, PLT, spot idrarda albumin/kreatinin , insülin değerleri homojen dağılıyordu (tablo 17). Homojen dağılan parametrelerde ANOVA testi ile anlamlılık araştırılırken (tablo 18) homojen dağılmayan parametrelerde Tamhane' s T2 testi uygulandı. ANOVA p değerine göre sadece HDL değerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış olup hangi gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu Tukey testi ile analiz edildi.

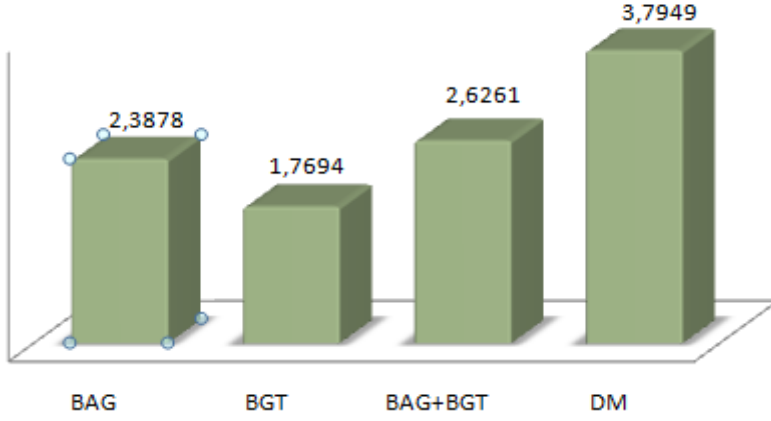
**Tablo 17. Kan ve İdrar Parametrelerinin Homojenite Testi ( Levene İstatistiği)**

<b>PARAMETRELER</b>	<b>p</b>
<b>AKG <math>\geq</math> 100</b>	<b>,008</b>
<b>OGTT 0. Saat</b>	<b>,000</b>
<b>OGTT 2. Saat</b>	<b>,000</b>
<b>Albumin</b>	,619
<b>Kalsiyum</b>	,302
<b>Potasyum</b>	,670
<b>Sodyum</b>	,183
<b>Fosfor</b>	,612
<b>Üre</b>	,179
<b>Kreatinin</b>	,254
<b>AST</b>	<b>,013</b>
<b>ALT</b>	,570
<b>HDL</b>	,666
<b>LDL</b>	,650
<b>Trigliserit</b>	<b>,000</b>
<b>Total Protein</b>	,647
<b>CRP</b>	<b>,013</b>
<b>Ürik Asit</b>	,252
<b>Ferritin</b>	,050
<b>Folat</b>	,144
<b>VitaminB12</b>	,269
<b>Vitamin D</b>	<b>,000</b>
<b>Parathormon</b>	,427
<b>WBC</b>	,050
<b>HB</b>	,721
<b>HCT</b>	,396
<b>MCV</b>	,476
<b>PLT</b>	,057
<b>Spotİdrarda Albumin / Kreatinin</b>	,097
<b>İnsülin</b>	,383
<b>HBA<sub>1c</sub></b>	<b>,000</b>
<b>HOMA-IR</b>	<b>,002</b>

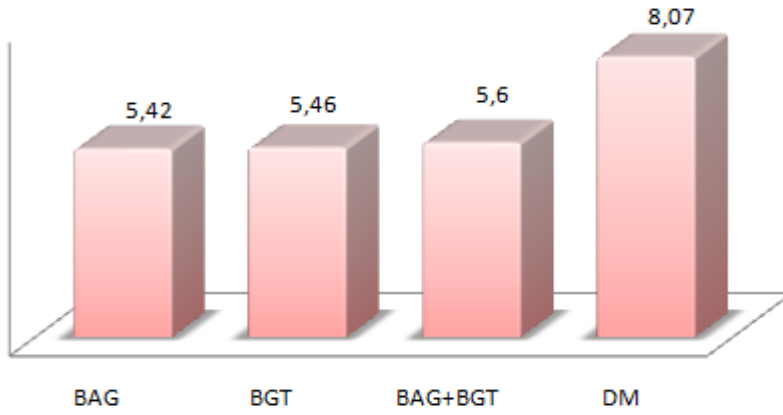
**Kısaltmalar:** AKG: Açlık Kan Glukozu; OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein,

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, CRP: C- Reaktif Protein, WBC: White Blood Cell, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Platelet, HB A<sub>1c</sub>: Hemoglobin A<sub>1c</sub>

**Grafik 6. Gruplara Göre HOMA-IR Ortalama Değerleri**



**Grafik 7. Gruplara Göre HB A<sub>1c</sub> Değerinin Ortalama Değerleri**





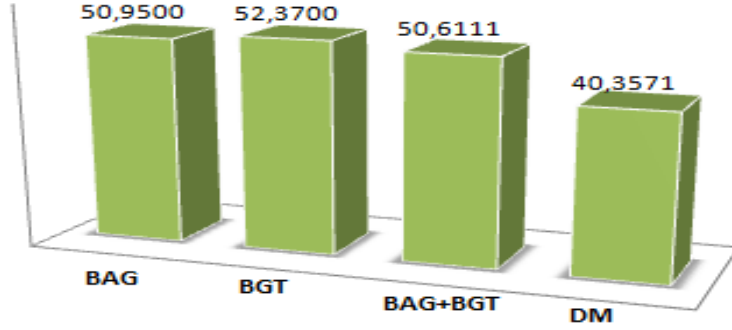
**Tablo 18.Homojen Dağılan Parametrelerin One Way ANOVA Testi Sonuçları**

Parametre	P	Parametre	P değeri	Parametre	P
Albumin	,927	HDL	,042	Parathormon	,328
Kalsiyum	,256	LDL	,122	WBC	,062
Potasyum	,255	Total Protein	,786	HB	,129
Sodyum	,565	CRP	,083	HCT	,135
Fosfor	,073	Ürik Asit	,205	MCV	,484
Üre	,648	Ferritin	,273	PLT	,809
Kreatinin	,584	Folat	,670	Spot idrarda Albumin/Kreatinin	,731
ALT	,710	Vitamin B12	,611		
İnsülin	,667				

**Tablo 19. HDL Testinin Gruplar Arasında Anlamlılığının Araştırılması ( Tukey Testi)**

Parametre	1	2	Ortalama Fark (1-2)	Std. Hata	P	95% Güven Aralığı		
						Alt Sınır	Üst Sınır	
HDL	BAG	BGT	-1,41	4,93	,801	-14,87	12,04	
		BAG +	BGT	,34	3,76	,931	-9,93	10,62
		DM	10,60	4,06	,014	-,48	21,68	
	BGT	BAG	1,41	4,93	,801	-12,04	14,87	
		BAG +	BGT	1,76	5,13	,730	-12,24	15,77
		DM	12,01	5,35	,017	-2,59	26,62	
	BAG +	BAG	BAG	-,34	3,76	,931	-10,62	9,93
		BGT	-1,76	5,13	,730	-15,77	12,24	
		DM	10,25	4,30	,009	-1,49	22,00	
	DM	BAG	-10,60	4,06	,014	-21,68	,48	
		BGT	-12,01	5,35	,017	-26,62	2,5928	
		BAG +	BGT	-10,25	4,30	,009	-22,00	1,49

**Grafik 8. Gruplara Göre HDL-Kolesterol Ortalama Değerleri**



HOMA-IR insülin direncinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bizde 2.50 değerini sınır kabul ederek HOMA-IR > 2.50 üzerini insülin direnci olarak kabul ederek iki grup oluşturduk. Bu gruplar arasında antropometrik parametrelerin ortalama değerleri ve p değerleri tablo 20 de gösterilmiştir. Bel çevresi ve bel / boy değeri gruplar arasında anlamlı farklılık gösteriyor iken VKİ, kalça çevresi, bel / kalça değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu.

**Tablo 20. HOMA-IR Değerlerine Göre Antropometrik Parametrelerin Ortalama Değerleri (Student's T-Testi)**

	HOMA-IR	N	Ortalama ± Std. Hata	P değeri
<b>VKİ</b>	≥ 2,50	30	30,73 ± 4,63	0,177
	< 2,50	34	29,03 ± 4,68	
<b>Bel Çevresi</b>	≥2,50	30	105,13 ± 9,3	<b>0,020</b>
	< 2,50	34	98,32 ± 12,93	
<b>Kalça Çevresi</b>	≥ 2,50	30	109,33 ± 10,80	0,093
	< 2,50	34	104,29± 12,62	
<b>Bel /Kalça</b>	≥ 2,50	30	0,96 ± 0,05	0,218
	< 2,50	34	0,94 ± 0,07	
<b>Bel / Boy</b>	≥2,50	30	0,63 ± 0,06	<b>0,020</b>
	< 2,50	34	0,59 ± 0,07	

HOMA-IR değerlerine göre oluşturulan gruplar arasında; HOMA-IR metabolik parametrelerden sadece insülin ve HB A<sub>1c</sub> ile anlamlı farklılık gösteriyordu (tablo 21).

**Tablo 21. HOMA-IR Değerlerine Göre Metabolik Parametrelerin Ortalama Değerleri ( Student's T-Testi)**

	HOMA-IR	N	Ortalama ± Std. Hata	P
<b>Trigliserit</b>	≥ 2,50	30	165,26 ± 104,68	0,090
	< 2,50	34	126,70 ± 73,13	
<b>HDL</b>	≥ 2,50	30	45,60 ± 14,43	0,063
	< 2,50	34	51,47 ± 10,20	
<b>LDL</b>	≥ 2,50	30	120,01 ± 35,04	0,113
	< 2,50	34	106,69 ± 31,27	
<b>CRP</b>	≥ 2,50	30	0,51 ± 0,64	0,176
	< 2,50	34	0,32 ± 0,38	
<b>Ürik Asit</b>	≥ 2,50	30	5,40 ± 1,72	0,237
	< 2,50	34	4,95 ± 1,25	
<b>İnsülin</b>	≥ 2,50	30	12,60 ± 3,88	<b>0,000</b>
	< 2,50	34	6,26 ± 1,89	
<b>HBA<sub>1c</sub></b>	≥ 2,50	30	6,51 ± 2,21	<b>0,050</b>
	< 2,50	34	5,65 ± 0,83	

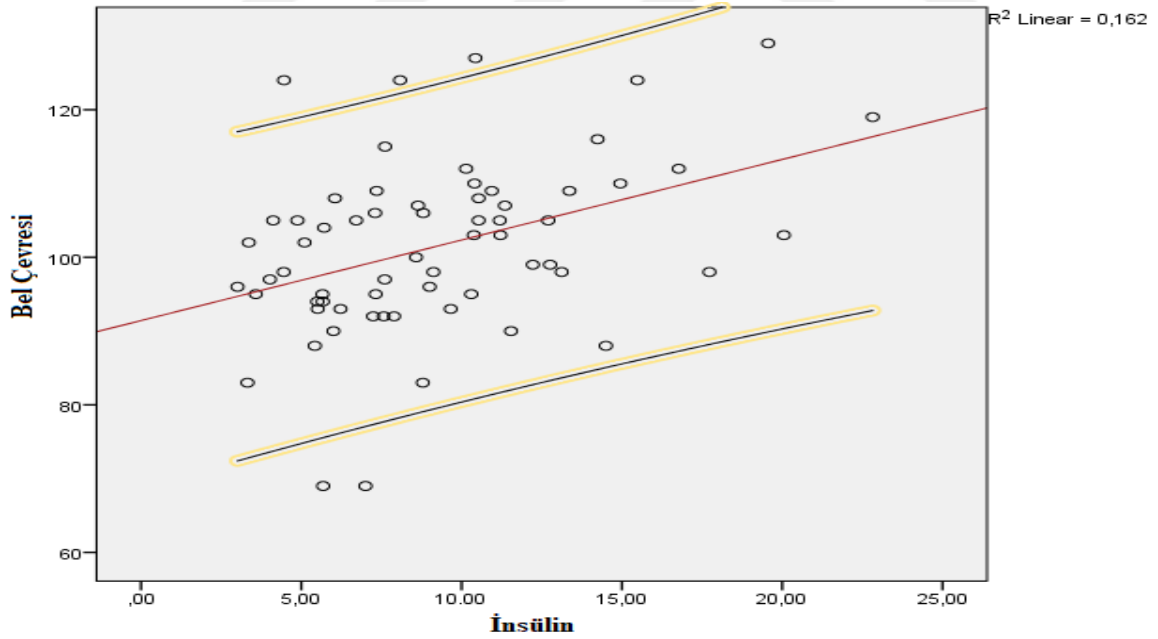
Hastalarımızın bel çevresi, kalça çevresi, VKİ, bel / boy, bel / kalça değerlerinin insülin değeri ile korelasyonları için Kolmogorov-Smirnov normallik testi uygulandı. VKİ dışındaki parametreler normal dağılıyordu. VKİ – insülin korelasyonu için Spearman korelasyon testi, normal dağılan parametrelere Pearson Korelasyon testi yapıldı. Bu testlere göre bel çevresi, kalça çevresi, bel / boy değerleri ve VKİ insülin ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösteriyordu (tablo 22).

**Tablo 22. Antropometrik Parametrelerin İnsülin İle Korelasyonu ( Pearson Korelasyon Testi)**

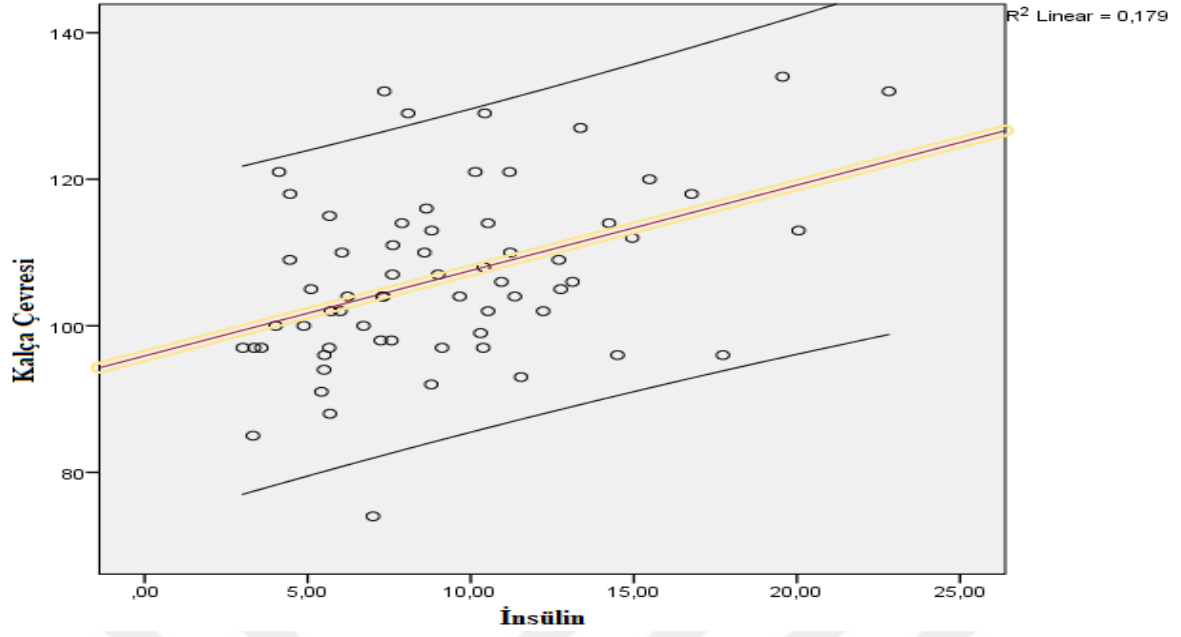
Parametre	n	Pearson Korelasyon Katsayısı	p
Bel Çevresi	64	0,403	<b>0,001</b>
Kalça Çevresi	64	0,423	<b>0,000</b>
Bel / Kalça	64	-0,009	0,942
Bel / Boy	64	0,410	<b>0,001</b>

**Tablo 23. VKİ – İnsülin Korelasyonu ( Spearman Korelasyon Testi)**

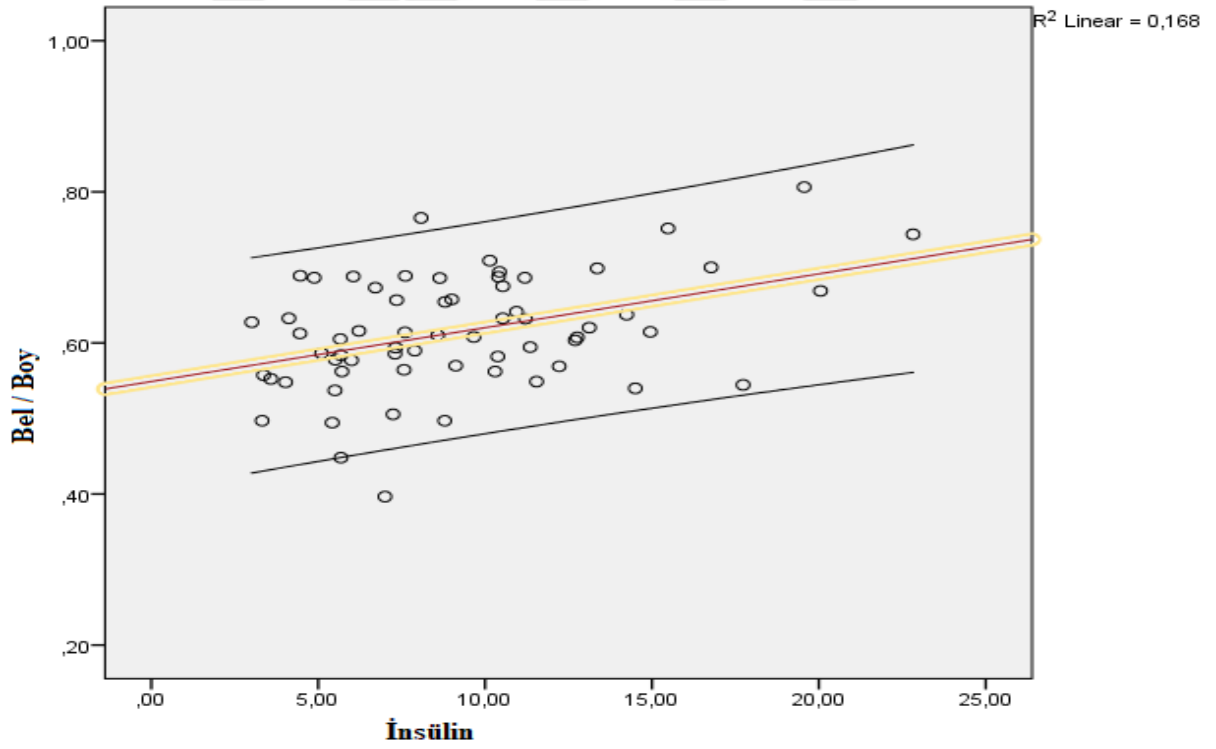
Parametre	n	Spearman Korelasyon Katsayısı	p
VKİ	64	0,396	0,001



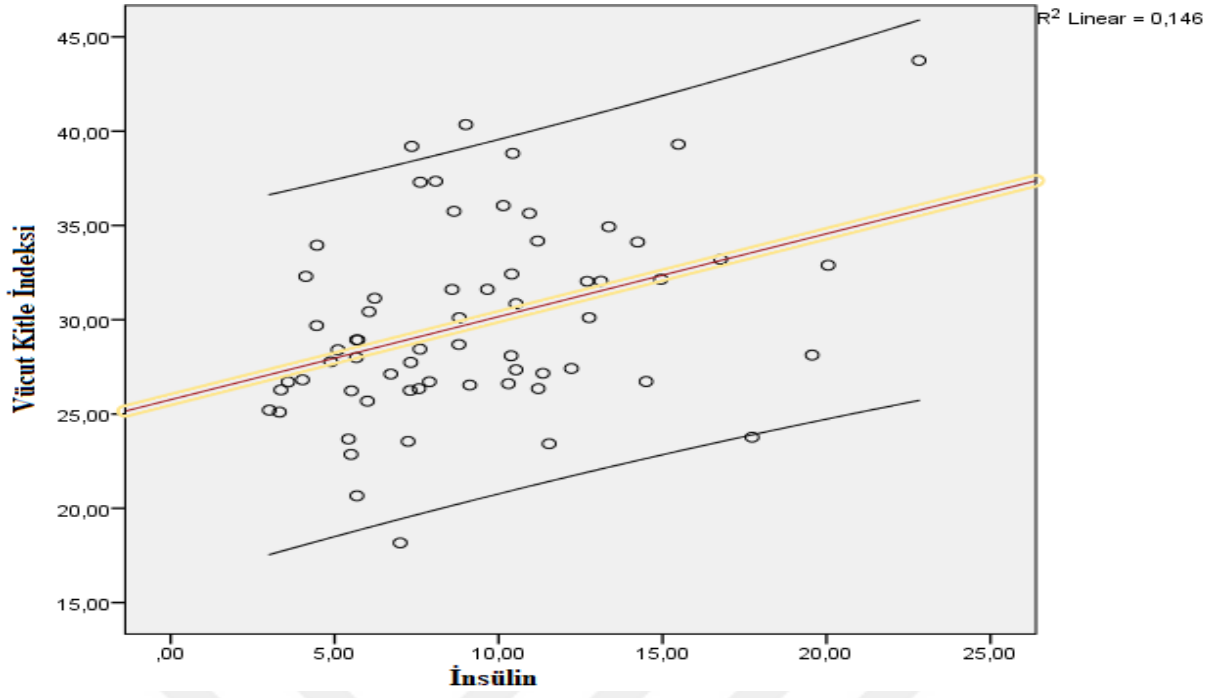
**Grafik 9. Bel Çevresi – İnsülin Korelasyon Eğrisi (Scatter Diagramı)**



**Grafik 10. Kalça Çevresi – İnsülin Korelasyon Eğrisi ( Scatter Diagramı)**



**Grafik 11. Bel / Boy – İnsülin Korelasyon Eğrisi ( Scatter Diagramı)**



**Grafik 12. Vücut Kitle İndeksi – İnsülin Korelasyon Eğrisi ( Scatter Diagramı)**

## 6. TARTIŞMA

Prediyabet, kan glukozu seviyesinin normalin üzerinde ancak diyabet eşiklerinin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Primer ya da sekonder nedenlerle oluşan  $\beta$  hücre disfonksiyonuna bağlı insülin direnci ile karakterize metabolik bir bozukluk olup diyabet gelişme olasılığı nedeniyle önem arz etmektedir (43).

İlk kez 1952 yılında gestasyonel diyabeti olan kadınlarda gebelik sonrası artmış riski vurgulamak için prediyabet terimini kullanılmış ve 1959'da da bugün kullandığımız anlamda prediyabet tanımı ilk kez yapılmıştır. 60'lı yıllarda ise prediyabet için riskli bireyler tariflenmiştir. İlk kez 1979'da Ulusal Diyabet Veri Grubu bozulmuş glukoz toleransını tanımlamıştır. 1997'de Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanımını yapmıştır. ADA; 2005'ten itibaren BAG ve BGT için prediyabet deyimini kullanmaktadır (50).

İnsülin direnci ve bozulmuş  $\beta$ -hücre fonksiyonu, tip 2 DM' de gözlenen ve hem BGT hem de BAG' lı hastalarda tespit edilebilen birincil kusurlardır. Bununla birlikte, klinik çalışmalar, insülin direnci bölgesinin bu iki bozukluk arasında değiştiğini gösterirken, BGT 'li bireylerde sadece hafif hepatik insülin direnci ile belirgin kas insülin direnci var iken BAG hastaları, normal veya normale yakın kas insülin duyarlılığı ile ciddi hepatik insülin direncine sahiptirler. Hem BAG hem de BGT, erken faz insülin sekresyonunda bir azalma ile karakterize edilirken, BGT' li bireylerde de geç faz insülin sekresyonunda bozulma olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (179-184). Çalışmalarda prediyabetik bireyleri kendi içlerinde ve aşikar DM ile karşılaştırarak antropometrik parametrelerin ve metabolik parametrelerin öngörücü değeri araştırılmış ama net bir fikir birliği halen oluşmamıştır (166-169; 185-189). Çalışmamızda prediyabetik bireylerde antropometrik ölçümlerin metabolik parametrelerle karşılaştırılması amaçlanmış olup çalışmamıza 40 prediyabetik, 14 diabetik birey dahil edildi.

Çalışmaya alınanlar cinsiyetlerine göre gruplandırıldığında bu iki grup arasında kilo, boy, kalça çevresi, bel – kalça oranı, bel –boy oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Ford ve ark. (193) ; Berber ve ark.’ na (194) göre bel çevresi erkeklerde kadınlara göre daha geniş iken Ko ve ark.’ na (195) göre ise kadınlarda erkeklere oranla daha geniş bel çevresi saptanmıştı. Bizim çalışmamıza göre ise bel çevresi her iki cinsiyette birbirine oldukça yakındı. Shimokata ve ark.’ nın (197) çalışmasına göre bel – kalça oranı kadınlara göre erkeklerde daha yüksek idi, bizim sonuçlarımızda da benzer şekilde bel – kalça çevresi erkeklerde istatistiksel olarak daha yüksek olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmada prediyabetiklere göre diabetiklerde kilo, boy, bel çevresi, kalça çevresi ve VKİ değerlerinin artmış olduğunu bulmamıza rağmen gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. Bel / kalça değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değilken bel/ boy değeri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı idi. Bel / boy değeri prediyabetik BAG, BGT ve BAG+BGT grupları ile DM grupları arasında istatistiksel olarak farklı idi. Karimollah ve ark.’ nın (198) çalışmasına göre prediyabetik bireylerde bel – boy oranı diabetik bireylerden daha yüksek olup bel –boy oranının DM öngörüsünde iyi bir belirteç olduğu vurgulanmıştır. Bizde çalışmamızda benzer şekilde prediyabetik bütün gruplar ile DM arasında anlamlı farklılık saptadık.

HOMA-IR için  $\geq 2,50$  değeri insülin direnci olarak kabul edildiğinde (170) antropometrik parametrelerden bel çevresi ve bel / boy değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş iken metabolik parametrelerden insülin ve HBA1c istatistiksel olarak anlamlı idi. Jamar ve ark. ‘ nın (196) yaptığı bir çalışmada HOMA-IR değeri ile bel çevresi, bel / kalça, bel / boy, VKİ arasında anlamlı ilişki olduğu söylenmesine rağmen bizim çalışmamızda sadece bel çevresi ve bel / boy değeri anlamlı farklılık göstermiş idi.

Bel / boy değeri birçok çalışmada insülin direnci için oldukça hassas, ucuz, noninvaziv ve değerlendirilmesi kolay bir test olarak tanımlanmıştır (196,199). Behboudi-Gandevani ve ark.’ na (199) göre, bel / boy oranı insülin direnci için diğer antropometrik parametrelere göre daha hassas bulunmuş olup bizim çalışmamız da bunu desteklemekte idi. Antropometrik parametrelerin insülin ile korelasyonuna baktığımızda da bel / boy değerinin istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiğini, aynı zamanda bel çevresi ve kalça çevresinin de insülin



ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadığımız çalışmamız Jamar ve ark. 'nın (196) bulguları ile benzerlik göstermekte idi.

Abdominal obezite, hem insülin direnci hem de diyabet ile yakından ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Abdominal yağ, hormonal olarak aktif olduğu düşünülen adipokinleri salgılayan ve bu şekilde glukoz toleransını etkileyen, tümör nekroz faktörü-a, interlökin-6, ya da rezistin gibi sitokinlerin salınımı ile adipoz dokuda düşük dereceli kronik enflamasyonu başlatarak, insülin direncine ve pankreatik hücre hasarına yol açar; diyabetin gelişimini ve ilerlemesini artırır. Prediabetik ve diabetik bireylerde kronik enflamasyona sekonder olarak CRP değerlerinin artabileceği bildirilmiştir (187). Kato ve ark.'na (191) göre BGT, BAG' ye kıyasla daha yüksek CRP değerlerine sahip iken bizim çalışmamızda CRP değerleri prediabetik gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu farklılığın vaka sayımızın azlığına bağlı olabileceğini ve daha geniş popülasyonlar ile çalışmanın tekrarının uygun olabileceğini düşünmekteyiz.

Williams ve ark' na göre. BAG ve BGT prevalansında belirgin cinsiyet farklılıkları saptanmış, BGT kadınlarda daha yaygın iken BAG erkeklerde daha yaygın olarak bulunmuştur (188). Tütüncüoğlu ve ark'nın (179) çalışması ile benzer cinsiyet dağılımlarına sahip olan çalışmamızda prediabetik ve diabetik gruplarda kadınların sayısı daha çok iken istatistiksel olarak farklılık anlamlı değildi.

Buhowmik ve ark.'nın (172) prediabetik bireyleri sağlıklı ve diabetik bireyler ile karşılaştırdığı bir çalışmalarında trigliserit düzeyi ile glukoz intoleransı düzeyini pozitif, HDL-C düzeyini negatif korele bulmuşlardır. Bizde benzer şekilde çalışmamızda insülin direnci olan bireylerde trigliserit düzeyini daha yüksek, HDL düzeyini daha düşük, LDL düzeyini ise her iki grupta benzer düzeylerde bulduk. Diyabetli hastalarda, genellikle "diyabetik dislipidemi" olarak tanımlanan lipit anormallikleri tipik olarak yüksek toplam kolesterol, yüksek trigliseritler, HDL ve artmış LDL seviyeleri ile karakterize olup LDL seviyeleri orta derecede artabilir veya bizim çalışmamızda olduğu gibi normal olabilir. Onat ve ark.'nın (177) gerçekleştirdiği bir çalışmaya benzer şekilde HDL düzeyi BAG ile BGT arasında anlamlılık göstermez iken bizim çalışmamızda da HDL, prediabetik bütün gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiş ama diabetik grup ile karşılaştırıldığında bütün prediabetik gruplar ile anlamlı farklılık göstermiştir. Chakarova ve ark. 'nın (178) yaptığı

çalışmada izole BGT, izole BAG' ye göre daha yüksek trigliserit, daha düşük HDL düzeyine sahip iken; Lorenzo ve ark. yaptığı bir çalışmada ise izole BAG ve izole BGT grupları ile kombine BAG+BGT grubu arasında HDL açısından anlamlı farklılık saptanmış. Bizim çalışmamızda ise kombine grupta HDL değerleri izole BAG ve izole BGT gruplarına göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lipid anormallikleri tip 2 DM ve prediyabetli bireylerde yaygın (171,172) olmasına rağmen, lipit paterni etnik gruplar, ekonomik düzeyler ve sağlık hizmetlerine erişim gibi sebeplerle ilişkili olarak farklılık gösterebilmektedir (173,174).

Tütüncüoğlu ve ark.'nın (179) çalışmasına göre trigliserit, HDL, LDL ve ürik asit düzeyleri diabetik bireylerde prediyabetiklere göre daha yüksek seviyelerde olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık bulunamamış olup bizim çalışmamız ile bulgularımız oldukça benzerdir.

## 7. SONUÇ

Prediyabet, kan glukozu seviyesinin normalin üzerinde ancak diyabet eşiklerinin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Primer ya da sekonder nedenlerle oluşan  $\beta$  hücre disfonksiyonuna bağlı insülin direnci ile karakterize metabolik bir bozukluk olup diyabet gelişme olasılığı nedeniyle önem arz etmektedir. Prediyabetten diyabete dönüşüm oranı popülasyonun özelliklerine ve prediyabetin özelliklerine göre değişmekle birlikte, her yıl prediyabetli bireylerin yaklaşık % 5-10' u diyabetik hale gelmektedir. Bir ADA paneline göre, prediyabetli bireylerin % 70 kadarında sonunda diyabet gelişmektedir.

Prediyabetin etkili bir şekilde yönetilmesi, aşikar diyabete ilerlemesinin geciktirilmesi ve önlenmesi için önemlidir. Bu nedenle, ADA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), hastalık seyrinin başlarında prediyabetin tanımlanmasını ve tedavi edilmesini önermektedir.

Antropometri terimi, ilk kez 17. yüzyılda Johann Sigismund Elsholtz tarafından Antropometri el kitabında kullanılmıştır. El kitabı, insan vücudunu bilimsel ve tıbbi amaçlar için araştıran en eski kayıtlı materyal olarak değerlendirilmektedir ve insan vücudu ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi tanımlamak için nicel bir yaklaşım getirmiştir. Antropometrik parametrelerin en çok kullanıldığı klinik uygulamalarından biri obezitenin tanımlanmasıdır. Kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, dislipidemi ve hipertansiyonun önemli bir değiştirilebilir risk faktörü obezitedir. Obezitenin tanımlanması için birçok antropometrik parametre tanımlanmıştır. Bunlar; vücut kitle indeksi (VKI), bel çevresi, kalça çevresi, bel / kalça ve bel / boy değeri şeklindedir. Vücut bileşenleri ve vücut yağ dağılımının basit antropometrik ölçümler ile tanımlamak klinik uygulamada pratik ve değerli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Prediabetli bireylerin antropometrik parametreleri ile metabolik parametrelerinin karşılaştırılmasını amaçladığımız çalışmamızda antropometrik parametrelerden sadece bel – boy oranının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini, metabolik parametrelerden ise HBA1c, HOMA-IR ve HDL' nin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini bulmuş bulunmaktayız. Buna göre prediyabetik bireylerde bel – boy değerinin diyabete ilerleyişte bir

öngörücü olarak kullanılabilceği kanaatini taşırmaktayız. Temelinde insülin direncinin birincil rol oynadığı düşünölen prediabetin teşhis ve izleminde insülin direnci ile ilişkilendirilen santral obezite ve bununla ilgili antropometrik parametrelerin hastaların klinik izleminde kullanımının yarar sağlayacağı fikrini taşırmaktayız.



## 8. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1:S67-74.
2. WHO (2014). About diabetes. World Health Organization: Retrieved April 4, 2014.
3. WHO, Diabetes Fact sheet No. 312. WHO: October 2013. Retrieved March 25, 2014.
4. Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Miles, J. M., & Fisher, J. N. (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32(7), 1335–1343.
5. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell BiochemBiophys*. 2015 Sep;73(1):181-5.
6. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. (2018). Ankara: BAYT Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri.
7. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. (2016). *Diabetes Care*, 39 Suppl 1, S4-S5.
8. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2002 Apr;23(4):373-8.
9. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005 Apr;12(2):223-9.,
11. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015 Mar 15;6(2):296-303
12. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 64-9.
13. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Dördüncü baskı. Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın Ve Tanıtım Ltd.Şti. Ankara 2009; 15-28.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1): S81–S90
15. Farmer A. Use of HbA1c in the diagnosis of diabetes. *BMJ* 2012; 345: e7293
16. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q*. 2004 Apr-Jun;27(2):113-25.

17. Gerich, J. E. Contributions of insulin-resistance and insulin secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.* 2003, 78, 447-456.
18. Kahn, S. E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003, 46, 3-19.
19. Morwessel NJ. The genetic basis of diabetes mellitus. *AACN Clin Issues Adv Pract Acute Crit Care.* 1998;9(4):609–614.
20. Kyvik KO, Green A, Beck-Nicksen H. Concordance rates of insulin-dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ.* 1995;311(7010):913–917.
21. Andreoletti L, Hober D, Hober-Vanderberghe C, et al. Detection of coxsackia B virus RNA sequence on whole blood samples from adult patients with the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Med Virol.* 1997;52(3):121–127.
22. Dahll-Jorgensen K, Joner G, Hassen KF. Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care.* 1991;14(11):1081–1083.
23. Juneja R, Palmer JP. Type 1 1/2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;108(suppl 3):S88.
24. Taylor SE, Accili D, Imae Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes.* 1994;43:735–740.
25. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1): S81–S90
26. Solis-Herrera C Triplitt CL Lynch JL. Nephropathy in youth and young adults with type2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 456
27. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *MethodistDebaquey Cardiovasc J.* 2018 Oct-Dec;14(4):289-297.
28. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes* 1997;5:177–269.
29. DeFronzo RA. Lecture Lilly. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusionresponsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:667–87.

30. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334:777–83.
31. Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? *Diabetologia* 1995;38:992–7
32. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337–43.
33. Diabetes Public Health Resources: diabetes statistics from NIDDK, Center for Disease Control, and the National Diabetes Information Clearinghouse. 2003 Available at: from [www.niddk.nih.gov](http://www.niddk.nih.gov). Accessed March 6, 2004.
34. Gerich JE. Is insulin resistance the principal cause of type 2 diabetes? *Diabet Obes Metab*. 1999;1:257–263.
35. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98.
36. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002 Jan;16(2):17-23.
37. Taylor SE, Accili D, Imae Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes*. 1994;43:735–740.
38. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:160–178.
39. Ratner RE. Pathophysiology of the diabetes disease state. In: Franz MJ, ed. *Diabetes and Complications: A Core Curriculum for Diabetes Education*. 5th ed. Chicago: American Association of Diabetes Educators; 2003:3–15.
40. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, et al. Beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1983–1992
41. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y, Takahashi H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes*. 2003 Mar;52(3):581-7.

42. Pujol JB, Christinat N, Ratinaud Y, Savoia C, Mitchell SE, Dioum EHM. Coordination of GPR40 and Ketogenesis Signaling by Medium Chain Fatty Acids Regulates Beta Cell Function. *Nutrients*. 2018 Apr 12;10(4).
43. International Diabetes Federation BGT/BAG Consensus Statement. Report of an Expert Consensus Workshop. *Diabet Med* 2002;19:708-23
44. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011; 378:31–40.
45. Roden M. [Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis]. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Apr;128 Suppl 2:S37-40.
46. Prevention of diabetes mellitus: report of a WHO study group. *WHO Tech Rep Ser* 1994;844:1-100
47. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1989;12: 464-474
48. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-621
49. Tuomilehto J, Wolf E. Primary prevention of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987;10: 238-248
50. King H, Dowd JE. Primary prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:3-8
51. Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Zimmet P, Alberti K, Knowler W. Primary prevention of diabetes mellitus. In: Alberti K, Zimmet P, DeFronzo R, Keen H, eds. *International textbook of diabetes mellitus*. Chichester, England: John Wiley, 1997:1799-827.
52. Hamman RF. Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Metab Rev* 1992; 8:287-338.
53. Katikireddi SV, Morling JR, Bhopal R. Is there a divergence in time trends in the prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes? A systematic review in South Asian populations. *Int J Epidemiol*. 2011;40:1542–53.



54. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
55. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care*. 2009; 32:287–94.
56. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 5. Brussels: International Diabetes Federation; 2011.
57. Forouhi NG, Luan J, Hennings S, et al. Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990–2000. *Diabet Med*. 2007; 24:200–7.
58. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007; 30:753–9.
59. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78:305–12.
60. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009; 374:1677–86.
61. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368:1096–105.
62. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
63. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) *Diabetologia*. 2006; 49:289–97.
64. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to

- lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27:155–61.
65. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344:1343–50.
66. Sattar N, McConnachie A, Ford I, et al. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes*. 2007; 56:984–91.
67. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009;373:2215–21.
68. Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, et al. Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2004; 53:160–5.
69. Mason CC, Hanson RL, Knowler WC. Progression to type 2 diabetes characterized by moderate then rapid glucose increases. *Diabetes*. 2007; 56:2054–61.
70. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004;53 (Suppl 3):S16–S21.
71. Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, et al. Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest*. 1988; 81:435–41.
72. Maestre GE. Reduction of cognitive decline in patients with or at high risk for diabetes. *Curr Geriatr Rep*. 2017; 6:188–195.
73. Buysschaert M, Medina JL, Bergman M, et al. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine*. 2015; 48:371–393.
74. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379:2279–2290.
75. Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, et al. Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the Gutenberg Health Study. *J Diabetes Complications*. 2014; 28:482–487.
76. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93:137–188.

77. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med.* 2007; 24:137–144. [C]
78. Wong TY, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet.* 2001;358:1134–1140.
79. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:673–682.
80. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, et al. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016; 33:1615–1624.
81. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig.* 2017; 8:646–655
82. Nasr G, Sliem H. Silent myocardial ischemia in prediabetics in relation to insulin resistance. *J Cardiovasc Dis Res.* 2010 Jul;1(3):116–21.
83. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med.* 2004 Oct 25;164(19):2147–55.
84. Isordia-Salas I, Galván-Plata ME, Leños-Miranda A et al. Proinflammatory and prothrombotic state in subjects with different glucose tolerance status before cardiovascular disease. *J Diabetes Res.* 2014;2014:631902.
85. Bembde AS. A study of plasma fibrinogen level in type-2 diabetes mellitus and its relation to glycemic control. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2012 Jun;28(2):105–8.
86. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care.* 2003; 26:1251–1257.
87. Tai ES, Goh SY, Lee JJ, et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care.* 2004; 27:1728–1734.
88. Rijkkelijkhuizen J, Nijpels J, Heine R, Bouter L, Stehouwer C, Dekker J. High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn study. *Diabetes Care.* 2007; 30:332–336.

89. Balkau B, Eschwège E, Papoz L, et al. Risk factors for early death in non-insulin dependent diabetes and men with known glucose tolerance status. *BMJ*. 1993;307:295–299.
90. Dagogo-Jack S, Egbuonu N, Edeoga C. Principles and practice on non-pharmacological interventions to reduce cardiometabolic risk. *Med Princ Pract*. 2010; 19:167–175.
91. Dagogo-Jack S. Endocrinology & metabolism: complications of diabetes mellitus. In: Singh AK, editor. *Scientific American medicine*. Hamilton, ON: Decker Intellectual Properties; 2015.
92. Papa G, Degano C, Iurato MP, Licciardello C, Maiorana R, Finocchiaro C. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12:20.
93. American Diabetes Association. Chapter 5. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):51–54.
94. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013; 34:3035–3087.
95. Glucophage SR-smpc [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 6]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6298/smpc>
96. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
97. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med*. 2005;142:323–332.
98. Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018;12:393–408.
99. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. *Drugs*. 2015;75:1071–1094.

100. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016; 374:1321–1331.
101. Armato JP, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, et al. Successful treatment of prediabetes in clinical practice using physiological assessment (STOP DIABETES). *Lancet Diabetes Endo.* 2018; 6:781–789.
102. Ulijaszek S.-J., Mascie-Taylor C. G. N. *Anthropometry: The Individual and the Population.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2005.
103. Albrizio A. Biometry and anthropometry: from Galton to constitutional medicine. *Journal of Anthropological Sciences.* 2007;85:101–123.
104. Cuff T. Biometric method, past, present, and future. In: Irwin J. O., editor. *Historical Anthropometrics.* Aldershot, UK: Ashgate; 1998. pp. 363–375. [Google Scholar]
105. Ercan I, Ocakoglu G, Sigirli D, Ozkaya G. Statistical shape analysis and usage in medical sciences. *Turkiye Klinikleri Journal of Biostatistics.* 2012;(4):27–35.
106. Vegter F., Hage J. J. Clinical anthropometry and canons of the face in historical perspective. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2000;106(5):1090–1096.
107. Smith P. H. Artists as scientists: nature and realism in early modern Europe. *Endeavour.* 2000;24(1):13–21.
108. Yılmaz A., Çıkmaz S., Mesut R. Evaluation of turkish males with respect to Leonardo' scircle and upper extremity ratios. *Balkan Medical Journal.* 2005;22:137–141.
109. Özaslan A., İşcan M. Y., Özaslan İ., Tuğcu H., Koç S. Estimation of stature from body parts. *Forensic Science International.* 2003;132(1):40–45.
110. Pryzbek M, Liu J. Association between upper leg length and metabolic syndrome among US elderly participants-results from the NHANES (2009-2010). *J Geriatr Cardiol.* 2016 Jan;13(1):58-63.
111. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412–9.
112. Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E804–12.

- 113.McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001;24:460–4.
- 114.Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22:1462–70.
- 115.Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab*. 1998;63:134–41.
- 116.Yenigün M (Editör). İnsülin direnci ve ölçüm metodları. In: Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2nci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001:839-52.
- 117.Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. *Journal Clinic Medicine, metabolik sendrom özel sayısı*. İstanbul, 2005:12-8.
- 118.Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487- 95.
- 119.Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insülin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insülin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412–9.
- 120.Harris P, Mann L, Phillips P, Bolger-Harris H, Webster C. Diabetes management in general practice. Guidelines for type 2 diabetes. 17th edn. 2011–2012. The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia.
- 121.TDV. Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Türkiye Diyabet Vakfı,Prediyabet Çalışma Gurubu. 2017;1.Baskı
122. Çuvalları DB. Hemogloblin A1c Ölçümü. *Diyabet bakımı*. 2012; 35:2674-280.
123. Küçük RR, Rohlfing CL, Çuval DB. Hemogloblin A1c ölçümünün durumu ve iyileştirme hedefleri: kaostan diyabet bakımını iyileştirmeye kadar. *Clin Chem*. 2011; 57 (2): 205-214.
- 124.Amerikan Diyabet Derneği Diabetes mellitus tanısı ve sınıflandırılması. *Diyabet bakımı*. 2010; 33 (Ek 1): S62 – S69.
- 125.Radin MS. Pitfalls in hemogloblin A1c measurement: when results may be misleading. *J Gen Intern Med*. 2014 Feb;29(2):388-94.

126. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of hemoglobin A1c: slow glycosylation of hemoglobin in vitro. *J Clin Invest.* 1976;57:1652–1659.
127. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care.* 1995;18:440–447.
128. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1473–1478.
129. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, vd. Gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabette hepatosit nükleer faktör-1 alfa genindeki mutasyonlar (MODY3) *Nature.* 1996; 384 : 455-458.
130. Yamagata K, Furuta H, Oda N, vd. Gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabette hepatosit nükleer faktör-4alfa genindeki mutasyonlar (MODY1) *Nature.* 1996; 384 : 458-460.
131. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, vd. MODY ile ilişkili hepatosit nükleer faktör-1 beta geninde (TCF2) mutasyon. *Nat Genet.* 1997; 17 : 384-385. doi: 10.1038 / ng1297-384. [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Akademik ]
132. McCarthy MI, Hattersley AT. Moleküler genetikten öğrenme: monojenik ve tip 2 diyabet için gen tanımından kaynaklanan yeni bilgiler. *Diyabet.* 2008; 57 : 2889-298.
133. Harris MI, Robbins DC. Prevalence of adult-onset IDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 1994; 17:1337.
134. Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:561.
135. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, et al. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care* 1995; 18:1557.
136. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42:359.
137. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1654.

- 138.Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4635.
- 139.Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57:1433.
- 140.Lukacs K, Hosszufalusi N, Dinya E, et al. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia* 2012; 55:689.
- 141.Pettersen E, Skorpen F, Kvaløy K, et al. Genetic heterogeneity in latent autoimmune diabetes is linked to various degrees of autoimmune activity: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetes* 2010; 59:302.
- 142.Maruyama T, Nakagawa T, Kasuga A, Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27:971.
- 143.Falorni A, Gambelunghe G, Forini F, et al. Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:309.
- 144.Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328:697.
- 145.Chiu KC, Province MA, Permutt MA. Glucokinase gene is genetic marker for NIDDM in American blacks. *Diabetes* 1992; 41:843.
- 146.Cook JT, Hattersley AT, Christopher P, et al. Linkage analysis of glucokinase gene with NIDDM in Caucasian pedigrees. *Diabetes* 1992; 41:1496.
- 147.Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997; 17:138. Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999; 104:R33.
- 148.Hart AW, Baeza N, Apelqvist A, Edlund H. Attenuation of FGF signalling in mouse beta-cells leads to diabetes. *Nature* 2000; 408:864.



- 149.Hani EH, Stoffers DA, Chèvre JC, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:R41.
- 150.Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133:10.
- 151.Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2005; 28:2141.
- 152.Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2008; 152:540.
- 153.Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994; 83:849.
- 154.Mohan K, Israel KL, Miller H, et al. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration* 2008; 76:181.
- 155.Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001; 90:515.
156. A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001; 90:515.
- 157.Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681.
- 158.Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998; 132:255.
- 159.O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373:1891.
- 160.Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, vd. Yetişkinlerde aşırı kilo ve obezitenin yönetimi için 2013 AHA / ACC / TOS kılavuzu: Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Derneği Uygulama Yönergeleri Görev Gücü ve Obezite Derneği raporu. *Dolaşım* 2014; 129: S102.
- 161.Gnatiuc L, Alegre-Díaz J, Wade R, vd. Mexico City'de Genel ve Karın Adipozitesi ve Mortalitesi: 150.000 Yetişkinin Prospektif Çalışması. *Ann Intern Med* 2019.
- 162.Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Vücut çevresi değil bel çevresi obezite ile ilişkili sağlık riskini açıklamaktadır. *J Clin Nutr* 2004; 79: 379.

- 163.Simpson JA, MacInnis RJ, Peeters A ve ark. Tüm nedenlere bağlı mortalitenin belirleyicileri olarak yağlanma önlemlerinin karşılaştırılması: Melbourne Collaborative Cohort Study. *Obezite (Gümüş Bahar)* 2007; 15: 994.
- 164.Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, vd. Bel çevresi ve mortalite. *J Epidemiol* 2008; 167: 1465.
- 165.Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, vd. Büyük bir ABD kohortunda bel çevresi ve tüm nedenlere bağlı mortalite. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1293.
- 166.Tsai AG, Wadden TA. Klinikte: obezite. *Ann Intern Med* 2013; 159: ITC3.
167. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, Wannamethee SG, Lawlor DA: Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2010, 91: 547-556.
- 168.Qiao Q, Nyamdorj R: Is the association of type II diabetes with waist circumference or waist-to-hip ratio stronger than that with body mass index?. *Eur J Clin Nutr.* 2010, 64: 30-34.
- 169.Freedman DS, Rimm AA. The relation of body fat distribution, as assessed by six girth measurements, to diabetes mellitus in women. *Am J Public Health* 1989;79:715–720.
170. Yamada C, Mitsuhashi T, Hiratsuka N, Inabe F, Araida N, Takahashi E. Optimal reference interval for homeostasis model assessment of insulin resistance in a Japanese population. *J Diabetes Investig.* 2011 Oct 7;2(5): 373-6.
- 171.Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PLoS One.* 2011;6(6):e21041.
- 172.Bhowmik B, Siddiquee T, Mujumder A, Afsana F, Ahmed T, Mdala IA, do V Moreira NC, et al. Serum Lipid Profile and Its Association with Diabetes and Prediabetes in a Rural Bangladeshi Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep 6;15(9). pii: E1944
- 173.Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2009; 5: 150–159.

- 174.Santos-Gallego C.G., Rosenson R.S. Role of HDL in those with diabetes. *Curr. Cardiol. Rep.* 2014;16:512.
- 175.Gerber P.A., Spirk D., Brandle M., Thoenes M., Lehmann R., Keller U. Regional differences of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Switzerland: A national cross-sectional survey. *Swiss Med. Wkly.* 2011;141:w13218.
- 176.Joshi S.R., Anjana R.M., Deepa M., Pradeepa R., Bhansali A., Dhandania V.K. Prevalence of dyslipidemia in urban and rural India: The ICMR-INDIAB study. *PLoS ONE.* 2014;9:e96808.
- 177.Onat A, Can G, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y, Kaya H. Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diabetes, diabetes, and coronary disease in non-diabetic adults. *Acta Diabetol.* 2013 Aug;50(4):519-28.
- 178.Chakarova N, Tankova T, Atanassova I, Dakovska L. Serum lipid and hsCRP levels in prediabetes--impaired fasting glucose (BAG) and impaired glucose tolerance (BGT). *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Oct;86(1):56-60.
- 179.Tutuncuoğlu P, Saraç F, Saygılı F, Ozgen AG, Yilmaz C, Tüzün M. Diabetes and impaired glucose tolerance prevalences in Turkish patients with impaired fasting glucose. *Acta Diabetol.* 2008 Sep;45(3):151-6.
- 180.Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA (2006) Contributions of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 29:1130–1139
181. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales C, Burden AC (2000) Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med* 17:433–440
- 182.Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, Hemraj F, Fareed D, Tuomilehto J, Alberti KG (1999) Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 22:399–402
- 183.Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC (2000) The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 23:1108–1112

184. The DECODE Study Group, for the European Diabetes Epidemiology Study Group (1998) Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 317:371–375
185. Davidson MB, Peters AL, Schriger DL (1995) An alternative approach to the diagnosis of diabetes with a review of the literature. *Diabetes Care* 8:1065–1071.
186. Abdul-Ghani M, Williamsn K, DeFronzo R, Stern M (2006) Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 29:1613–1618
187. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R (2003) the natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore longitudinal study of aging. *Diabetes* 52:1475–1484
188. Williams JW, Zimmet PZ, Shaw JE, de Courten MP, Cameron AJ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG (2003) Gender differences in the prevalence of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in Mauritius. Does sex matter? *Diabet Med* 20:915–20
189. The DECODE Study Group (2002) Age, body mass index and glucose tolerance in 11 European population-based surveys. *Diabet Med* 19:558–565
190. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA (2002) The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes Care* 25:829–834.
191. Kato K, Otsuka T, Saiki Y, Kobayashi N, Nakamura T, Kon Y, Kawada T.
192. Association Between Elevated C-Reactive Protein Levels and Prediabetes in Adults, Particularly Impaired Glucose Tolerance. *Can J Diabetes*. 2019 Feb;43(1):40-45.e2.
193. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes Res*. 2003 Oct;11(10):1223-31.
194. Berber A, Gomez-Santos R, Fanghanel G, Sanchez-Reyes L. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1794–1799.
195. Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, et al. Simple anthropometric indexes and cardiovascular risk factors in Chinese. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21:995–1001.

196. Jamar G, Almeida FR, Gagliardi A, Sobral MR, Ping CT, Sperandio E, Romiti M, Arantes R, Dourado VZ. Evaluation of waist-to-height ratio as a predictor of insulin resistance in non-diabetic obese individuals. A cross-sectional study. Sao Paulo Med J. 2017 Sep-Oct;135(5):462-468.
197. Shimokata H, Tobin JD, Muller DC et al. Studies in the distribution of body fat: I. Effects of age, sex, and obesity. Journal of Gerontology, 1989, 44(2):M66-73
198. Karimollah Hajian-Tilaki and Bezaad Heidari: Is waist circumference a better predictor of diabetes than body mass index or waist-to-height ratio in Iranian adults?. International Journal of Preventive Medicine. 2015 January ;1-5 .
199. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Cheraghi L, Azizi F Could "a body shape index" and "waist to height ratio" predict Insulin resistance and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 205:110-4.

## ÖZGEÇMİŞ

**Dr. Feyyaz ÇAKIR**

Kafkas Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Kars-2020

1989 : Gaziantep 'in Nizip ilçesinde doğdu  
2003-2007 : Ayten Kemal Akınal Anadolu Lisesi'nde okudu  
2008-2014 : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim gördü.  
2014-2015 : 25 Aralık Devlet Hastanesi (Gaziantep) 'te mecburi hizmet görevini  
gerçekleştirdi  
2016- ... : Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda  
araştırm görevlisi olarak göreve başladı ve halen görevine devam etmektedir.  
e-posta : [feyyazcakir09@hotmail.com](mailto:feyyazcakir09@hotmail.com)

**ETİK KABUL FORMU**



T.C  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
(Etik Kurul Başkanlığı)



Sayı : 80576354-050-99/ 115  
Konu : Etik Kurul Değerlendirmesi.

26/06/2018

Sayın; Dr.Öğr.Üy.Halil İ. ERDOĞDU  
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi

“Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı Olanların Antropometrik Ölçümleri İle Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi” adlı çalışmanız Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu komisyonunca 26.06.2018 tarih ve 09 numaralı oturumda incelenmiş ve çalışmanın Etik Kurul yönergelerindeki şartlara uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr.Hülya SOYSAL  
Etik Kurul Bşk.

Eki: 1. Adet Yönetim Kurulu Kararı